

Инфузионная терапия при сепсисе с синдромом капиллярной утечки

 critical.ru/actual/infuz/sepsis_infuz.htm

G.Marx

Университет Ливерпуля, кафедра анестезии, Ливерпуль, Великобритания

Резюме

Для сепсиса характерен значительный внутрисосудистый дефицит жидкости, развивающийся вследствие вазодилатации, венозного застоя и капиллярной утечки. Инфузионная терапия направлена на восстановление внутрисосудистого объёма крови, поддержание стабильной гемодинамики и перфузии органов. Идущая вслед за жидкостным возмещением стабилизация кровообращения достигается обычно у пациентов с сепсисом за счёт отёка тканей, который может оказывать существенное влияние на функцию жизненно важных органов. Объектом интенсивных и полемичных дебатов остаётся вид инфузионной терапии при сепсисе с капиллярной утечкой – должна ли это быть терапия кристаллоидными растворами или коллоидными. В настоящее время нет законченного представления о физиологии повышенной проницаемости сосудов микроциркуляции при состоянии здоровья и при сепсисе. Кроме того, в исследованиях наблюдается недостаток адекватных конечных критериев заместительной инфузионной терапии. В настоящем обзоре критически рассмотрены клинические и экспериментальные данные, касающиеся оценки капиллярной утечки, а также влияния различных видов инфузионной терапии на повышенную проницаемость микроциркуляторного русла при сепсисе.

Ключевые слова : Инфузионная терапия; инфекция, сепсис, септический, септицемия, шок; поражения сосудов, синдром капиллярной утечки

Даже в тех случаях, когда известен инфекционный агент и используется адекватная антибактериальная терапия, сепсис характеризуется высокой летальностью [1,2]. Недавний эпидемиологический опрос, посвящённый тяжёлому сепсису в Соединённых Штатах, определил, что его распространённость составляет 751000 случаев в год, летальность при этом равна 28,6%, имея тенденцию увеличиваться с возрастом – с 10% у детей до 38,4% у людей старше 85 лет. Предполагается также, что ежегодный рост числа случаев сепсиса составит 1,5% [2]. Более того, сепсис связан с продолжительным нахождением пациента как в отделении интенсивной терапии, так и в стационаре [3]. В течение первого года после эпизода сепсиса летальность остаётся высокой, а связанный с сепсисом риск смерти может сохраняться повышенным до пяти лет после госпитализации [4]. В дополнение к этому, качество жизни в долгосрочной перспективе у людей, выживших после сепсиса, ниже, чем у людей контрольной группы такого же возраста и пола [5]. На основе публикуемых цифр заболеваемости и смертности

недавно было рассчитано, что связанное с сепсисом экономическое бремя ежегодно, только для США, измеряется семнадцатью миллиардами американских долларов (16,8 миллиардов евро) [2].

Сепсис и септический шок связаны как с относительной, так и с абсолютной гиповолемией [6]. Абсолютный дефицит внутрисосудистого объёма встречается при лихорадке, сопровождающейся потоотделением, а также при повышенных неучтённых потерях, рвоте, диарее, потерях по дренажам и секвестрации жидкости. Относительный дефицит внутрисосудистого объёма наблюдается вследствие вазодилатации, венозного застоя и нарушений эндотелиального барьера. Вызванные сепсисом функциональные расстройства выражаются в увеличении концентрации лактата в крови, олигоурии, нарушениях свёртываемости и изменениях сознания.

Каскад воспалительных реакций, вовлекающий множество медиаторов, приводит к увеличению проницаемости сосудов микроциркуляции и капиллярной утечке, которая в свою очередь ведёт к накоплению интерстициальной жидкости, потерям белка и отёку тканей [7]. В такой ситуации из-за транскапиллярного выхода и нарушения синтеза альбумина печенью часто обнаруживается гипоальбуминемия, вызывающая снижение внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления (КОД), что ещё больше нарушает способность к сохранению внутрисосудистого объёма [8]. Вследствие этого, для сепсиса и септического шока характерны уменьшение преднагрузки на сердце и снижение сердечного выброса, ведущие к артериальной гипотонии. Развитие артериальной гипотонии связано с нарушенной перфузией тканей и оксигенацией органов, за которыми следует органная дисфункция.

В подобной клинической ситуации восполнение жидкости – необходимое условие восстановления и поддержания адекватного внутрисосудистого объёма для улучшения тканевой перфузии и поступления питательных веществ с микроциркуляцией [9]. Определение тяжести гиповолемии имеет первостепенную важность. Неспособность устанавливать тяжесть дефицита жидкости в данной ситуации оборачивается негативными последствиями – низким сердечным выбросом и полиорганной дисфункцией или недостаточностью. Следующая за восполнением жидкости стабилизация гемодинамики у пациентов с сепсисом как правило достигается за счёт отёка тканей, который может существенно влиять на функцию жизненно важных органов [10].

Риском отёка дискредитировали различные виды инфузионной терапии. Поскольку кристаллоидные растворы при инфузии распределяются главным образом в интерстициальном пространстве, отёки – прогнозируемый спутник жидкостного возмещения кристаллоидами. Однако риск отёков существует и при жидкостном возмещении коллоидными растворами, особенно в присутствии повышенной проницаемости сосудов микроциркуляции, когда коллоиды покидают внутрисосудистый сектор, а утечка макромолекул может вести к повышению интерстициального онкотического давления и увеличению объёма интерстициального пространства. С другой стороны, сторонники инфузионной терапии коллоидами при сепсисе говорят о том, что поддержание увеличенного коллоидно-осмотического давления обеспечивает поддержание внутрисосудистого объёма, даже в присутствии повышенной проницаемости [11].

Может быть задано два главных вопроса:

Каким образом можно провести оценку повышенной проницаемости сосудов микроциркуляции?

Какой вид инфузионной терапии оптимален в такой ситуации?

Предпосылки

Транспорт макромолекул через сосудистую стенку

Одной из главных черт вызванного воспалением органного повреждения является увеличение капиллярной утечки и отёк [12]. Бактериемия или эндотоксемия связаны с повышенной утечкой альбумина в различные органы [13,14]. Интенсивный выход макромолекул из капилляров, обусловленный повышенной капиллярной проницаемостью, ведёт к выходу жидкости из сосудов, снижению внутрисосудистого КОД и гиповолемии. Физиологически это соответствует гипотезе Старлинга, объясняющей механизмы фильтрации и реабсорбции воды через капиллярную стенку и механизм образования лимфы [15]. Согласно гипотезе Старлинга разница концентраций белков в плазме и в тканях создаёт то онкотическое давление, которое противодействует фильтрации жидкости, обусловленной гидростатическим давлением. Таким образом, движущая сила фильтрации жидкости через сосудистую стенку создаётся четырьмя видами давлений: гидростатическим в сосудах и тканях и КОД в сосудах и тканях

$$J_v/A = L_p [P_c - P_i - \sigma (\pi_c - \pi_i)],$$

где J_v/A – скорость фильтрации через капиллярную стенку на единицу площади; L_p – проницаемость капиллярной стенки для жидкости; σ – коэффициент отражения для белков; P_c , P_i , π_c и π_i – обобщённые значения гидростатического и онкотического давлений в капиллярах и интерстициальном секторе. Следовательно, отёк в любых тканях может образовываться в результате увеличения движущего гидростатического давления или нарушения целостности капиллярной стенки [16]. Уравнение Старлинга применили ко всему эндотелиальному барьеру. Однако в настоящее время наблюдается растущее убеждение, что практическое приложение уравнения Старлинга существенно более избирательно, чем предполагалось ранее. Тогда как специальные пути, проходящие между эндотелиальными клетками и через них, делают возможным перемещение воды, а также небольших по размеру растворённых веществ – электролитов, лактата, мочевины и глюкозы, прохождение макромолекул (например, белков) ограничено. Транспорт макромолекул через сосудистую стенку включает конвекционный (например, через крупные поры) и диффузионный (например, парацеллюлярный транспорт через межклеточные соединения или небольшие поры) механизмы [17]. Транспорт растворённых веществ через стенку капилляров зависит, в свою очередь, от механического давления или сил сдвига, концентрации белков в плазме и интерстициальном пространстве, толщины стенки и периваскулярных барьеров на пути диффузии альбуминов [18]. Более того, существенное значение имеют определённые внутренние свойства эндотелия: присутствие на поверхности связывающих белков, заряд белков субэндотелиального матрикса и заряд поверхности [19]. Недавно были детально проанализированы теоретические аспекты увеличения проницаемости микроциркуляторного русла [17].

Кристаллоиды

Принципиально, существует три разновидности кристаллоидных растворов: гипотонический (например, водный раствор пятипроцентной глюкозы), изотонический (например, «нормальный» или физиологический 0,9% раствор NaCl) и гипертонический (например, 7,5% раствор NaCl). Гипотонические растворы, подобные 5% раствору глюкозы, не содержат электролитов, а потому распределяются по всему организму, включая внутриклеточное пространство. Спустя 1 час после инфузии около 8% перелитого раствора 5% глюкозы остаётся во внутрисосудистом секторе, следовательно, такой раствор не должен использоваться при сепсисе для инфузионной терапии. Наиболее широко с этой целью применяют изотонические кристаллоидные растворы, такие как физиологический раствор (NaCl 0.9%) и раствор Рингера-лактат [6]. Кристаллоидные растворы способны свободно распространяться через эндотелиальный клеточный барьер, а значит, распределяться во всей плазме и интерстициальном пространстве. Поэтому уже после сравнительно короткого периода установления равновесия (20–40 мин), только 20% перелитых внутривенно кристаллоидных растворов остается во внутрисосудистом пространстве, поддерживая объёма плазмы [20,21]. Таким образом, кристаллоиды должны назначаться в объёмах примерно в три-четыре раза, превышающих таковые для коллоидов, чтобы достичь сопоставимых результатов инфузионной терапии. Очевидно, что это будет вести к снижению КОД плазмы [8]. В дополнение к этому, важно осознавать, что кристаллоиды могут изменять pH крови. Быстрая инфузия лишенного буферных веществ физиологического раствора, в отличие от раствора Рингера-лактат, приводит к гиперхлоремическому ацидозу у больных, перенесших гинекологическое вмешательство [22].

В качестве экстренной меры возмещения объёма при геморрагическом/травматическом шоке предлагалась инфузионная терапия небольшими объёмами гипертонического раствора [23,24]. Небольшая по объёму инфузия гипертонического раствора быстро уменьшает внутриклеточный объём жидкости, перемещая эту жидкость во внеклеточное пространство и тем самым поддерживая объём плазмы.

Коллоиды

Альбумин. Альбумин – это естественный коллоид с молекулярной массой около 69 000 Дальтон. Это относительно небольшой по размеру белок с высокой растворимостью и сильным общим отрицательным зарядом –17 [25]. В ситуации физиологической нормы альбумин обеспечивает 75% нормального КОД плазмы, поскольку он имеет высокую концентрацию и небольшие размеры. В организме человека запасы альбумина распределяются в интерстициальном и внутрисосудистом секторах, составляя около 4,5–5,0 г кг⁻¹. Альбумин – преимущественно внесосудистый белок. Около двух третей этого белка образует постоянно обновляющуюся часть, располагающуюся в интерстициальном пространстве. Было показано, что альбумин движется из внутрисосудистого пространства в интерстициальное, возвращаясь в сосуды по лимфатической системе [26]. Подобное движение оценивают по периоду полувыведения (в норме – между 16–18 часами) или по скорости транкапиллярной

утечки [27] . Скорость трансапиллярной утечки определяется как процент внутрисосудистого альбумина, покидающий за час внутрисосудистый сектор. Измеренный у здоровых добровольцев, этот показатель составил 5%.

Альбумин, используемый для возмещения жидкости, получают из отстоявшейся плазмы человека. Для исключения любого риска передачи инфекции альбумин нагревают и стерилизуют путём ультрафильтрации [9] . Раствор альбумина – мономерный раствор, таким образом, все молекулы имеют один размер и вес. Доступный 5% раствор альбумина изотоничен, имеет КОД 20 мм.рт.ст, остаётся во внутрисосудистом пространстве при условии, что капиллярная мембрана интактна. 20% и 25% растворы альбумина – гиперонкотические, имеют КОД 80-100 мм.рт.ст., а потому обладают свойством увеличения внутрисосудистого объёма за счёт притягивания жидкости из интерстициального пространства.

Хотя альбумин с точки зрения физиологии может рассматриваться как идеальный естественный коллоид, было показано, что его использование для лечения гипоальбуминемии у пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии, не оказывает положительного эффекта ни на летальность, ни на заболеваемость [28 – 30] . Уже опубликовано два мета-анализа с оценкой летальности у пациентов в критическом состоянии, у кого назначался альбумин. Кохрановская группа по ранениям, специализирующаяся на исследовании альбумина, (Кохрановская группа) сравнивала терапию кристаллоидами и альбумином с терапией без альбумина и пришла к выводу о более высокой летальности у больных, получавших альбумин [31] . В недавнем обзоре было проанализировано применение альбумина у хирургических, травматологических пациентов, у больных со значительными ожогами, при гипоальбуминемии, у новорождённых с патологией высокого риска, у пациентов с асцитами, а также при других важных показаниях [32] . По данным этого мета-анализа относительный риск смерти в целом составил 1,11. Однако в одной из субгрупп обнаружилась тенденция отрицательного эффекта альбумина. Авторы (Уилкес и Навикис) пришли к выводу, что по их данным терапия альбумином не оказывает существенного эффекта на показатель общей летальности.

Эти работы вызвали критику по многим позициям. Множество сходных недостатков было обнаружено и в других мета-анализах [34,35] . На многочисленных согласительных конференциях обсуждались, какие должны быть показания к использованию альбумина [36-38] . Было признано, что в настоящее время ясных показаний к назначению альбумина нет. Полезность подобных конференций была подвергнута сомнению [39] .

Желатины . Желатины получают из коллагена. Доступны препараты желатина нескольких типов (3,5-5,5% растворы): сукцинированный желатин; желатин, связанный с мочевиной и поперечно связанный желатин. Различные препараты отличаются по содержанию электролитов. Связанный с мочевиной желатин несёт высокие концентрации кальция и калия, тогда как сукцинированные препараты содержат небольшое количество кальция и калия. Растворы желатина ограничены средним молекулярным весом примерно 35 000 Дальтон, однако имеют в своём составе значительную низкомолекулярную фракцию, которая плохо задерживается во внутрисосудистом секторе. Препараты желатина быстро выводятся из плазмы в

основном за счёт клубочковой фильтрации и, кроме того, могут подвергаться деградации протеазами до небольших пептидов и аминокислот в ретикулоэндотелиальной системе [40]. Вводимый желатин не накапливается в организме [41]. Период полувыведения препаратов желатина из сосудистого русла составляет около 2–3 часов [42] и, следовательно, поддержание адекватного внутрисосудистого объёма предполагает повторные инфузии [43]. Этот недостаток может быть компенсирован тем, что желатин не требует ограничения по дозе. Из-за способности препаратов желатина стимулировать высвобождение гистамина аллергические реакции при их применении встречаются чаще, чем в случае других коллоидов [43].

Декстраны. Декстраны – это состоящие из одной цепи полисахариды бактериального происхождения с различным молекулярным весом. К основным разновидностям декстранов относятся декстран-70 (средний молекулярный вес 70 000) и декстран-40 (40000). Декстран-70 готовится в основном как 6% раствор, тогда как декстран-40 предлагается в качестве 10% раствора. За счёт высокой способности к связыванию воды декстраны вызывают значительное начальное увеличение объёма плазмы: 1 г декстрана-40 задерживает 30 мл воды, 1 г декстрана-70 задерживает 20–25 мл воды [46]. Введённые внутривенно декстраны удаляются тремя различными путями. Основная часть выводится почками [47], меньшая же часть поступает в интерстициальное пространство и возвращается в кровоток через лимфатическую систему или подвергается метаболизму в ряде органов [48]. Третья и наименьшая часть удаляется через желудочно-кишечный тракт.

Были опубликованы данные о том, что декстраны, особенно декстран-40, вызывают снижение вязкости крови [49]. Другой реологический эффект декстранов заключается в снижении склеивания лейкоцитов в условиях ишемии [50]. Эти эффекты декстранов приводят к ослаблению взаимодействия между эндотелиальными клетками и клетками крови, играющему, вероятно, важную роль в поддержании нормальной микроциркуляции [51]. Декстраны имеют подробно описанные побочные эффекты – нарушения коагуляционного гемостаза с увеличением риска кровотечения и анафилактические реакции, связанные с образованием антител к декстрану [45,53,54]. В ряде исследований было показано, что введение гаптена декстрана (средний молекулярный вес 1000 Дальтон) перед инфузией растворов декстранов ведёт к значительному снижению частоты анафилактических реакций [55]. Ввиду побочных эффектов, применение декстранов в большинстве европейских стран снижается [48].

Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК). Растворы ГЭК увеличивают объём плазмы. Данные растворы готовят на основе высокомолекулярного полимера глюкозы, получаемого путём гидролиза и гидроксиэтилирования крахмала с высоко разветвленной цепью – амилопектина. Таким образом, ГЭК имеют растительное происхождение [56]. Растворы ГЭК медленно метаболизируются циркулирующей амилазой. Частицы небольшого размера удаляются главным образом почками, более крупные – в ретикулоэндотелиальной системе путём фагоцитоза. Гидроксиэтилкрахмал состоит из 5 глюкозных остатков, соединённых внутри цепи α-1-4-гликозидными линейными связями, а точках ветвления α-1-6-гликозидными связями. Отношение молярного замещения описывается как среднее число гидроксиэтиловых групп на одну молекулу глюкозы. Гидроксиэтиловые группы могут быть связаны с 2,3 и 6 атомами углерода

молекулы глюкозы. Отношение гидроксиэтилирования C2/C6 является, вероятно, важным фактором для скорости расщепления ГЭК альфа-амилазой и для других фармакокинетических процессов [57]. В настоящее время доступно множество препаратов ГЭК, различающихся по концентрации (3,6,10%), среднему молекулярному весу (МВ) (70 000, 130 000, 200 000, 450 000 Дальтон) и степени молярного замещения (0,4, 0,5, 0,62, 0,7). Различные растворы ГЭК имеют неодинаковый эффект на увеличение объёма плазмы, внутрисосудистый период полувыведения, коагуляцию, КОД, реологию крови [58,59]. Сравнение результатов различных исследований с использованием ГЭК затрудняется разнородностью применяемых растворов, отличиями в группах пациентов и конечными критериями оценки инфузионной терапии [60]. Детальный анализ теоретических свойств ГЭК – в источнике под номером 61 из списка литературы. Побочные эффекты, обсуждаемые в связи с применением ГЭК, включают анафилактические реакции, кумуляцию, зуд, нарушения гемостаза и функции почек. Согласно современным данным, полученным в нескольких крупных проспективных исследованиях, риск анафилактических реакций, связанный с назначением ГЭК, не высок [62,63]. По данным выполненного во Франции мультицентрового исследования, включившего более, чем 15000 пациентов, связанный с назначением ГЭК риск анафилактических реакций составил 0,058% на одного пациента [45]. Побочное воздействие ГЭК на систему свёртывания хорошо установлено [64,65]. ГЭК нарушают функцию фактора VIII и комплекса фон Виллебранда. Этот эффект может быть ограничен использованием растворов ГЭК с низким *in vivo* молекулярным весом [66,67]. В сравнении с ГЭК с низким молекулярным весом (200/0,5) у пациентов в критическом состоянии альбумин не оказывает никакого эффекта на показатели коагуляции, несмотря на введение 4 литров в течение 5 дней [68]. Частично ГЭК удаляется из организма ретикулоэндотелиальной системой – обнаружено дозозависимое поглощение макрофагами, а также клетками эндотелия и эпителия [69]. Сообщалось о таком побочном эффекте после назначения ГЭК как зуд. Поскольку зуд появляется спустя недели после использования ГЭК, оценка его распространённости после операции затруднена. В недавнем исследовании с участием более чем 700 пациентов, перенесших небольшие плановые вмешательства, при сравнении раствора ГЭК 6% 200/0,5 с раствором Рингера не было обнаружено никакого увеличения частоты зуда в течение двух послеоперационных месяцев [63]. Накопление ГЭК в тканях представляется временным и дозозависимым [69,71]. Действие ГЭК на функцию почек остаётся предметом непрекращающихся дискуссий. В то время как нет доказательств того, что в периоперационном периоде назначение ГЭК ведёт к дисфункции почек [72], при тяжёлом сепсисе, как показал Schortgen с коллегами, применение ГЭК – независимый фактор риска острой почечной недостаточности [73]. Несмотря на то, что данное исследование было рандомизированным и контролируемым, его методология вызвала вопросы [74-76]. При трансплантации почек, если у умерших доноров без сердцебиения для жидкостного возмещения использовался ГЭК, то у реципиентов органа ретроспективно было отмечено гистологическое поражение по типу осмотического нефроза [77]. Недавнее проспективное исследование с применением ГЭК 200/0,62 обнаружило повреждающий эффект этого препарата на начальную функцию пересаженного органа [78]. В двух других работах применение ГЭК 200/0,5 не оказывало повреждающего действия на

раннюю функцию пересаженного органа после трансплантации почек [79,80] . Эти данные позволяют полагать, что растворы ГЭК с низким молекулярным, такие как ГЭК 200/0,5, возможно, более безопасные.

Мониторинг возмещения жидкости

Адекватный мониторинг жидкостного возмещения у пациентов в критическом состоянии, и особенно у больных сепсисом, остаётся нерешённой проблемой. Целью жидкостного возмещения при сепсисе является восстановление перфузии тканей и нормализация клеточного метаболизма. Оценка преднагрузки – один из ключевых моментов в мониторинге гемодинамики. Жидкостное возмещение при сепсисе направлено на увеличение преднагрузки для достижения максимального прироста сердечного выброса. В клинических условиях параметры жидкостного возмещения как правило настраиваются по легко доступным параметрам, таким как частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление и диурез.

Применение лёгочного артериального катетера было предметом большой дискуссии [81] . Полезность измерения давлений наполнения – давления заклинивания лёгочной артерии (ДЗЛА) и центрального венозного давления, измеренных с помощью катетера в лёгочной артерии, подвергалась сомнению. В частности, подобные измерения предполагают предсказуемую зависимость между значениями давления наполнения сердца и действительными сердечными объёмами. При этом подразумевается, что центральное венозное давление и ДЗЛА эквивалентны конечно-диастолическим давлениям в правом и левом желудочках, которые, в свою очередь – как тоже предполагается – отражают конечно-диастолические объёмы в правом и левом желудочках. Но это не всегда соответствует действительности, особенно у пациентов в критическом состоянии, например пациентов с сепсисом с изменённой растяжимостью левого или правого желудочка [82] .

Эхокардиография представляется высокоспецифичным средством мониторинга, до сих пор не ставшим доступным для каждого больного в критическом состоянии из-за большой стоимости и высоких требований к обучению для его эффективного применения метода.

Методика артериальной транспульмональной термодилуции даёт возможность измерения внутригрудного объёма крови для использования его критерия преднагрузки [83] . Экспериментальные и клинические данные дают основания полагать, что внутригрудной объём крови может быть более адекватным показателем преднагрузки на сердце у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких, нежели ДЗЛА и центральное венозное давление, измеряемые с помощью традиционной методики с установкой катетера в лёгочную артерию [84,85] . Вариабельность ударного объёма может быть динамическим показателем реакции на волевическую нагрузку. Увеличение внутригрудного давления во время вдоха у пациентов с искусственной вентиляцией лёгких ведёт к временному снижению преднагрузки на сердце и, как следствие, к временному снижению ударного объёма. Этот феномен может быть замечен по волнообразным колебаниям бегущей кривой артериального давления у пациентов с гиповолемией. Оценка вариабельности ударного объёма получила признание в качестве высокочувствительного показателя, обеспечивающего количественную характеристику ответа на изменения преднагрузки [86,87] .

Помимо этого, существуют данные, что при сепсисе может быть полезным измерение сатурации центральной венозной крови [88]. Выдвигалась идея, что измерение регионарной перфузии с целью выявления неадекватной перфузии тканей способно быть ориентиром в проведении жидкостного возмещения. Желудочная тонометрия предлагалось в качестве оценки регионарной перфузии в кишечнике, проводимой путём измерения PCO_2 [89]. Однако зависимость между желудочной тонометрией и гастроинтестинальной перфузией, вероятно, более сложная, чем представлялось ранее [90]. До сих пор нет убедительных данных, которые бы показывали, что ориентированная на тонометрию терапия улучшает исходы [91].

Оценка капиллярной утечки при сепсисе

Экспериментальные данные. Увеличение проницаемости сосудов микроциркуляции относится к ранним признакам эндотелиального повреждения [16]. При тяжёлом сепсисе и септическом шоке увеличенная проницаемость сосудов микроциркуляции, выход альбумина и других макромолекул из сосудистого русла в интерстициальное пространство ведут к гиповолемии, неустойчивости гемодинамики и генерализованному отёку ввиду потерь внутрисосудистой жидкости [7].

Staub с коллегами исследовал проницаемость сосудов микроциркуляции лёгких у овец [92] с помощью измерения плазмотока и лёгочного лимфотока, а также концентрации белков. Используя ту же модель, Brigham с коллегами продемонстрировал увеличение проницаемости в сосудах микроциркуляции вследствие бактериемии (*Pseudomonas*) [93]. Экспериментальная оценка отёка лёгких часто проводилась по соотношению полного веса к сухой массе [94]. В экспериментальных условиях для точного измерения повышенной проницаемости сосудов микроциркуляции нашли применение меченые атомы. Gorin с коллегами измерил у овец выход белка из сосудов, используя трансферрин и эритроциты, меченные индием-113 и технецием-99, соответственно, с помощью гамма-камеры [95].

После начальной оценки связанной с сепсисом повышенной проницаемости лёгочных капилляров, во время ранней гипердинамической стадии сепсиса могут быть обнаружены гистологические и ультраструктурные изменения в других, помимо лёгких, органах [96]. Groeneyeld с коллегами исследовал синдром капиллярной утечки (СКУ) в лёгких и брюшной полости при эндотоксемии у свиней, используя двойной радионуклеидный метод (сывороточный альбумин с технецием-99 и йодом-131) [97]. На модели с сепсисом у грызунов было показано тканевое/органный и пропорциональное действию повреждающего фактора изменение выхода альбумина [98]. При абдоминальной бактериемии или эндотоксемии капиллярная утечка усиливалась главным образом в печени, сердце, кишечнике и почках. Кроме того, картина регионарных различий в проницаемости менялась во времени. Чтобы измерить системное увеличение проницаемости капилляров к альбумину в эксперименте с грызунами, Filer ввел метод оценки выхода альбумина, используя эритроциты, меченные хромом-51, и меченный йодом-125 альбумин [99]. Marx с коллегами усовершенствовал этот метод в ходе оценки системной капиллярной утечки на модели сепсиса, вызванного каловым перитонитом, у свиней [100].

Другой вариант измерения капиллярной утечки предполагает мониторинг (с видеоизображениями) выхода альбумина из лёгочных капилляров в альвеолы с помощью альбумина, меченного флюоресцеином, и красителя родамина [101]. Этот метод был применён в различных экспериментальных исследованиях, например, при оценке изменений микроциркуляции в лёгких во время сепсиса [102] или при оценке влияния различной скорости кровотока на проницаемость коронарных венул по отношению к альбумину [103].

Sakai с коллегами предложил одновременное измерение начального объёма распределения индоцианина зелёного (ИЗ) и глюкозы в качестве метода диагностики распространённой капиллярной утечки у собак с сепсисом [104].

Paradopoulos с коллегами недавно показал (с помощью световой и электронной микроскопии мозговой ткани), что каловый перитонит вызывает значительный отёк коры головного мозга у свиней [105]. Сепсис также ведёт к повреждению нейронов, разрыву нервных окончаний астроцитов и появлению набухших округлых эритроцитов. Авторы предположили, что подобные морфологические изменения могут быть достаточными, чтобы обуславливать клинические проявления, обнаруживаемые при септической энцефалопатии.

Данные клинических исследований

Какова бы не была клиническая значимость капиллярной утечки, нет никаких стандартизированных критериев для её диагностики. Оценка жидкостного распределения и баланса у септических пациентов со значительной задержкой жидкости очень трудна [106]. Ранний диагноз капиллярной утечки особенно важен, поскольку такой диагноз увеличивал бы возможности раннего и специфического лечения, а также оценку эффективности терапевтических действий. Важно проводить различие между капиллярной утечкой и другими гипо-онкотическими состояниями или клиническими ситуациями, подобными почечной или печёночной недостаточности, которые связаны с задержкой жидкости. Лучшее понимание патофизиологии и разработка новых терапевтических подходов требуют ясного определения СКУ. До настоящего времени предлагаемые критерии клинической оценки СКУ имели неспецифичный характер или крайне ограниченную применимость у постели больного: капиллярная утечка определялась как некардиогенный распространённый отёк и нестабильность гемодинамики [107] или как более чем 3% увеличение веса тела в течение 24 часов, сочетающееся с распространённым отёком [108]. Следует подчеркнуть, что расчётный баланс жидкости не позволяет прогнозировать истинное изменение веса у пациентов с клиническими признаками поражения [109]. Raijmakers с коллегами сообщал о ценности двойного радионуклеидного метода с использованием трансферрина, меченного галлием-67, и эритроцитов, меченных технецием-99, при оценке отёка лёгких [110] (Таблица 1). Такой подход представляется интересным, однако очевидно, что такая сложная методика не относится широкодоступным. Margaron и Soni применили измерение скорости транкапиллярного выхода альбумина, меченного йодом-125, в качестве суррогатного критерия СКУ [111]. Данная техника имеет недостаток, связанный с рециркуляцией – попаданием меченого альбумина из тканей через лимфатическую систему обратно в кровоток – степень которой нельзя измерить. Так как альбумин распределяется во всех

внечелочных секторах, его синтез и катаболизм подвержен влиянию множества разных факторов. Таким образом, поддержание и увеличение плазменной концентрации альбумина у пациентов в критическом состоянии может быть связано с существенным перераспределением. Вследствие увеличенной сосудистой проницаемости подобное перераспределение может вызвать менее быстрое снижение плазменной концентрации альбумина. Компенсаторным механизмом при этом может быть увеличение клиренса интерстициальной жидкости за счёт увеличения лимфотока [26]. Более того, клиническое применение любых радиоактивных индикаторов ограничено из-за радиоактивного загрязнения и накопления индикатора; недостатки особенно при повторных измерениях очевидны.

Увеличение внесосудистой воды лёгких предлагалось в качестве морфологического критерия лёгочного отёка [112] и использовалось для анализа лёгочной капиллярной утечки [113]. В настоящее время имеющиеся клинические системы измеряют внесосудистую воду лёгких ведением двух индикаторов (индоцианин зелёный и тепловой индикатор) или с помощью одного индикатора методом термодилуции (тепло). Точность обоих методов – с двумя индикаторами [114-116] или одним индикатором [117] термодилуционным методом была продемонстрирована гравиметрическим способом. Расчёт показал, что у животных чувствительность методики равна 81%, специфичность – 97% [115]. Согласно публикуемым данным, вариабельность повторных измерений внесосудистой воды лёгких – 8-9% у людей, 6-7% у животных [118]. Метод термодилуции имеет ряд ограничений: переоценка внесосудистой воды лёгких при нормальном уровне содержания воды [119] и зависимость от перфузии. При использовании данного метода тяжёлые нарушения перфузии лёгких могут вести к недооценки содержания воды [118]. Когда значительная часть лёгочной ткани исключается из лёгочного кровообращения, индикатор не достигает не обеспеченных перфузией зон, а потому и внутри- и внесосудистая застойная жидкость может оказаться не выявленной введением индикатора [120].

Christ с коллегами модифицировал описанную впервые Whitney методику плетизмографии венозного стаза, предназначенную для неинвазивной оценки фильтрационной способности как критерия проницаемости воды в системе микроциркуляции и изоволюметрического венозного давления – величины, связанной балансом фильтрационных сил в сосудах микроциркуляции [122, 123]. Используя этот метод, авторы смогли показать увеличение проницаемости сосудов микроциркуляции у пациентов с септическим шоком [124]. Однако методика плетизмографии венозного стаза имеет некоторые ограничения. Поскольку движения способны приводить к артефактам, данная техника требует, чтобы пациент либо был седатирован, либо был способен к сотрудничеству. Кроме того, при высоком изоволюметрическом венозном давлении и низком диастолическом артериальном давлении (как это наблюдается у ряда септических пациентов), измерение фильтрационной способности страдает неточностью, поскольку фильтрация жидкости наблюдается только при высоком давлении в манжетки, близком к диастолическому артериальному давлению [124]. Упомянутый выше метод одновременного измерения начального объёма распределения индоцианина зелёного и глюкозы для оценки распространённой капиллярной утечки белков у животных [104] исследовался и у септических пациентов [125]. В клиническом исследовании, проводимом у пациентов с тупой травмой без сепсиса, в качестве косвенного критерия капиллярной утечки использовалось

выведение альбумина почками [126]. Однако данный подход не рекомендуется у пациентов с сепсисом из-за высокой распространённости у них почечной дисфункции/недостаточности. Недавно был предложен набор диагностических данных, определяющих СКУ [127] (**Таблица 1**).

Таблица 1.

Набор диагностических данных, определяющих СКУ.

Авторы	Применённый метод	Число пациентов	Исходное заболевание	Вывод
Christ [124]	ПВС	28	Септический шок или несептический шок (кровотечение, множественная травма, дыхательная и/или сердечная недостаточность)	ПВС позволяет проводить неинвазивную оценку этих показателей
Sakai [104]	Расчёт ОП проводился методом разведения ИЗ и по начальному объёму распределения глюкозы	28	12 пациентов с сепсисом и 16 пациентов с ОИМ.	Одновременное измерение двух объёмов распределения помогает прогнозировать СКУ
Raijmakers [110]	Циркулирующий трансферрин, меченный галлием-67, и эритроциты, меченные технецием-99, для измерения лёгочной микроциркуляторной проницаемости	52	РДСВ или высокий риск РДСВ в сравнении с пациентами с ГОЛ	Циркулирующий трансферрин, меченный галлием-17, и эритроциты, меченные технецием-99, полезны при дифференцировании РДСВ от ГОЛ
Marx [127]	ВВЛ, измеренная с помощью БИА, динамическая реакция КОД на введение гиперонкотического раствора	12	Шесть пациентов с септическим шоком и СКУ и шесть пациентов контрольной группы	Измерение ВВЛ с помощью БИА в сочетании с динамической реакцией КОД на инфузию гиперонкотического раствора даёт возможность диагностировать СКУ
Margarson [111]	СТВ альбумина, меченного иодом-125	12	12 пациентов с септическим шоком	СТВ может быть использован для оценки СКУ при сепсисе

Allison [126]	Скорость экскреции альбумина с мочой	45	45 пациентов с тупой травмой	Альбумин мочи может использоваться как суррогатный критерий СКУ
------------------	---	----	---------------------------------	---

ПВС – плетизмография венозного стаза; ОП – объём плазмы; ИЗ – индоцианин зелёный; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СКУ – синдром капиллярной утечки; РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых; ГОЛ – гидростатический отёк лёгких; ВВЛ – внеклеточная вода лёгких; БИА – биоимпедансный анализ; КОД – коллоидно-осмотическое давление; СТВ – скорость транскапиллярного выхода

Исходно надёжность неинвазивных измерений внеклеточного объёма жидкости посредством анализа биоэлектрического импеданса оценивалась в сравнении с измерениями, полученными с помощью инулина. После этого, измерение у пациентов с септическим шоком увеличенной внеклеточной жидкости посредством анализа биоэлектрического импеданса, сочетающееся с реакцией КОД на инфузию альбумина, было продемонстрировано как прикроватный неинвазивный метод диагностики СКУ. Однако, несмотря на современный прогресс в неинвазивных методиках измерения капиллярной утечки, диагностика СКУ у пациентов с сепсисом остаётся сложной, так и нерешённой проблемой применительно к ежедневной рутинной практики.

Жидкостное восстановление при сепсисе с капиллярной утечкой

Сепсис связан с выраженным внутрисосудистым дефицитом жидкости, обусловленным капиллярной утечкой. Инфузионная терапия направлена на восстановление нормального внутрисосудистого объёма, стабильности гемодинамики и органной перфузии. По-прежнему предметом интенсивных споров остаётся, какой вид жидкостного восстановления – кристаллоидами или коллоидами – следует проводить у септических пациентов с синдромом капиллярной утечки [128]. На сегодняшний день не существует клинических проспективных исследований, дающих определённый ответ на этот вопрос. В четырёх мета-анализах, сравнивавших эффект кристаллоидов и коллоидов на исходы у больных, либо не было найдено никаких отчётливых различий между кристаллоидами и коллоидами [129–131], либо обнаруживалось незначительное преимущество кристаллоидов [132]. Вместе с тем, в этом последнем упомянутом мета-анализе Velanovich, разница по показателю смертности у пациентов с травмой составила 12,3% в пользу кристаллоидов, тогда как у пациентов нетравматического профиля этот показатель составил 7,8% в пользу терапии коллоидами.

Несмотря на клиническое значение и непрекращающиеся многолетние дискуссии, наблюдается поразительный недостаток современных исследований, которые включали бы достаточное число пациентов и были направлены на поиск оптимальной инфузионной стратегии. Это является отражением недостатка должных конечных критериев жидкостного восстановления. Хотя смертность и является очевидным конечным критерием, инфузионная терапия – это лишь один из факторов, способных влиять на исход, внутри сложной ситуации [8]. Существует чёткая необходимость определения новых адекватных конечных критериев, которые бы сделали возможным выполнение исследований, дающих однозначные выводы.

При анализе этих проблем неудивительным выглядит то, что доступно больше данных, полученных на экспериментальных моделях с животными, чем данных, полученных в клинических исследованиях. Далее, наряду с клиническими исследованиями пациентов с сепсисом, будут рассмотрены экспериментальные модели, поскольку они способны внести весомый вклад в сбор столь необходимых сведений о стратегии жидкостного возмещения [133].

В модели с гипердинамическим септическим шоком у свиней Kreimeier с коллегами [134] обнаружил, что небольшое по объёму возмещение раствором декстрана, приготовленном на гипертоническом растворе хлорида натрия, или 6% раствором декстрана-60 имеет преимущество при восстановлении внутрисосудистого объёма в условиях постоянного КОД перед инфузией раствора Рингер-лактат, а также способствует большему сердечному выбросу и большему кровотоку в кишечнике [135]. У хомяков с сепсисом гипертонический раствор хлорида натрия уменьшал потерю объёма плазмы с использованием или без декстранов [136]. Нашла подтверждение зависимость между сниженным КОД и интестинальной гипоксией, с одной стороны, и развитием отёка, с другой [137]. Holbeck с коллегами [138] продемонстрировал на примере модели *in vivo* (используя скелетную мышцу кошки), что синтетические коллоиды, подобные ГЭК, желатину и декстрану не имеют прямого действия на проницаемость сосудов микроциркуляции для альбумина. Было даже высказано предположение, что, в частности, раствор ГЭК, называемый « Pentafraction », содержащий определённые категории молекул со средним весом, сравнимым с таковым у пентакрахмалов, может снижать капиллярную утечку прямым пломбирующим эффектом [139]. Эта гипотеза подразумевает, что молекулы ГЭК, имеющие должный размер, могут действовать как пробки, герметизирующие в капиллярах эндотелиальные соединения или даже восстанавливающие их целостность. Данная гипотеза нашла поддержку главным образом в лабораторных исследованиях, использующих модели с ишемией и реперфузией [140–144]. В эксперименте с сепсисом, вызванном у свиней каловым перитонитом, для предотвращения гемоконцентрации потребовалось меньшее количество раствора, чем раствора пентакрахмала [145]; применение раствора « Pentafraction » оказалось связано с меньшим структурным повреждением печени и лёгких [146]. У овец с сепсисом раствор « Pentafraction » не продемонстрировал преимуществ перед раствором пентакрахмала при тканевом повреждении [147]. Однако лишь немногие исследователи применяли точные методы с мечеными атомами, чтобы оценить взаимодействие между раствором, использованным для объёмного возмещения, и капиллярной утечкой при сепсисе [97, 148]. Van Lambalgen с коллегами сообщал о снижении объёма плазмы после инфузии растворов кристаллоидов и увеличении после инфузии раствора желатина при экспериментальной эндотоксемии у грызунов [149]. Авторы также показали отсутствие разницы в степени капиллярной утечки у крыс с сепсисом, получавших физиологический раствор или получавших раствор желатина. Не обнаружилось разницы между инфузией кристаллоидных и коллоидных растворов в поддержании плазменного объёма в эксперименте у овец с сепсисом, характеризующимся гипердинамической гемодинамикой, и в работе Morisaki с коллегами. Однако авторы применили данную экспериментальную модель, чтобы, кроме того, исследовать в течение 48 часов действие коллоидных и кристаллоидных растворов на целостность микроциркуляторного русла, а также клеточных структур в миокарде левого желудочка

и икроножной мышце [147]. У овец с сепсисом после инфузии пентакрахмала было обнаружено меньшее набухание эндотелия и меньшее паренхиматозное повреждение в обоих видах мышц, чем после инфузии раствора Рингер-лактат, несмотря на сходную реакцию кровообращения и увеличенный кровоток в органах. Вообще, в исследованиях с хорошо установленными экспериментальными условиями преобладают данные, указывающие на благоприятные эффекты коллоидных растворов при сепсисе, что согласуется и с упомянутой выше работой. Недавно на модели септического шока с СКУ у свиней нам удалось показать, что поддержание объёма плазмы, несмотря на повышенную проницаемость микроциркуляции, возможно с помощью искусственных коллоидов – модифицированного жидкого желатина 4% и 8% (MEG 4%, MEG 8%) и ГЭК 6% 200/0,5 и невозможно с помощью раствора Рингер-лактата [100]. В то время как у пациентов с сепсисом сообщалось о сниженном КОД [127], у животных, получающих коллоидные растворы, коллоидно-осмотическое давление увеличивалось, указывая на большую внутрисосудистую сохранность данных растворов. Возможно, это связано с тем, что вводимые коллоидные растворы являются гиперонкотическими для свиней [150].

Теоретически, при капиллярной утечке, допускающий выход альбумина, можно ожидать, что будет теряться меньший по размеру желатин, а также гидроксипентакрахмал 200/0,5, содержащий в своём составе значительную часть молекул, меньших по размеру, чем альбумин. Одна из экспериментальных работ внушает мысль о важности поверхностно активных белков, заряда белков субэндотелиального матрикса и поверхностного заряда [151–153]. В экспериментальной модели с сепсисом у крыс была продемонстрирована потеря отрицательного заряда эндотелия вследствие повышенного выхода белков из сосудистого русла [154]. Хотя данный механизм и может играть определённую роль в задержке коллоидов, такое объяснение выглядит в настоящий момент гипотетическим. Для выяснения точного механизма внутрисосудистой задержки коллоидов при синдроме капиллярной утечки необходимы дальнейшие исследования [128].

Rackow с коллегами сравнивал возмещение жидкости кристаллоидами и коллоидами при одинаковом ДЗЛА в рандомизированном контролируемом исследовании у 26 пациентов с гиповолемией или септическим шоком [155]. Возмещение кристаллоидами в сравнении с коллоидами вело к существенно большей частоте случаев лёгочного отёка, диагностируемого на основании обзорной рентгенограммы органов грудной полости.

Ernest с коллегами показал в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, что у пациентов с сепсисом, получающих 5% альбумин, увеличение внеклеточного объёма составило два введённых объёма в отличие от тех, кто получал физиологический раствор [156]. Это наводит на мысль, что инфузия избыточных объёмов коллоидов может быть причиной перегрузки жидкостью интерстициального пространства. Действительно, оказалось возможным продемонстрировать увеличение объёма плазмы у крыс за счёт коллоидных растворов, усиливающих транспорт плазменных белков из сосудов в интерстициальный сектор вследствие рассеивания альбумина. [157]. Более того, при сепсисе дренажная активность лимфатической системы угнетена, таким образом, интерстициальная жидкость удаляется труднее. В отличие от предыдущего исследования, Sibbald с коллегами изучал утечку в системе

лёгочной микроциркуляции, используя радиоактивные индикаторы с низким и высоким молекулярным весом у пациентов с респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ), у многих из которых имелся сепсис. Авторы не обнаружили разницы в клиренсе обоих радиоактивных индикаторов после введения гиперонкотического раствора альбумина, который при необходимости сочетался с фуросемидом, чтобы избежать увеличения ДЗЛА [158]. Таким образом, они пришли к выводу, что альбумин не увеличивает выход жидкости из лёгочного микроциркуляторного русла.

В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании без ослепления, в котором участвовали пациенты с циррозом и спонтанным бактериальным перитонитом, терапия альбумином вела к существенному улучшению исходов по критериям заболеваемости и смертности [159]. Почечное повреждение развилось у 33% пациентов в контрольной группе и только у 10% в испытываемой группе, где назначался альбумин. Внутрибольничная летальность составил 28% и 6%, соответственно; трёхмесячная летальность – 41% и 22%. И снова – методология была подвергнута сомнению – особенно, мониторинг инфузионной терапии и назначение инфузионных сред в контрольной группе [160].

В упомянутом ранее эксперименте с септическим шоком у свиней, у животных, получавших раствор Рингера, системная оксигенация была нарушена в сравнении с теми, у которых применялись коллоидные растворы [100]. Лежащий в основе этого механизм, возможно, заключается в том, что раствор Рингера, по всей вероятности, приводит к отёку тканей по сравнению с гиперонкотическими коллоидными растворами. Одним из последствий такого отёка будет замедленное поглощение кислорода в результате увеличения пути от крови в сосудах до митохондрий [161]. Более того, среди животных, получавшей коллоиды, животные, которым вводились растворы ГЭК, обнаружили существенно больший сердечный выброс, более высокую доставку кислорода и более низкое отношение экстракции кислорода, чем те животные, которым назначались растворы MFG 4% и MFG 8%. Недавно выполненная экспериментальная работа даёт основания предполагать, что растворы ГЭК улучшают реологические свойства крови путём снижения её вязкости [162]. Также было высказано предположение, что растворы ГЭК могут улучшать реологию крови за счёт удаления плазменных белков с эндотелиального гликокаликса [163]. Нарушенная системная гемодинамика у свиней с сепсисом, наблюдавшаяся при использовании MFG 4% и MFG 8%, могла оказывать влияние на реологию и повреждать оксигенацию тканей вследствие увеличения вязкости плазмы. В отличие от этого исследования, Morisaki с коллегами не обнаружил разницы в доставке кислорода у овец с сепсисом при сравнении двух растворов крахмалов и одного солевого раствора [147]. В одном проспективном клиническом исследовании пациенты с сепсисом были случайным образом разделены на группы, где возмещение жидкости проводилось либо раствором 5% альбумина, либо 10% раствором ГЭК 260/0,5, при целевом критерии ДЗЛА, равном 15 мм.рт.ст. [164]. Не было обнаружено никакой разницы в полученных в итоге показателях гемодинамики между группами. Hankeln с коллегами сравнивал в перекрёстном исследовании действие раствора ГЭК 10% 200/0,5 и раствора Рингер-лактат на гемодинамику и транспорт кислорода у пациентов в критическом состоянии, 50% из которых имело сепсис [165]. После введения раствора ГЭК они обнаружили существенное улучшение сердечного индекса и показателей транспорта кислорода, чего было невозможно достичь с помощью раствора Рингер-лактат. У септических

пациентов, получавших в течение 5 дней 10% раствор ГЭК 200/0,5, перфузия внутренних органов, оцениваемая по измерениям pH_i , была способна сохраняться, тогда как у пациентов, получавших 20% раствор альбумина, показатель pH_i снижался, что указывало на ухудшение перфузии внутренних органов [68]. В другом проспективном рандомизированном исследовании введение 10% раствора ГЭК 200/0,5 при сепсисе вело к более низкому количеству молекул адгезии, чем при введении 20% раствора альбумина [166]. Эти данные внушают мысль о воздействии специфической инфузионной терапии на иммунную систему при воспалении. Collis с коллегами показал на модели *in vitro* с использованием искусственно выращенной пупочной вены и артериальных клеток, что ГЭК в сравнении с альбумином подавляет освобождение стимулируемого липополисахаридом фактора vWF, однако не угнетает экспрессию эндотелиального Е-селектина и CD 11 bCD 18 фактора нейтрофилов, что наводит на мысль о подавлении активации эндотелиальных клеток растворами ГЭК [167]. Таким образом, есть данные о том, что растворы ГЭК могут обладать благоприятным действием на воспалительный процесс, что, в свою очередь, может объяснять положительное действие этих растворов на системную гемодинамику и оксигенацию.

В заключении, согласно имеющимся данным, у пациентов с сепсисом обеспечение адекватного объёмного возмещения имеет большее значение, нежели вид используемой инфузионной среды [168]. К сожалению, исследования, включенные в настоящий мета-анализ, не лишены изъянов. С годами общие подходы претерпели значительные изменения. Виды, количества и продолжительность инфузионной терапии существенно разнятся между исследованиями. Кроме того, исследования основаны на весьма отличающихся выборках пациентов. Хотя в настоящее время по-прежнему невозможно дать специфической рекомендации в отношении выбора жидкостного возмещения, важно отметить, что складываются хотя и ограниченные, но обнадёживающие экспериментальные и клинические данные, дающие основания думать о пользе коллоидного возмещения при сепсисе. Как это часто бывает, по-прежнему необходимы дальнейшие исследования, которые смогли бы прояснить эффекты различных типов жидкостей на увеличенную проницаемость микроциркуляторного русла, их вторичные эффекты, а также заболеваемость при этом. Чтобы быть определёнными в своих выводах, эти исследования должны проводить различие между септическими пациентами с синдромом капиллярной утечки и другими пациентами в критическом состоянии. Помимо этого, они должны принимать в расчёт физико-химические свойства различных коллоидов [169]. Наконец, необходимы адекватные экспериментальные модели и конечные критерии исследований, поскольку показатель летальности, вероятно, не пригоден как конечный исследовательский критерий при оценке возмещения жидкости.

Список литературы

1. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-974.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.

3. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, *et al.* Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278: 234-240.
4. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA* 1997; 277: 1058-1063.
5. Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000; 28: 3599-3605.
6. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993; 9: 313-333.
7. Groeneveld AB, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986; 99: 140-153.
8. Thijs L. In: Sibbald W, Vincent J, eds. *Clinical Trial for the Treatment of Sepsis*. Berlin, Germany : Springer, 1995: 167-190.
9. Boldt J. Volume therapy in the intensive care patient — we are still confused, but. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1181-1192.
10. Haljamae H. Volume substitution in shock. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1993; 98: 25-28.
11. Carlson RW, Rattan S, Haupt M. Fluid resuscitation in conditions of increased permeability. *Anesth Rev* 1990; 17 (Suppl 3): 14.
12. Lush CW, Kvietys PR. Microvascular dysfunction in sepsis. *Microcirculation* 2000; 7: 83-101.
13. Laszlo F, Whittle BJ. Colonic microvascular integrity in acute endotoxaemia: interactions between constitutive nitric oxide and 5-lipoxygenase products. *Eur J Pharmacol* 1995; 277: R1-3.
14. Fujii E, Irie K, Uchida Y, *et al.* Tolerance to lipopolysaccharide-induced increase in vascular permeability in mouse skin. *Eur J Pharmacol* 1996; 313: 129-134.
15. Starling E. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol London* 1896; 19: 312-326.
16. Singh S, Winlove CP, Evans TW. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Germany : Springer, 2000: 80-92.
17. Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev* 1999; 79: 703-761.
18. Winlove C, Parker K. Vascular biophysics: mechanics and permeability. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 535-542.
19. Baldwin GS, Kelly SM, Price NC, *et al.* Ligand-induced conformational states of the cytosine-specific DNA methyltransferase M.HgaI-2. *J Mol Biol* 1994; 235: 545-553.
20. Haljamae H. Rationale for the use of colloids in the treatment of shock and hypovolemia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1985; 82: 48-54.
21. Vaupshas HJ, Levy M. Distribution of saline following acute volume loading: postural effects. *Clin Invest Med* 1990; 13: 165-177.
22. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265-1270.
23. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980; 239: H664-673.

24. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997; 42: S61-65.
25. Margaron M, Soni N. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin , Germany : Springer, 1997:411-423.
26. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998; 53: 789-803.
27. Parving HH, Gyntelberg F. Albumin transcapillary escape rate and plasma volume during long-term beta-adrenergic blockade in essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32: 105-110.
28. Foley EF, Borlase BC, Dzik WH, Bistrian BR, Benotti PN. Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125: 739-742.
29. Golub R, Sorrento JJ Jr, Cantu R Jr, Nierman DM, Moideen A, Stein HD. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22: 613-619.
30. Rubin H, Carlson S, DeMeo M, Ganger D, Craig RM. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997; 25: 249-252.
31. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ* 1998; 317: 235-240.
32. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-164.
33. Cook DJ, Guyatt GH. Review: albumin administration is not associated with excess mortality in acutely ill patients. *ACP J Club* 2002; 136: 2.
34. Webb AR. The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review of recent meta-analytic findings. *Crit Care* 2000; 4: S26-32.
35. Sibbald WJ. An alternative pathway for preclinical research in fluid management. *Cnt Care* 2000; 4: S8—S15.
36. Human albumin solutions: consensus statements for use in selected clinical situations. Subcommittee of the Victorian Drug Usage Advisory Committee. *MedJ Aust* 1992; 157: 340-343.
37. Nicholls MD, Whyte G. Red cell, plasma and albumin transfusion decision triggers. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 156-162.
38. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155: 373-379.
39. Durand-Zaleski I, Bonnet F, Rochant H, Bierling P, Lemaire F. Usefulness of consensus conferences: the case of albumin. *Lancet* 1992; 340: 1388-1390.
40. Schildt B, Bouveng R, Sollenberg M. Plasma substitute induced impairment of the reticuloendothelial system function. *Acta ChirScand* 1975; 141: 7-13.
41. Muchmore E, Bonhard K, Kothe N. Distribution and clearance from the body of an oxypolygelatin plasma substitute determined by radioactive tracer study in chimpanzees. *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 1552-1554.
42. Klotz U, Kroemer H. Clinical pharmacokinetic considerations in the use of plasma expanders. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 123-135.

43. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, *et al.* Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 81: 1235-1242.
44. Lundsgaard-Hansen P, Tschirren B. Clinical experience with 120,000 units of modified fluid gelatin. *Dev Biol Stand* 1980; 48: 251-256.
45. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 301-310.
46. Lutz H, Georgieff M. Effects and side effects of colloid plasma substitutes as compared to albumin. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1986; 53: 145-154.
47. Thoren L. The dextrans. Clinical data. In: Hennessen W, ed. *Developments in Biological Standardization: Standardization of Albumin, Plasma Substitutes and Plasmapheresis*. Basel, Switzerland: S. Karger, 1981: 157-167.
48. Baron JF. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Germany: Springer, 2000: 443-466.
49. Audibert G, Donner M, Lefevre JC, Stoltz JF, Laxenaire MC. Rheologic effects of plasma substitutes used for preoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1994; 78: 740-745.
50. Steinbauer M, Harris AG, Leiderer R, Abels C, Messmer K. Impact of dextran on microvascular disturbances and tissue injury following ischemia/reperfusion in striated muscle. *Shock* 1998; 9: 345-351.
51. Baldwin AL, Wu NZ, Stein DL. Endothelial surface charge of intestinal mucosal capillaries and its modulation by dextran. *Microvasc Res* 1991; 42: 160-178.
52. Abramson N. Plasma expanders and bleeding. *Ann Intern Med* 1988; 108: 307.
53. Ljungstrom KG, Renck H, Strandberg K, Hedin H, Richter W, Widerlov E. Adverse reactions to dextran in Sweden 1970-1979. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 253-26;
54. Allhoff T, Lenhart FP. Severe dextran-induced anaphylactoid reaction despite preventive haptens administration. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 301-306.
55. Hedin H, Ljungstrom KG. Prevention of dextran anaphylaxis. Ten years experience with haptens dextran. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 358-359.
56. Baron JF. Pharmacology of low molecular weight hydroxyethyl starch. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11: 509-515.
57. Treib J, Haass A, Pindur G, *et al.* HES 200/0.5 is not HE 200/0.5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation and elimination kinetics. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1452-1456.
58. London MJ, Ho JS, Friedman JK, *et al.* A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 785-797.
59. Webb AR, Barclay SA, Bennett ED. *In vitro* colloid osmotic pressure of commonly used plasma expanders and substitutes: a study of the diffusibility of colloid molecules; *Intensive Care Med* 1989; 15: 116-120.
60. Boldt J. Crystalloids or colloids for volume replacement in anaesthesia and intensive care medicine. In: Treib J, ed. *Volume Therapy*. Berlin, Germany: Springer, 1999: 69-77.
61. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25: 258-268.

62. Ring J, Seifert J, Struif E, Messmer K, Brendel C Incidence of anaphylactoid reactions following infusio: with colloid volume substitutes. *Chir Forum Exp Kli Forsch* 1977; 31-35.
63. Bothner U, Georgieff M, Vogt NH . Assessment of th safety and tolerance of 6% hydroxyethyl starch (200/0.5 solution: a randomized, controlled epidemiology stud; *Anesth Analg* 1998; 86: 850-855.
64. Treib J, Haass A, Pindur G, *et al.* Increased haemorrhagi risk after repeated infusion of highly substituted mediur, molecular weight hydroxyethyl starch. *Arzneimittelforschun* 1997; 47: 18-22.
65. Treib J, Haass A. Hydroxyethyl starch. *J Neurosurg* 1997 86: 574-575.
66. Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorder caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997; 7: 974-983.
67. Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O, *et al.* Use of modi fied fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal vol ume replacement in major orthopaedic surgery. *Br _Anaesth* 1997; 78: 44-50.
68. Boldt J, Heesen M, Muller M, Pabsdorf M, Hempelmann G The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solutioi on cardiorespiratory and circulatory variables in criticall ill patients. *Anesth Analg* 1996; 83: 254-261.
69. Stander S, Szepefalusi Z, Bohle B, *et al.* Differential storage of hydroxyethyl starch (HES) in the skin: an immunoelectron- microscopical long-term study. *Cell Tissue Res* 2001; 304: 261-269.
70. Gall H, Schultz KD, Boehncke WH, Kaufmann R. Clinical and pathophysiological aspects of hydroxyethyl starch-induced pruritus: evaluation of 96 cases. *Dermatology* 1996; 192: 222-226.
71. Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jurecka W. Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 1999; 82: 510-515.
72. Dehne MG, Muhling J, Sablotzki A, Dehne K, Sucke N, Hempelmann G. Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *J Clin Anesth* 2001; 13: 103-111.
73. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, *et al.* Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911-916.
74. Boldt J. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. *Lancet* 2001; 358: 581-583.
75. Godet G. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. *Lancet* 2001; 358: 582-583.
76. Gosling P, Rittoo D, Manji M, Mahmood A, Vohra R. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. *Lancet* 2001; 358: 582.
77. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993; 342: 248-249.
78. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348: 1620-1622.
79. Coronel B, Mercatello A, Colon S, Martin X, Moskovtschenko J. Hydroxyethylstarch and osmotic nephrosis-like lesions in kidney transplants. *Lancet* 1996; 348: 1595.

80. Deman A, Peeters P, Sennesael J. Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1517-1520.
81. Weil MH. The assault on the Swan—Ganz catheter: a case history of constrained technology, constrained bedside clinicians, and constrained monetary expenditures. *Chest* 1998; 113: 1379-1386.
82. McLean AS. Echocardiography assessment of left ventricular function in the critically ill. *Anaesth Int Care* 1996; 24: 60-65.
83. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992; 18: 142-147.
84. Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M, Pfeiffer UJ. Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. *Crit Care Med* 1995; 23: 885-893.
85. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999; 14: 78-83.
86. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, *et al.* Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002; 28: 392-398.
87. McCrossan L, Marx G, Cope T, *et al.* Stroke volume variation: a cardiac preload parameter in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *BrJ Anaesth* 2002; 89: 194P.
88. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEnglJ Med* 2001; 345: 1368-1377.
89. Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care* 2000; 4: 269-281.
90. Creteur J, De Backer D, Vincent JL. Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? *Crit Care Med* 1999; 27: 2480-2484.
91. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, *et al.* Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339: 195-199.
92. Staub NC, Bland RD, Brigham KL, *et al.* Preparation of chronic lung lymph fistulas in sheep. *J Surg Res* 1975; 19: 315-320.
93. Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH, Staub NC. Increased sheep lung vascular permeability caused by *Pseudomonas* bacteremia. *Clin Invest* 1974; 54: 792-804.
94. Haupt MT, Teerapong P, Green D, Schaeffer RC Jr, Carlson RW. Increased pulmonary edema with crystalloid compared to colloid resuscitation of shock associated with increased vascular permeability. *Circ Shock* 1984; 12: 213-224.
95. Gorin AB, Weidner WJ, Demling RH, Staub NC. Non-invasive measurement of pulmonary transvascular protein flux in sheep. *J Appl Physiol* 1978; 45: 225-233.
96. Hersch M, Gnidec AA, Bersten AD, Troster M, Rutledge FS, Sibbald WJ. Histologic and ultrastructural changes in nonpulmonary organs during early hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1990; 107: 397-410.
97. Groeneveld AB, den Hollander W, Straub J, Nauta JJ, Thijs LG. Effects of N-acetylcysteine and terbutaline treatment on hemodynamics and regional albumin extravasation in porcine septic shock. *Circ Shock* 1990; 30: 185-205.

99. Deng X, Wang X, Andersson R. Endothelial barrier resistance in multiple organs after septic and nonseptic challenges in the rat. *Appl Physiol* 1995; 78: 2052-2061.
100. Filep JG. Endogenous endothelin modulates blood pressure, plasma volume, and albumin escape after systemic nitric oxide blockade. *Hypertension* 1997; 30: 22-28.
101. Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz, *et al.* Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002; 28: 629-635.
102. Fingar VH, Taber SW, Wieman TJ. A new model for the study of pulmonary microcirculation: determination of pulmonary edema in rats. *J Surg Res* 1994; 57: 385-393.
103. McCormack DG, Mehta S, Tyml K, Scott JA, Potter R, Rohan M. Pulmonary microvascular changes during sepsis: evaluation using intravital videomicroscopy. *Microvasc Res* 2000; 60: 131-140.
104. Yuan Y, Granger HJ, Zawieja DC, Chilian WM. Flow modulates coronary venular permeability by a nitric oxide-related mechanism. *Am J Physiol* 1992; 263: H641-646.
105. Sakai I, Ishihara H, Iwakawa T, Suzuki A, Matsuki A. Ratio of indocyanine green and glucose dilutions detects capillary protein leakage following endotoxin injection in dogs. *Br J Anaesth* 1998; 81: 193-197.
106. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex, *dev Sci* 1999; 96: 461-466.
107. Roos AN, Westendorp RG, Brand R, Souverijn JH, Frolich M, Meinders AE. Predictive value of tetrapolar body impedance measurements for hydration status in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 125-131.
108. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, *et al.* Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 687-697.
109. Nurnberger W, Michelmann I, Petrik K, *et al.* Activity of Cl esterase inhibitor in patients with vascular leak syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1993; 67: 17-21.
110. Roos AN, Westendorp RG, Frolich M, Meinders AE. Weight changes in critically ill patients evaluated by fluid balances and impedance measurements. *Crit Care Med* 1993; 21: 871-877.
111. Raijmakers PG, Groeneveld AB, Teule GJ, Thijs LG. Diagnostic value of the gallium-67 pulmonary leak index in pulmonary edema. *J Nucl Med* 1996; 37: 1316-1322.
112. Margaron MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2139-2145.
113. Groves M, Puri VK, Raheja R. Extravascular lung water measurement by double indicator dilution in shock and respiratory failure. *Int J Clin Monit Comput* 1987; 4: 223-229.
114. Hill SL, Flings VB, Lewis FR. Changes in lung water and capillary permeability following sepsis and fluid overload.
115. *J Surg Res* 1980; 28: 140-150.
116. Holcroft JW, Trunkey DD, Carpenter MA. Excessive fluid administration in resuscitating baboons from hemorrhagic shock, and an assessment of the thermodynamic technique for measuring extravascular lung water. *Am J Surg* 1978; 135: 412-416.

117. Gray BA, Beckett RC, Allison RC, *et al.* Effect of edema and hemodynamic changes on extravascular thermal volume of the lung. *J Appl Physiol* 1984; 56: 878-890.
118. Lewis FR, Flings VB, Hill SL, Christensen JM. The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 384: 394-410.
119. Katzenelson R, Preisman S, Berkenstadt H, Kogan S, Perel A. Extra-vascular lung water measured by a single indicator dilution technique in dogs - correlation with gravimetric measurements. *Crit Care Med* 2002; 29 (Suppl): A155.
120. Bock J, Lewis FR. Clinical relevance of lung water measurement with thermal—dye dilution technique. In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, eds. *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Berlin , Germany : Springer, 1990: 164-180.
121. Bongard FS, Matthay M, Mackersie RC, Lewis FR. Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. *Surgery* 1984; 96: 395-403.
122. Allison RC, Carlile PV Jr, Gray BA. Thermodilution measurement of lung water. *Clin Chest Med* 1985; 6: 439-457.
123. Whitney RJ. The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol* 1953; 121: 1-27.
124. Christ F, Gartside IB, Kox WJ, Gamble J. Microvascular monitoring using mercury in silastic strain gauge plethysmography (MSG). *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 253-259.
125. 123- Gamble J, Gartside IB, Christ F. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiol* 1993; 464: 407-422.
126. Christ F, Gamble J, Gartside IB, Kox WJ. Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP). *Intensive Care Med* 1998; 24: 18-27.
127. Ishihara H, Matsui A, Muraoka M, Tanabe T, Tsubo T, Matsuki A. Detection of capillary protein leakage by indocyanine green and glucose dilutions in septic patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 620-626.
128. Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM. Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation. *Trauma* 1999; 47: 1114—1121.
129. Marx G, Vangerow B, Burczyk C, *et al.* Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1252-1258.
130. Hasibeder WR. Fluid resuscitation during capillary leakage: does the type of fluid make a difference. *Intensive Care Med* 2002; 28: 532-534.
131. Bissonni RS, Holtgrave DR , Lawler F, Marley DS. Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *Fam Pract* 1991; 32: 387-390.
132. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials [see comments]. *BMJ* 1998; 316:961-964.
133. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review [see comments]. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-210.
134. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989; 105: 65—71.
135. Vincent JL. Issues in contemporary fluid management. *Crit Care* 2000; 4: S1-2.

136. Kreimeier U, Frey L, Dentz J, Herbel T, Messmer K. Hypertonic saline dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit Care Med* 1991; 19: 801-809.
137. Kreimeier U, Ruiz-Morales M, Messmer K. Comparison of the effects of volume resuscitation with Dextran 60 vs. Ringer's lactate on central hemodynamics, regional blood flow, pulmonary function, and blood composition during hyperdynamic endotoxemia. *Cin Shock* 1993; 39: 89-99.
138. De Carvalho H, Matos JA, Bouskela E, Svensjo E. Vascular permeability increase and plasma volume loss induced by endotoxin was attenuated by hypertonic saline with or without dextran. *Shock* 1999; 12: 75-80.
139. Lundsgaard-Hansen P, Blauhuc B. Relation of hypoxia and edema of the intestinal wall and skin to colloid osmotic pressure. *Anaesthetist* 1988; 37: 112-119.
140. Holbeck S, Bentzer P, Wikstrand C, Grande PO . Dextran, gelatin, and hydroxyethyl starch do not affect permeability for albumin in cat skeletal muscle. *Crit Care Med* 2001; 29: 123-128.
141. Vincent JL. Plugging the leaks? New insights into synthetic colloids. *Crit Care Med* 1991; 19: 316-318.
142. Oz MC, Zikria BA, McLeod PF, Popilkis SJ. Hydroxyethyl starch macromolecule and superoxide dismutase effects on myocardial reperfusion injury. *AmJ Surg* 1991; 162: 59-62.
143. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, *a al*. Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. *Arch Surg* 1990; 125: 930-934.
144. Oz MC, FitzPatrick MF, Zikria BA, Pinsky DJ, Duran WN. Attenuation of rnicrovascular permeability dysfunction in postischemic striated muscle by hydroxyethyl starch. *MicrovascRes* 1995; 50: 71-79.
145. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, *et al*. Macromolecules reduce abnormal rnicrovascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 1989; 17: 1306-1309.
146. Hakaim AG, Corsetti R, Cho SI. The pentafraction of hydroxyethyl starch inhibits ischemia-induced compartment syndrome. *Trauma* 1994; 37: 18—21.
147. Webb AR, Tighe D, Moss RF, al-Saady N, Hynd JW, Bennett ED. Advantages of a narrow-range, medium molecular weight hydroxyethyl starch for volume maintenance in a porcine model of fecal peritonitis. *Crit Care Med* 1991; 19:409^16.
148. Webb AR , Moss RF, Tighe D, *et al*, A narrow range, medium molecular weight pentastarch reduces structural organ damage in a hyperdynamic porcine model of sepsis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 348-355.
149. Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1507-1518.
150. Van Lambalgen AA, van den Bos GC, Thijs LG. Changes in regional plasma extravasation in rats following endotoxin infusion. *MicrovascRes* 1987; 34: 116-132.
151. Van Lambalgen AA, van den Bos GC, Thijs LG. Whole body plasma extravasation in saline and Haemaccel loaded rats: effects of endotoxemia. *IntJ Microcirc Clin Exp* 1990; 9: 303-318.
152. Sumpelmann R, Schurholz T, Marx G, Thorns E, Hausdorfer J. Haemodynamic, acid-base and electrolyte changes during plasma replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid solution in young pigs. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 173-179.

153. Merkle CJ, Wilson LM, Baldwin AL. Acute blood stasis reduces interstitial uptake of albumin from intestinal microcirculatory networks. *Am J Physiol* 1998; 274: H600-608.
154. Koshy V, Avasthi PS. The anionic sites at luminal surface of peritubular capillaries in rats. *Kidney Int* 1987; 31: 52–58.
155. Gotloib L, Shustak A, Jaichenko J, Galdi P. Decreased density distribution of mesenteric and diaphragmatic microvascular anionic charges during murine abdominal sepsis. *Resuscitation* 1988; 16: 179-192.
156. Shostak A, Gotloib L. Increased mesenteric, diaphragmatic, and pancreatic interstitial albumin content in rats with acute abdominal sepsis. *Shock* 1998; 9: 135-137.
157. Rackow EC, Falk JL, Fein I A, *et al.* Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 839-850.
158. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 46-50.
159. Renkin EM, Tucker V, Rew K, O'Loughlin D, Wong M, Sibley L. Plasma volume expansion with colloids inceases blood-tissue albumin transport. *Am J Physiol* 1992; 262: H1054-1067.
160. Sibbald WJ, Driedger AA, Wells GA, Myers ML, Lefcoe M. The short-term effects of increasing plasma colloid osmotic pressure in patients with noncardiac pulmonary edema. *Surgery* 1983; 93: 620-633.
161. 159- Sort P, Navasa M, Arroyo V, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409.
162. Patch D, Burroughs A. Intravenous albumin in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1773-1774.
163. Groeneveld AB. Albumin and artificial colloids in fluid management: where does the clinical evidence of their utility stand? *Crit Care* 2000; 4: SI6-20.
164. Harrison MJ. Influence of haematocrit in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989; 1: 55-67.
165. Pries AR, Secomb TW, Sperandio M, Gaehtgens P. Blood flow resistance during hemodilution: effect of plasma composition. *CardiovascRes* 1998; 37: 225-235.
166. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, Griffel M, Falk JL, Weil MH. Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989; 17: 394-398.
167. Hankeln K, Radel C, Beez M, Laniewski P, Bohmert F. Comparison of hydroxyethyl starch and lactated Ringer's solution on hemodynamics and oxygen transport of critically ill patients in prospective crossover studies. *Crit Care Med* 1989; 17: 133-135.
168. Boldt J, Muller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann GG. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 385-391.
169. Collis RE, Collins PW, Gutteridge CN, *et al.* The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an *in vitro* study. *Intensive Cart Med* 1994; 20: 37-41.
170. Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. Societe de Reanimation de Langue Franchise. The American Thoracic Society. European Society ol Intensive Care Medicine. *AmJ Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1573-1578.

171. Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996; 83:209-212.