

Пересмотренное уравнение Старлинга и гликокаликсовая модель трансвакулярного обмена жидкостью: усовершенствованная парадигма для назначения внутривенной инфузионной терапии

Перевод Горячева А.С.

T. E. Woodcock and T. M. Woodcock Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy *British Journal of Anaesthesia* 108 (3): 384–94 (2012) doi:10.1093/bja/aer515

Ключевые тезисы статьи по мнению редактора

- Классический принцип Старлинга неприменим к инфузионной терапии в клинических условиях.
- Эндотелиальный гликокаликсный слой, по-видимому, играет важную роль в обмене жидкости.
- Пересмотр принципов Старлинга, включающий модель гликокаликса, по-видимому, лучше объясняет клинически наблюдаемые реакции.

EGL endothelial glycocalyx layer - слой эндотелиального гликокаликсного

RSP Revised Starling principle, - пересмотренное уравнение Старлинга

Jv - фильтрация жидкости через стенку капилляра

GAGs, glycosaminoglycans (GAGs) – глюкозаминогликаны

ИСЖ интерстициальная жидкость

$\pi_c$  – онкотическое давление в капилляре

$\pi_{is}$  – онкотическое давление в интерстиции

$\pi_{sg}$  – онкотическое давление под гликокаликсом

КОД – коллоидно - осмотическое давление

ВКЖ - внеклеточная жидкость

ИСП - изотонический солевой раствор

$P_c$  - капиллярное давление

$P_{is}$  - давление интерстициальной жидкости

(А.Г.....) – пояснения переводчика

## Резюме.

Внутривенная инфузионная терапия не приводит к распределению внеклеточного объема, ожидаемому в рамках исходной модели Старлинга, согласно которой внеклеточная жидкость движется через полупроницаемые капилляры в соответствии с градиентами гидростатического и онкотического давления. Предлагаемый подход к инфузионной терапии для поддержания кровообращения основан на применении физиологической парадигмы (RSP), которая лучше объясняет клинические и исследовательские наблюдения. Пересмотренное уравнение Старлинга (Revised Starling principle, RSP), основанное на недавних исследованиях, учитывает вклад эндотелиального гликокаликсного слоя (endothelial glycocalyx layer EGL), эндотелиальной базальной мембраны и внеклеточного матрикса. Рассматриваются характеристики капилляров в различных тканях и рассматриваются некоторые клинические следствия. Разница онкотического давления в EGL замедляет скорость фильтрации, но не прекращает ее (правило «отсутствия реабсорбции») и является важной особенностью пересмотренной парадигмы Старлинга (RSP), а также подчеркивает ограничения попыток предотвращения или лечения отеков путем переливания коллоидов. Отфильтрованная жидкость возвращается в кровоток в виде лимфы. EGL не пропускает более

крупные молекулы и занимает значительный объем внутрисосудистого пространства, поэтому требуется новая интерпретация исследований разведения объема крови и предположение о том, что защита или восстановление EGL может быть важной терапевтической целью. Предлагается объяснение феномена контекстной чувствительности кинетики объема жидкости и выдвигается предположение о целесообразности регидратации кристаллоидами при низком капиллярном давлении. (А.Г. «контекстная чувствительность кинетики объема жидкости» - изменение объемов внутрисосудистой и ИСЖ зависит от соотношения гидростатического и онкотического давлений и проницаемости капилляров) Любое потенциальное преимущество плазмы или плазмозаменителей перед кристаллоидами в плане восполнения объема проявляется только при более высоком капиллярном давлении.

Keywords: fluid therapy; intensive care

Двадцать пять лет назад Twigley and Hillman объявили о «конце эры кристаллоидов». Используя упрощенную схему компартментов плазмы, интерстициальной и внутриклеточной жидкости и их анатомических объемов, они утверждали, что коллоиды могут быть использованы для избирательного поддержания объема плазмы.[1] Поскольку объем плазмы составляет около 20% внеклеточной жидкости (ВКЖ), предполагалось, что эквивалентный объем для ресусцитации при внутрисосудистой гиповолемии будет порядка 20 мл коллоида на 100 мл изотонического солевого раствора (ИСР, физрствор). Более того, исходя из принципа Старлинга, предполагалось, что переливание гиперонкотических коллоидных растворов будет реабсорбировать жидкость из интерстициальной жидкости (ИСЖ) внутрь сосудов. Эта простая концепция использования коллоида для восполнения объема плазмы и физрствора (ИСР) для восполнения внеклеточной жидкости получила дальнейшее развитие. [2–4] Два исследования, проведенные среди пациентов в критическом состоянии, показали, что в течение первых 4 дней инфузионной терапии 100 мл физрствора (ИСР) столь же эффективны, как 62–76 мл раствора человеческого альбумина [5] или 63–69 мл гиперонкотического плазмозаменителя.[6] У пациентов с тупыми травмами в течение первого дня ресусцитации 100 мл физрствора были столь же эффективны, как 97 мл изоосмотического плазмозаменителя, тогда как у пострадавших от огнестрельных или ножевых ранений 100 мл были столь же эффективны, как 67 мл.[7] Исследование практики детской ресусцитации в учреждениях с ограниченными ресурсами в Африке не выявило никаких преимуществ болюсной терапии с альбумином по сравнению с физрствором (ИСР), а также выявило преимущество в выживании при медленной ресусцитации физрствором (ИСР) без болюсной терапии.[8] Серия экспериментов по кинетике объема продемонстрировала, что центральный объем распределения физрствора (ИСР) намного меньше анатомического объема внеклеточной жидкости [9], и редакционная статья была вынуждена заключить, что «Инфузионная терапия может оказаться сложнее, чем вы думаете»[10]. В этом обзоре предпринята попытка согласовать данные клинических испытаний и опыт применения инфузионной терапии у постели больного с последними достижениями в области микрососудистой физиологии, чтобы улучшить нашу рабочую парадигму для рационального назначения лекарств.

## Принцип Старлинга

Из экспериментов по инъекции сыворотки или физиологического раствора в заднюю конечность собаки Старлинг сделал вывод, что капилляры и посткапиллярные венулы ведут себя как полупроницаемые мембраны, поглощающие жидкость из интерстициального пространства.[11] Работа Krooh и его коллег [12] развила применение принципа Старлинга в физиологии человека. С принятием коэффициента отражения [13] и теорий пор[14] возникла парадигма повышенного венозного давления и снижения концентрации белка плазмы, приводящих к отеку в клинической

практике.[12,15] Luft [16] раскрыл «тонкую структуру капилляров и эндокапиллярного слоя» в 1966 году, Curry and Michel [17 18] предложили теорию, «согласно которой свойства молекулярного сита стенки капилляров заключаются в матрице молекулярных волокон, которая покрывает эндотелиальные клетки и заполняет каналы через них или между ними» в 1980 году. (А.Г.-Т.е *речь идет о гликокаликсе EGL*)

Транскапиллярный обмен зависит от баланса между градиентами гидростатического и онкотического давления. Жидкость фильтруется в интерстициальное пространство под действием градиента гидростатического давления (капиллярное давление  $P_c$  минус давление ИСЖ,  $P_{is}$ ) в артериолярной части капилляров, и считалось, что она реабсорбируется обратно под действием градиента коллоидно-осмотического давления (КОД) (капиллярное КОД  $\pi_c$  минус КОД-ИСЖ  $\pi_{is}$ ) на веноулярном конце. В 2004 году Adamson и соавторы [19] показали, что влияние  $\pi_{is}$  на транскапиллярный обмен жидкостью намного меньше, чем предсказывает стандартное уравнение Старлинга, которое, следовательно, должно быть пересмотрено [20]. В настоящее время установлено, что нефенестрированные капилляры обычно фильтруют жидкость в ИСЖ по всей своей длине. Ребсорбция через венозные капилляры и венулы не происходит,  $\pi_c$  препятствует фильтрации, но не приводит к реабсорбции. (А.Г. *здесь авторы статьи вводят понятие «отсутствие реабсорбции»*)

Большая часть отфильтрованной жидкости возвращается в кровоток в виде лимфы. Levick and Michel [21] предлагают рассматривать систему мелких пор трансвакулярной полупроницаемой мембраны как слой эндотелиального гликокаликса (EGL), покрывающий межклеточные щели эндотелия и отделяющий плазму от «защищенной области» субгликокаликсного пространства, практически свободного от белков. Субгликокаликсное КОД ( $\pi_{sg}$ ) заменяет  $\pi_{is}$  в качестве определяющего фактора транскапиллярного движения жидкости ( $J_v$ )[19,22]. Плазменные белки, включая альбумин, выходят в интерстициальное пространство через относительно небольшое количество крупных пор, которые ответственны за увеличение  $J_v$ , наблюдаемое на ранней стадии воспаления [21], и могут быть восприимчивы к фармакологическому вмешательству [23–25]. Тот факт, что низкая концентрация белка в межклеточных пространствах субгликокаликса объясняет низкий  $J_v$  и низкий лимфоток в большинстве тканей, является важным выводом и основой модели гликокаликса [21].

## Эндотелиальный гликокаликсный слой

Гликопротеиновый слой эндотелия (endothelial glycocalyx layer EGL) представляет собой сеть мембраносвязанных гликопротеинов и протеогликанов на внутренней стороне эндотелиальных клеток, связанных с различными гликозаминогликанами (glycosaminoglycans (GAGs) (мукополисахаридами), которые формируют объём слоя гликокаликса (рис. 1).[26] Он является активным интерфейсом между кровью и стенкой капилляра.[27] Визуализация EGL технически сложна, но позволяет подчеркнуть его физиологическое значение.[28,29] На основании исследований с разведением индоцианина зелёного у пациентов, которым внутривенно вводили большую дозу коллоида, объём EGL у человека был оценен примерно в 700 мл [30], исходя из того, что площадь поверхности эндотелия составляет около  $350 \text{ м}^2$ , [2,31] средняя толщина EGL составляет около  $2 \mu\text{м}$ . Жидкость в EGL представляет собой нециркулирующую часть внутрисосудистого объёма с градиентом концентрации белка между свободно текущей плазмой и межклеточными щелями эндотелия. EGL тоньше там, где он покрывает микроциркуляторное русло (всего  $0,2 \mu\text{м}$ ), и толще в более крупных сосудах (до  $8 \mu\text{м}$ ).[29]

EGL непроницаем для анионных макромолекул, таких как альбумин и другие белки плазмы, размер и структура которых, по-видимому, определяют их способность проникать через слой EGL.[32]

Здоровый EGL непроницаем для молекул Декстрана 70 кДа или более, а граница плазмы и гликокаликса может быть визуализирована как часть внутрисосудистого пространства, которая исключает меченый флуоросцеином (fluoroscein) Декстран 70.[32,33] Эритроциты не входят в EGL, а пространство между потоком эритроцитов и стенкой капилляра больше чем для Декстрана 70 (это явление позволяет опосредованно судить о толщине EGL).[34] Исследования, измеряющие объемы распределения Декстрана 40 и эритроцитов у людей, указывают на то, что EGL в здоровом состоянии составляет около 1700 мл, что намного больше, чем при методе разведения индоцианина зеленого.[35] Это связано с тем, что Декстран 40 достаточно мал, и в большей степени входит в слой гликокаликса.

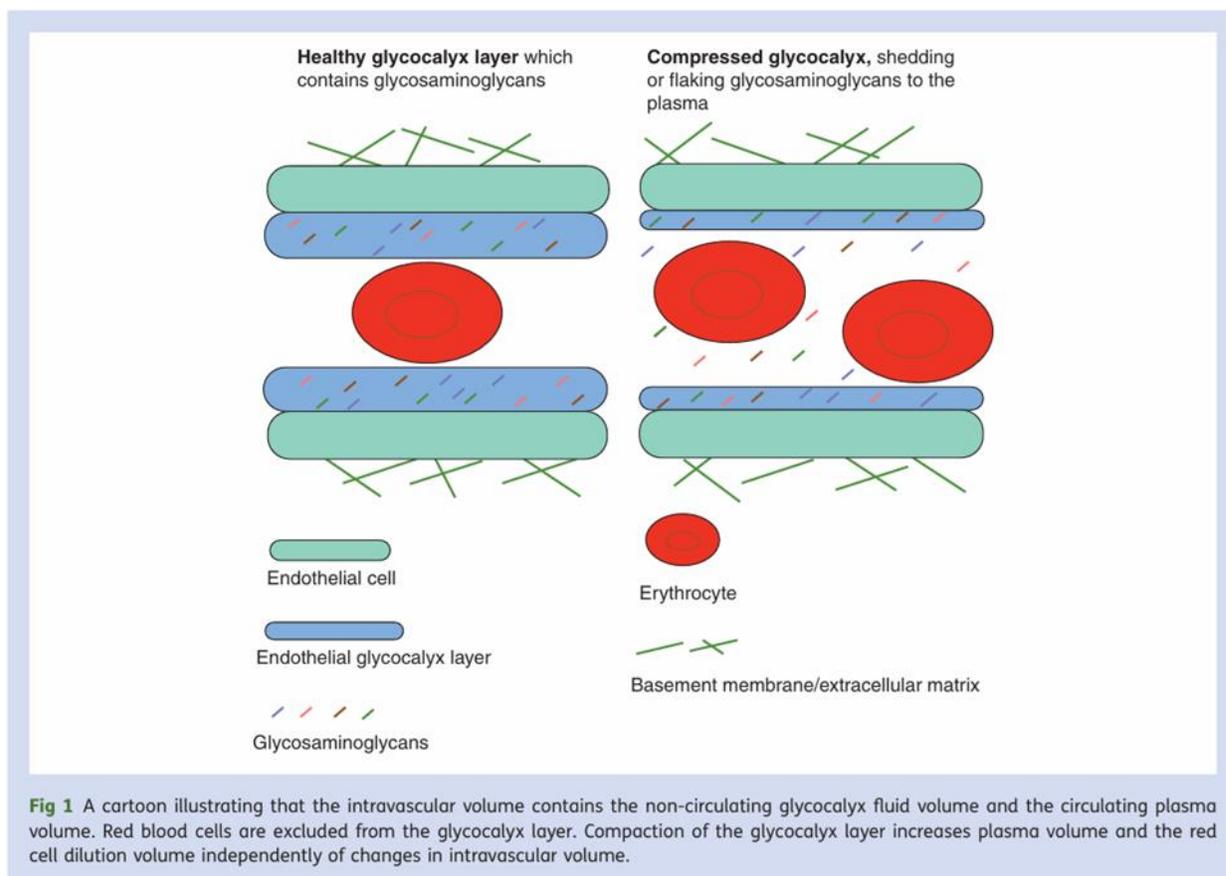


Рис. 1. Рисунок, иллюстрирующий, что внутрисосудистый объем включает объем нециркулирующей жидкости гликокаликса и объем циркулирующей плазмы. Эритроциты не входят в слой гликокаликса. Уплотнение слоя гликокаликса увеличивает объем плазмы и объем разбавления эритроцитов независимо от изменений внутрисосудистого объема.

Микрососудистая толщина EGL может быть измерена в подъязычных тканях пациентов с использованием ортогональной поляризационной спектральной визуализации, и хорошо коррелирует с оценками разбавления.[36] При удалении GAGs, (по-видимому, это гепарансульфат, хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота) и наблюдается уменьшение объема (уплотнение) EGL.[33,37] Уплотнение EGL путем удаления GAGs сохраняет его устойчивость к фильтрации, несмотря на потерю толщины и возможное снижение проницаемости.[37] Уплотнение EGL и увеличение концентрации гепарана[38,39] гиалуроновой кислоты [40] или хондроитина[41] в плазме считаются маркерами повреждения гликокаликса, описываемого как «линька», «шелушение» или «фрагментация» ('shedding', 'flaking', or 'fragmentation') (рис. 1).

Быстрая инфузия кристаллоидов у добровольцев приводит к повышению уровня гиалуроновой кислоты в плазме и, следовательно, может быть вредной.[42,43] У пациентов с септическим шоком была обнаружена повышенная концентрация GAGs в плазме, что, по-видимому, снижает антибактериальные свойства плазмы.[44] Объем EGL может быть уменьшен на  $\geq 1$  литр при диабете[40] или острой гипергликемии.[35] В EGL присутствует ряд других молекул, образующихся как из эндотелия, так и из плазмы и участвующих в процессах коагуляции и воспаления. Протеогликан синдекан является основным компонентом гликокаликса, содержание которого в плазме увеличивается при слущивании EGL. [38,45–47]

Судя по данным исследований на людях, проведенных к настоящему времени, EGL нарушается при системных воспалительных состояниях, таких как диабет [40], гипергликемия [35], хирургические вмешательства [38], травмы [47] и сепсис [45]. К числу медиаторов воспаления, которые к настоящему времени были выявлены, относятся С-реактивный белок [48], стимуляция аденозиновых рецепторов А<sub>2</sub>, фактор некроза опухоли [34], брадикинин [51] и триптаза тучных клеток [52]. В результате таких исследований появляются терапевтические варианты защиты или восстановления EGL.

N-ацетилцистеин [35], антитромбин III или гидрокортизон [53–56] и даже анестезия севофлураном [57–58] могут быть эффективными. Уплотненный объем EGL можно восстановить путем инфузии GAGs, хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты [33].

## Клетки эндотелия сосудов

Синусоидальные капилляры ретикулоэндотелиальной системы (печени, селезенки и костного мозга) имеют фагоэндоцитарный фенотип (рис. 2). Они экспрессируют рецепторы захвата гиалуроновой кислоты и, активно удаляя этот важный GAG, предотвращают развитие эффективного EGL. В печеночных синусоидах открытые фенестры являются основным путем для перемещения макромолекул, таких крупных, как хиломикроны и липопротеины, между плазмой и ИСЖ. Максимальный эффективный размер пор синусоидальных капилляров печени человека оценивается примерно в 180 нм.[59] Синтез альбумина пропорционален печеночному  $\text{pi}$ s, поэтому увеличение других белков плазмы (белков острой фазы) или переливание коллоидов вытесняет альбумин во внесосудистое пространство и подавляет синтез альбумина.[43,60,61] Будучи ограниченными фиброзными капсулами, синусоидальные ткани имеют незначительную или вообще не имеют емкости для увеличения объема ИСЖ.

Фильтрация в ИСЖ будет зависеть от градиентов гидростатического давления, поскольку отсутствует механизм КОД, препятствующий фильтрации, и возврат в кровотоки осуществляется через лимфатическую систему. На печень приходится около 50% от общего объема продукции лимфы в организме, с концентрацией белка выше средней, и, следовательно, она является основным местом транскапиллярного выхода плазменных белков и, вероятно, других макромолекул при сохранении функции капилляров. У пациентов с гипердинамическим септическим шоком, при ресусцитации, печеночный кровоток увеличивается примерно до 50% от сердечного выброса.[62] Капилляры почечных клубочков имеют полноценную базальную мембрану и EGL, и обильно фенестрированы.

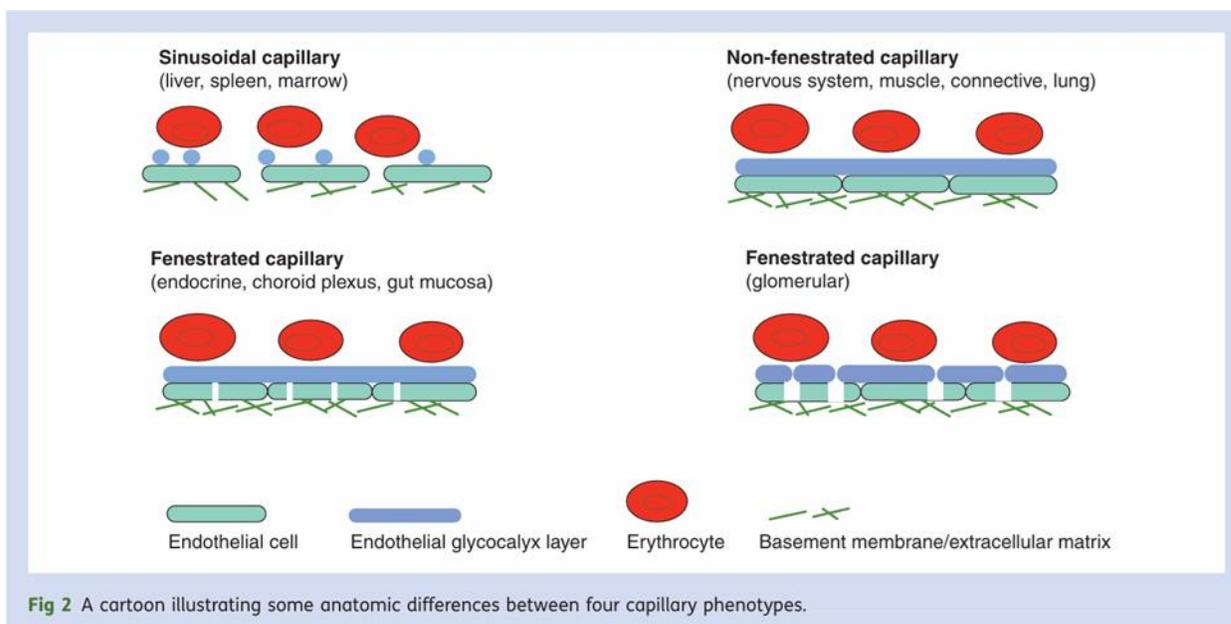


Рис. 2. Рисунок, иллюстрирующий некоторые анатомические различия между четырьмя фенотипами капилляров.

Анатомически фенестры достигают ширины 65 нм, но эффективный размер их пор составляет всего около 15 нм, что объясняется фланкированием EGL открытых фенестр (А.Г. *перекрывание фенестров EGL по периметру*). Эффективный размер пор для клубочковой фильтрации за пределами капиллярной базальной мембраны ограничен примерно 6 нм фильтрационными щелями на образованными отростками ножек подоцитов. Таким образом, альбумин и более крупные молекулы в норме не фильтруются в канальцевую жидкость. Предполагается, что альбуминурия является показателем проницаемости капилляров,[63] но механизм, вероятно, более сложен.[64] Функция белкового фильтра нарушается при гипергликемии,[65] и, вероятно, при других повреждениях почек. Фенестрированные капилляры со специализированными функциями также существуют в эндокринных и экзокринных железах и хориоидальных сплетениях головного мозга.

Фенестрированные капилляры коркового и мозгового вещества почек (перитубулярные капилляры и прямые сосуды), слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и лимфатические узлы являются заметными исключениями из принципа отсутствия реабсорбции жидкости.[21] Базальная мембрана этих капилляров непрерывна, а их диафрагмальные фенестрации индуцируются факторами роста эндотелия сосудов. Размер их пор находится в диапазоне 6–12 нм.[59] Несинусоидальные нефенестрированные капилляры имеют непрерывную базальную мембрану и эпителиальный слой EGL. Межэндотелиальные клеточные соединения представляют собой основные пути трансапикальной фильтрации жидкости, и повышенная проницаемость, наблюдаемая при воспалении, может быть обусловлена увеличением ширины этих межклеточных щелей. [19,25,59,66]

Альтернативная интерпретация теории пор, называемая «моделью гликокаликс-разрыв-соединений», предполагает, что размер пор (маленький или большой) является функцией промежутков между волокнами матрикса EGL, в то время как площадь для обмена жидкостью является функцией длины разрывов соединений между соседними эндотелиальными клетками.[22] В капиллярах головного и спинного мозга мембраны эндотелиальных клеток плотно прижаты и соединены зона occludens с небольшим количеством просветов, что образует очень маленький размер пор, едва ли 1 нм.[59] Таким образом, гематоэнцефалический барьер проницаем только для

самых маленьких нелипидных растворимых молекул. Несинусоидальные нефенестрированные капилляры мышц, соединительной ткани и легких имеют неплотные соединения *macula occludens* с их межклеточными щелями, и эффективный размер пор там достигает 5 нм, что делает их проницаемыми для молекул размером с миоглобин.

Тканями, способными накапливать значительное количество ИСЖ после травмы и сепсиса (т.е. более комплаентными), являются рыхлая соединительная ткань, мышцы, лёгкие, а также брыжейка и слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Например, объём внесосудистой жидкости лёгких, измеряемый методом двойного разведения индикатора, может увеличиться примерно с 500 мл до 2,5 литров при отёке лёгких, в то время как рыхлая соединительная ткань и мышцы могут увеличиться до многих литров при периферическом отёке.

Аквапорины присутствуют в мембранах эндотелиальных клеток сосудов, особенно в мышцах. Их эффективный размер пор очень мал, и считается, что они не вносят существенного вклада в транскапиллярную фильтрацию. Существуют споры о значении трансклеточных систем крупных пор для транспорта белков из плазмы в ИСЖ при системном воспалении. Если они существуют, то эффективный размер пор составляет 0,50 нм. Увеличение количества крупных пор является важным компонентом воспалительного увеличения  $J_v$ . [21] Эндотелиальные клетки могут претерпевать изменения в ответ на физические и химические стрессы, что способствует эндотелиальной дисфункции. [22] Такое рассмотрение четырёх типов тканей организма и их капилляров помогает объяснить некоторые неожиданные клинические наблюдения.

В серии экспериментов по кинетике объёма быстро введённых внутривенно жидкостей измерялась концентрация гемоглобина в артериальной или венозной крови и моделировались центральный и периферический объёмы, которые представляют объёмы внутрисосудистой и внесосудистой жидкости соответственно. [9] В остром периоде периферический объём составляет 6–8 литров, что меньше анатомического объёма ИСЖ. Поскольку кинетика объёма измеряет только объём, который может быть увеличен, он не включает пространства, ограниченные жёсткими структурами, такими как костная ткань (головной мозг, костный мозг) или органы обладающие фиброзными капсулами (печень, селезёнка, почки). [9] Это отчасти объясняет, почему физрствор (ИСП) является более эффективным, чем можно было бы ожидать, если бы мы предполагали его распределение по всей внеклеточной жидкости. При системном синдроме капиллярной утечки в мягкие ткани конечностей поступает так много жидкости, что это может вызвать компартмент-синдромы. [67]

## Внеклеточный матрикс и базальная мембрана

Гликокаликс является первым и основным сопротивлением волокнистого матрикса в токе жидкости и растворенных веществ между плазмой и лимфой. Базальная мембрана и внеклеточный матрикс являются вторым и третьим сопротивлениями последовательно. [68] Базальная мембрана, там, где она существует, является специализированной частью внеклеточного матрикса толщиной 60–100 нм, состоящей из коллагена IV типа и ламинина и плотно прилегает к клеточной мембране. [59 69] Внеклеточный матрикс представляет собой сеть коллагеновых фибрилл в интерстициальном пространстве, на котором расположены гликопротеины, такие как фибронектин и протеогликаны (молекулы белка с боковыми цепями GAG), и содержат свободные GAGs.

Toll-подобные рецепторы находятся во внеклеточном матриксе и, как полагают, играют ключевую роль в раннем развитии системной воспалительной реакции [70] и повреждения легких, вызванного аппаратом ИВЛ. [71] Интегрины и их рецепторы модулируют перемещение клеток через внеклеточный матрикс, и было обнаружено, что они могут модулировать  $P_{is}$ , вызывая конформационные изменения

коллагена, которые позволяют гидратироваться GAGs. Острое снижение  $P_{is}$  происходит при воспалительных состояниях, увеличивая разницу трансэндотелиального давления и, таким образом, увеличивая  $J_v$  в 20 раз независимо от других причин капиллярной «утечки». [72,73]

## Плазменные белки

Белки создают онкотическое давление через эндотелиальный гликокаликс, а разница КОД противодействует  $J_v$ , но не приводит к реабсорбции в капилляр. EGL полупроницаем для молекул альбумина, и присутствие альбумина в EGL является важным фактором, определяющим его фильтрующую функцию. [74] Функциональную единицу EGL, содержащую альбумин, иногда называют поверхностным слоем эндотелия. Концентрация альбумина в плазме является основным фактором, определяющим КОД плазмы в норме, но при врожденной альбуминемии или приобретенной гипоальбуминемии более важными становятся другие белки.[61] Молекулы альбумина распределяются во внеклеточной жидкости, и в норме около 40% общего количества альбумина в организме находится внутри сосудов. При воспалении внутрисосудистая доля альбумина снижается, а внесосудистая – увеличивается. Измеренная скорость транскапиллярного выхода альбумина в ткани (transcapillary escape rate of albumin, TCERA) считается индексом «сосудистой проницаемости». В норме TCERA составляет около 5% от уровня альбумина плазмы в час, но может удваиваться во время операции и увеличиваться до 20% и более при септическом шоке. [75] Индекс легочной утечки галлий-трансферрина может использоваться в качестве индекса легочной проницаемости. Было обнаружено, что он обратно пропорционален концентрации альбумина и трансферрина в плазме как у септических, так и у несептических пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии с острым повреждением легких.

Клиницисты опираются на принцип Старлинга как на основание для переливания плазмы или альбумина для преимущественного восстановления внутрисосудистого объема. Пересмотренное уравнение Старлинга (RSP) и модель гликокаликса позволяют ожидать, что разница в концентрации трансэндотелиального белка будет регулировать  $J_v$  после восполнения плазмой или альбумином, но правило отсутствия реабсорбции исключает какое-либо существенное улучшение внутрисосудистого объема. Это может объяснить некоторые клинические наблюдения, связанные с терапией альбумином. К ним относятся следующие:

- Гипоальбуминемия является маркером тяжести заболевания и предиктором осложнений у хирургических пациентов, [76–78] но лечение гипоальбуминемии не имеет клинической пользы. [79 80]
- У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) (степень поражения легких 2,5 или более баллов по шкале LIS) наблюдается низкая концентрация альбумина и трансферрина в плазме,[81] но гиперонкотический раствор человеческого альбумина с диуретиком или без него не приводит к улучшению при отеке легких.[82]
- Отрицательный баланс жидкости, а не разница КОД, улучшает соотношение напряжения кислорода в альвеолах и артериальной крови у пациентов с ОРДС. [83,84]
- У пациентов с сепсисом и без него введение жидкости приводит к большему увеличению сердечного выброса при использовании раствора человеческого альбумина, чем при использовании физрствора (ИСП), [85] но не оказывает положительного влияния на отек легких или показатель повреждения легких.[86]

Исследования разведения эритроцитов при переливании гиперонкотического раствора человеческого альбумина интерпретируются как демонстрация осмотического всасывания жидкости

из внесосудистого пространства во внутрисосудистое.[87] Без информации, полученной от индикатора всего внутрисосудистого объема, такого как Декстран 40, такой вывод необоснован. Резкое повышение КОД циркулирующей плазмы, вероятно, приведет к перетоку воды из нециркулирующей части внутрисосудистого объема в пределах EGL. Исследования, в которых приводятся данные о разведении эритроцитов, не учитывающие внутрисосудистый объем EGL, следует интерпретировать с осторожностью (рис. 1).

## Плазмозаменители

Плазмозаменители используются для поддержания или повышения КОД плазмы, хотя они также вытесняют альбумин из кровотока.[43] Более того, повышая КОД, они подавляют синтез альбумина в печени. Об их влиянии на EGL известно мало, но не следует ожидать, что они будут поддерживать фильтрующую функцию EGL, как это делает альбумин. Необходимость учитывать вклад EGL в изменение объема распределения эритроцитов, как отмечалось выше для исследований гиперонкотических растворов альбумина, в равной степени применима и к исследованиям гиперонкотических плазмозаменителей.[88] Когда у нормоволемических добровольцев, создавали гиперволемию, с помощью растворов модифицированного желатина или гидроксипропилкрахмала, жидкость перемещалась в ИСЖ медленнее, чем при инфузии физрствора (ИСП), что объясняется пересмотренным уравнением Старлинга (RSP), однако различий в артериальном давлении, диурезе или концентрации почечных гормонов в плазме не наблюдалось.[89]

В ожидании того, что плазмозаменители будут более эффективны, чем физрствор (ИСП), при индукции гипердинамического кровообращения, они обычно предпочитают для гемодинамической целевой терапии.[90–95] Однако эксперименты по кинетике объема показали, что клиренс физрствора (ИСП) из центрального (внутрисосудистого) компартмента (предположительно, отражающий Jv) у анестезированных пациентов существенно медленнее, чем у неанестезированных субъектов,[9] и было показано, что физрствор (ИСП) можно использовать для достижения гипердинамических целей.[96,97] Это явление называется контекстной чувствительностью.[9] Напротив, эксперимент по кинетике объема на добровольцах, перенесших эуволемическую гемодилюцию гидроксипропилкрахмалом, показал, что константа скорости элиминации из центральных в периферические жидкостные компартменты не снижалась, как в случае с физрствором (ИСП), а увеличивалась во время анестезии по сравнению с бодрствующими субъектами.[98] Продолжительность ресусцитации, гидроксипропилкрахмалом после удаления единицы крови, была короче у субъектов во время анестезии десфлураном.

Степень, в которой контекстная чувствительность может быть отнесена к уменьшению разницы трансэндотелиального давления, не ясна, но была продемонстрирована сниженная фильтрационная реакция на кристаллоидную нагрузку у гиповолемических субъектов,[99] а кристаллоиды, вводимые во время вазодилатации, вызванной спинальной анестезией («сопутствующая нагрузка»), более эффективны, чем «предварительная нагрузка» кристаллоидов.[100] Среднее артериальное давление является важным фактором, определяющим распределение физрствора (ИСП) из внутрисосудистого пространства у пациентов, подвергающихся общей или регионарной анестезии, так что чем ниже давление, тем медленнее выведение кристаллоидов из кровообращения.[101] Одним из аспектов терапии альбумином, который может обеспечить ожидаемую пользу у септических пациентов, является его противовоспалительные или иммунорегуляторные свойства.[102–106] Анализ опубликованных данных не показывает, что плазмозаменители эквивалентны альбумину в этом отношении или эффективнее физрствора.[107]

## Коллоидно-осмотическое давление (КОД) на практике

Парадигма, основанная на стандартном принципе Старлинга, придаёт большое значение КОД плазмы в клинической практике. Однако разницы между КОД плазмы у пациентов с сепсисом и без него не наблюдается,[23] он не влияет на транскапиллярную фильтрацию в лёгких у пациентов с отёком лёгких,[108] и не является определяющим фактором исхода в отделении интенсивной терапии.[109] В исследовании с участием пациентов человеческий альбумин временно повышал КОД плазмы по сравнению с гидроксипроксиэтилкрахмалом или физраствором, однако ни баланс жидкости, ни развитие периферического или отёка лёгких между группами лечения не различались.[110] В исследовании послеоперационных пациентов с острым повреждением лёгких было обнаружено, что ресусцитация плазмозаменителем ухудшала общий торакальный комплаинс по сравнению с нормальным физиологическим раствором, и что тип жидкости, используемой для объёмной нагрузки, не влиял на проницаемость лёгких или отек.[111] Свойства, отличные от эффекта на КОД, способствуют эффекту «герметизации» капилляров альбумином или плазмозаменителями, и это было названо «парадоксом КОД».[74]

## Капиллярное давление на практике

Эксперименты Nahm показывают, что быстрое внутривенное вливание большого объема физраствора (ИСП) у здоровых субъектов с изначально нормальным  $P_c$  выводится со скоростью, превышающей 100 мл/мин. [9 112] Хотя это не учитывает наличие EGL, мы можем обоснованно сделать вывод, что фильтрация из плазмы в ИСЖ ( $J_v$ ) увеличивалась за счет супранормального  $P_c$  и разницы трансэндотелиального давления.

Когда альбумин или гидроксипроксиэтилкрахмал используются для увеличения объема плазмы, увеличение  $J_v$  ограничивает эффект коллоида на увеличение объема плазмы.[4] Тем не менее, инфузии коллоидов оказывают более продолжительный эффект увеличения объема плазмы, чем кристаллоиды, вероятно, потому, что поддерживаемый КОД плазмы препятствует увеличению  $J_v$ . [89] Когда альбумин или гидроксипроксиэтилкрахмал используются для нормоволемической гемодилюции, поддерживая  $P_c$  в норме,  $J_v$  не увеличивается, и поэтому большая часть введенного объема остается внутри сосудов.[4] Nahm сообщил об увеличении реакции фильтрации на инфузию кристаллоидов после инфузии коллоида,[113] что согласуется с парадигмой, согласно которой при супранормальной разнице трансэндотелиального давления дальнейшее увеличение  $P_c$  приводит к увеличению  $J_v$ . Быстрая инфузия кристаллоида (ИСП) нормоволемическим добровольцам увеличивает объем интраторакальной жидкости, сужает мелкие дыхательные пути и вызывает гипервентиляцию.[114] Экстремальное повышение  $P_c$  может повредить EGL [4] и вызвать стрессовую недостаточность легочных капилляров, что приведет к кровохарканию и отеку.[115] Мета-анализ указывает на лучшие результаты для пациентов, если баланс жидкости сохраняется.[116]

## Усовершенствованная парадигма физиологии движения жидкости и инфузионная терапия

Внутрисосудистое пространство содержит три интересующих компартмента (таблица 1). Если мы определим объем внутрисосудистой жидкости как объем, содержащийся в пространстве, ограниченном эндотелием сосудов, мы измеряем его как объем разведения Декстрана 40, и он приближается к центральному объему распределения введенного в сосуд физраствора. Декстран 70 исключается из нециркулирующего объема внутри EGL, а его объем разведения состоит из циркулирующей плазмы.[117]

(А.Г. -При движении крови по капилляру эритроциты не подходят вплотную к эндотелиальным клеткам, поскольку наличие EGL «отталкивает» эритроциты от эндотелия. Просвет между потоком эритроцитов и внутренней поверхностью сосуда называют «зоной исключения», «exclusion zone». Зона исключения зависит от толщины слоя EGL.)

Степень исключения эритроцитов из плазмы на границе EGL, приводит к тому, что объем распределения эритроцитов несколько меньше объема разведения Декстрана 70. Уплотнение EGL может оказывать существенное влияние на баланс общего объема внутрисосудистой жидкости и объемов разведения эритроцитов. При исследовании разбавления эритроцитов во внутрисосудистом объеме необходимо учитывать уплотнение объема EGL вследствие воспаления или инфузии гиперосмолярных коллоидов.

Острое снижение разницы трансэндотелиального давления за счёт прекапиллярной вазоконстрикции, посткапиллярной вазодилатации или гиповолемии может привести к временной реабсорбции жидкости из интерстиция в плазму, эквивалентный аутоаутофузии объемом 500 мл в исследованиях на людях (рис. 3), но этот эффект длится всего несколько минут.[21] Реабсорбция возвращается к фильтрации по мере диффузии белков из ИСЖ в субгликокаликсное пространство, уменьшая разницу КОД, препятствующую фильтрации; это модель действия гликокаликса. При менее остром или экстремальном нарушении равновесия тот же механизм сохраняет фильтрацию, хотя и со скоростью всего несколько миллилитров в минуту, и правило отсутствия реабсорбции применяется (рис. 4).

Давление, при котором  $J_v$  стремится к нулю, будет зависеть от капиллярной пористости, которая является суммарным эффектом проницаемости для воды у различных капилляров, площади для обмена жидкостью и коэффициента отражения макромолекул, определяющих КОД. J-образная кривая, описывающая  $J_v$  и  $P_c$  (рис. 4), будет смещена влево при увеличении капиллярной пористости, при этом перегиб на кривой будет точкой J. Ниже точки J любая перелитая жидкость, будь то коллоид или кристаллоид, будет, по-видимому, удерживаться во внутрисосудистом пространстве до тех пор, пока разница трансэндотелиального давления не достигнет уровня, при котором возобновится фильтрация. Модель гликокаликса и правило отсутствия реабсорбции объясняют, почему свойства КОД плазмы или плазмозаменителей мало или совсем не добавляют к восполнению объема плазмы, в то время как разница трансэндотелиального давления находится ниже точки J. Выше точки J разница онкотического давления, препятствующая фильтрации, максимальна, и  $J_v$  становится пропорциональна  $P_c$  или разнице трансэндотелиального давления, если  $P_{is}$  не является постоянным.

Пористость увеличивается при воспалительных состояниях, но  $P_{is}$  не оказывает прямого влияния на  $J_v$ . 10–20-кратное увеличение  $J_v$  при остром воспалительном ответе активно регулируется интегринами, действующими на коллагеновые фибриллы внеклеточного матрикса, что позволяет GAGs связывать воду, и не обязательно подразумевает увеличение капиллярной пористости. Влияние инфузионной терапии на этот механизм, если таковое имеется, неизвестно. Изменения, приводящие к уплотнению EGL, высвобождающего GAGs в циркулирующую плазму, связаны с усилением трансэндотелиального потока белков, но уплотнение EGL и увеличение пористости могут быть отдельными процессами, и эта связь может быть не полностью причинно-следственной.

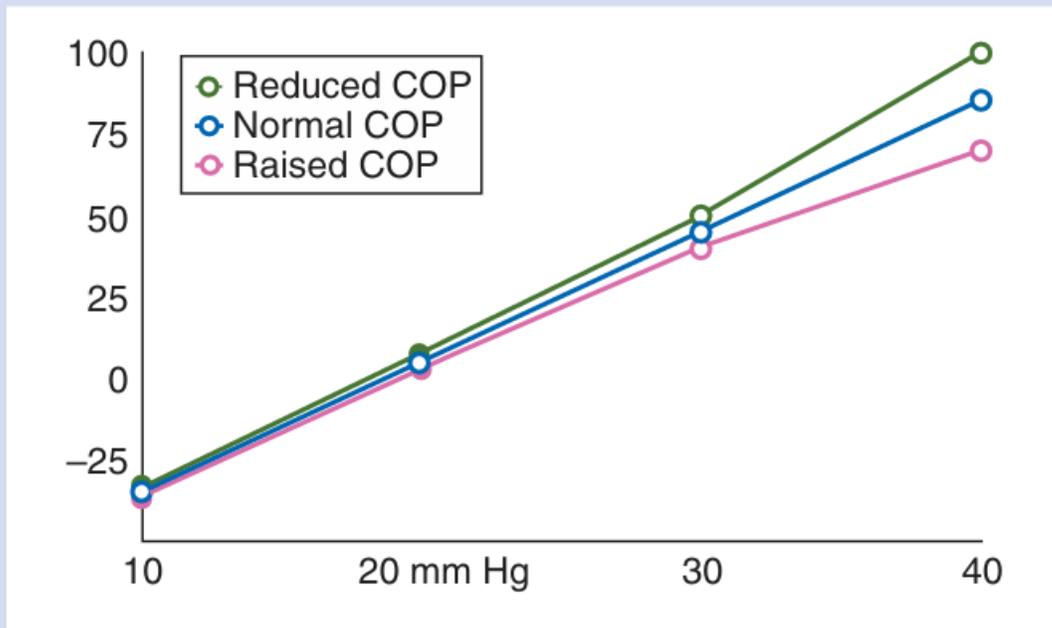
Хотя перелитые макромолекулы с трудом проникают через интактный EGL, они легко проникают в ИСЖ синусоидальных капилляров костного мозга, селезенки и печени, уравниваясь с интерстициальными макромолекулами и возвращаясь в венозную систему через лимфатические сосуды. Увеличение доли сердечного выброса, поступающего в синусоидальные ткани, приводит к увеличению  $J_v$  и скорости транскапиллярного выхода альбумина. Значимого всасывания ИСЖ в

плазму при разнице КОД не происходит, поэтому коллоидная терапия не предотвращает и не уменьшает отек тканей.

<b>Original Starling principle</b> <b>Классический принцип Старлинга</b>	<b>Revised Starling equation and glycocalyx model</b> <b>Пересмотренное уравнение Старлинга и модель гликокаликса</b>
<p>Внутрисосудистый объем состоит из плазмы и клеточных элементов.</p>	<p>Внутрисосудистый объем состоит из объема гликокаликса, объема плазмы и объема распределения эритроцитов.</p>
<p>Капилляры отделяют плазму с высокой концентрацией белка от ИСЖ с низкой концентрацией белка.</p>	<p>Синусоидальные, прерывистые капилляры находятся в костном мозге, селезенке и печени и их ИСЖ по существу является частью объема плазмы.  Открытые фенестрированные капилляры производят фильтрат почечных клубочков.  Диафрагмальные фенестрированные капилляры в специализированных тканях могут абсорбировать ИСЖ в плазму.  Непрерывные капилляры демонстрируют «отсутствие реабсорбции».  EGL полупроницаем для анионных белков, и их концентрация в межклеточных щелях под гликокаликсом очень низкая.</p>
<p>Важными силами Старлинга являются разница трансэндотелиального давления и разница КОД между плазмой и интерстициальным пространством.</p>	<p>Важными силами Старлинга являются разница трансэндотелиального давления и разница КОД плазмы и субгликокаликса. КОД ИСЖ не является прямым фактором, определяющим <math>J_v</math>.</p>
<p>Жидкость фильтруется из артериального конца капилляров и всасывается из венозного. Небольшая её часть возвращается в кровоток в виде лимфы.</p>	<p><math>J_v</math> намного меньше, чем предсказывает принцип Старлинга, и основной путь возврата в кровообращение — это лимфа</p>
<p>Повышение КОД в плазме усиливает реабсорбцию и перемещает жидкость из ИСЖ в плазму.</p>	<p>Повышение КОД в плазме снижает <math>J_v</math>, но не вызывает абсорбцию</p>
<p>При субнормальном капиллярном давлении реабсорбция увеличивает объем плазмы</p>	<p>При субнормальном капиллярном давлении <math>J_v</math> приближается к нулю. Аутотрансфузия является острой, транзитной и ограничивается объёмом около 500 мл.</p>
<p>При супранормальном капиллярном давлении фильтрация увеличивает объем ИСЖ</p>	<p>При супранормальном капиллярном давлении, когда разница КОД максимальна, <math>J_v</math> пропорционален разнице трансэндотелиального давления</p>
<p>Введенный коллоидный раствор распределяется по объему плазмы, а введенный физраствор — по внеклеточному объему.</p>	<p>Введенный коллоидный раствор изначально распределяется по объему плазмы, а введенный физраствор — по внутрисосудистому объему.  При супранормальном капиллярном давлении введение коллоидного раствора сохраняет КОД плазмы, повышает капиллярное давление и увеличивает <math>J_v</math>  При супранормальном капиллярном давлении введение физраствора также повышает капиллярное давление, но снижает КОД и, таким образом, увеличивает <math>J_v</math> больше, чем тот же объем коллоидного раствора.  При субнормальном капиллярном давлении инфузия коллоидного раствора увеличивает объем плазмы, а инфузия физраствора увеличивает внутрисосудистый объем, но <math>J_v</math> остается близким к нулю в обоих случаях</p>

**Table 1** Comparison of the original and revised paradigms for prescribing fluid therapy

Original Starling principle	Revised Starling equation and glycocalyx model
Intravascular volume consists of plasma and cellular elements	Intravascular volume consists of glycocalyx volume, plasma volume, and red cell distribution volume
Capillaries separate plasma with high protein concentration from ISF with low protein concentration	Sinusoidal tissues (marrow, spleen, and liver) have discontinuous capillaries and their ISF is essentially part of the plasma volume Open fenestrated capillaries produce the renal glomerular filtrate Diaphragm fenestrated capillaries in specialized tissues can absorb ISF to plasma Continuous capillaries exhibit 'no absorption' The EGL is semi-permeable to anionic proteins and their concentration in the intercellular clefts below the glycocalyx is very low
The important Starling forces are the transendothelial pressure difference and the plasma–interstitial COP difference	The important Starling forces are the transendothelial pressure difference and the plasma–subglycocalyx COP difference. ISF COP is not a direct determinant of $J_v$
Fluid is filtered from the arterial end of capillaries and absorbed from the venous end. Small proportion returns to the circulation as lymph	$J_v$ is much less than predicted by Starling's principle, and the major route for return to the circulation is as lymph
Raising plasma COP enhances absorption and shifts fluid from ISF to plasma	Raising plasma COP reduces $J_v$ , but does not cause absorption
At subnormal capillary pressure, net absorption increases plasma volume	At subnormal capillary pressure, $J_v$ approaches zero. Auto transfusion is acute, transient, and limited to about 500 ml
At supranormal capillary pressure, net filtration increases ISF volume	At supranormal capillary pressure, when the COP difference is maximal, $J_v$ is proportional to transendothelial pressure difference
Infused colloid solution is distributed through the plasma volume, and infused ISS through the extracellular volume	Infused colloid solution is initially distributed through the plasma volume, and infused ISS through the intravascular volume At supranormal capillary pressure, infusion of colloid solution preserves plasma COP, raises capillary pressure, and increases $J_v$ At supranormal capillary pressure, infusion of ISS also raises capillary pressure, but it lowers COP and so increases $J_v$ more than the same colloid solution volume At subnormal capillary pressure, infusion of colloid solution increases plasma volume and infusion of ISS increases intravascular volume, but $J_v$ remains close to zero in both cases



**Fig 3** Autotransfusion. Transendothelial filtration rate  $J_v$  is proportional to the capillary pressure, or transendothelial pressure difference if interstitial pressure is not constant. Normal capillary pressure is nominally 20 mm Hg, and the scale for  $J_v$  is arbitrary, although studies show the rate of clearance from the intravascular space during rapid infusion of Ringer's acetate in humans can be as much as  $100 \text{ ml min}^{-1}$ . Raising the plasma COP slows filtration (pink line), while reducing plasma COP increases it (green line).

Рис. 3. Аутотрансфузия. Скорость трансэндотелиальной фильтрации ( $J_v$ ) пропорциональна капиллярному давлению или разнице трансэндотелиального давления, если интерстициальное давление непостоянно. Нормальное капиллярное давление номинально составляет 20 мм рт. ст., и шкала для  $J_v$  произвольна, хотя исследования показывают, что при быстрой инфузии ацетата Рингера скорость выхода жидкости из капилляров в интерстиций у людей может достигать 100 мл/мин. Повышение КОД плазмы замедляет фильтрацию (розовая линия), а снижение КОД плазмы увеличивает её (зелёная линия).

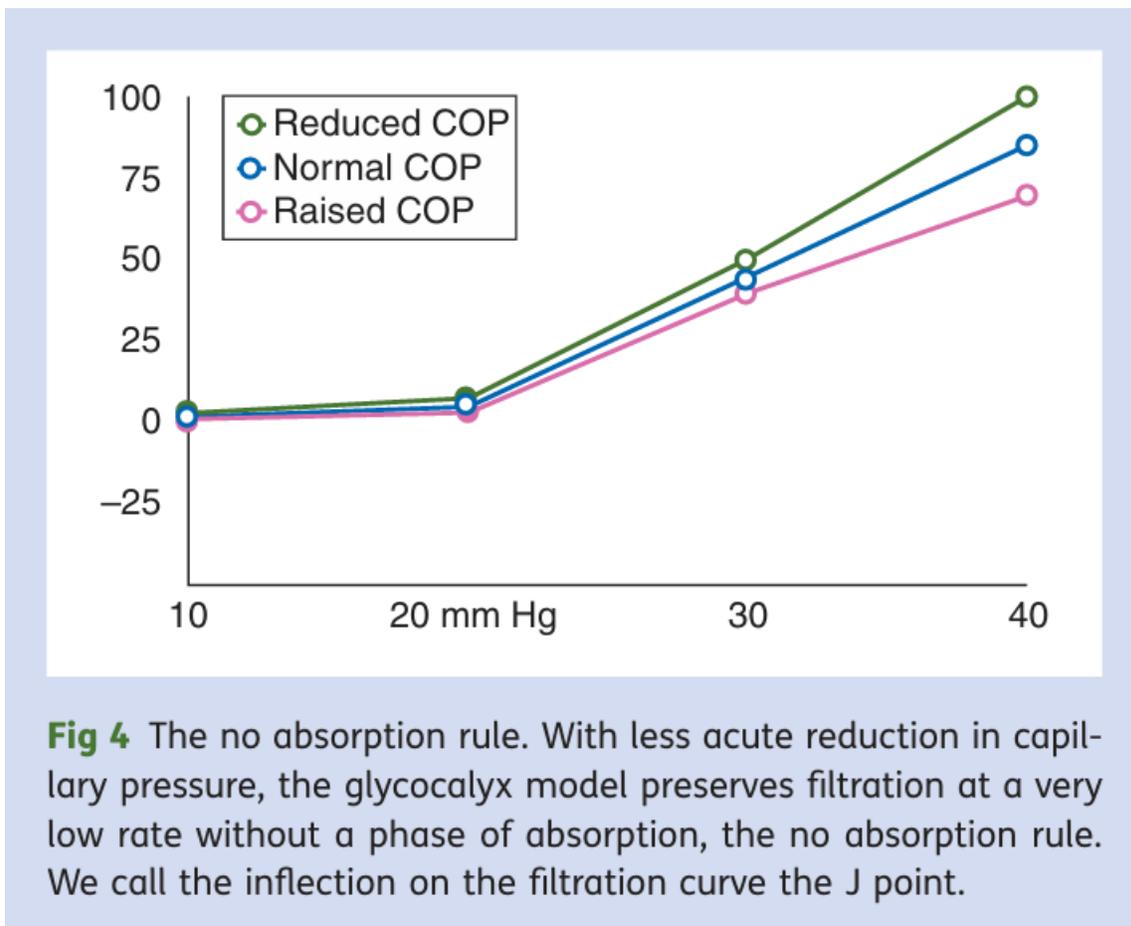


Рис.4. Правило отсутствия реабсорбции. При менее резком снижении капиллярного давления модель гликокаликса сохраняет фильтрацию с очень низкой скоростью без фазы реабсорбции, правило отсутствия реабсорбции. Мы называем перегиб на кривой фильтрации точкой J.

**В заключение**, исследования инфузионной терапии требуют от нас «переоценки основ».[118] Пересмотренное уравнение Старлинга (RSP) и парадигма модели гликокаликса, по-видимому, являются улучшением исходной парадигмы принципа Старлинга. Коллоиды широко назначаются для ресусцитации при гиповолемии, несмотря на основанные на доказательствах протоколы и руководства. [119,120] Важной особенностью пересмотренного уравнения Старлинга (RSP) и парадигмы модели гликокаликса является то, что они объясняют, почему альбумин или плазмозаменители не имеют преимуществ перед физраствором (ИСП), когда  $P_c$  или разница трансэндотелиального давления низкие. Вывод о том, что  $\pi_{is}$  мало влияет на  $J_v$ , фокусирует наше внимание на субгликокаликсном пространстве. EGL является хрупкой структурой и разрушается при быстром внутривенном вливании жидкостей, острой гипергликемии, хирургическом вмешательстве и сепсисе.

Модель гликокаликса описывает, как  $\pi_{sg}$ ,  $\pi_{is}$  и  $J_v$  уравновешивают друг друга, и вызывает опасения относительно патологических процессов или плазмозамещающей терапии, которые могут нарушить защищенный низкий  $\pi_{sg}$ . При отсутствии реабсорбции капиллярами и венами отфильтрованная жидкость возвращается в кровоток преимущественно лимфатическим путем, что подчеркивает важность сохранения лимфатического тока. Новая парадигма (RSP) объясняет кинетику объемов коллоидов и кристаллоидов у бодрствующих, анестезированных или гипотензивных пациентов, и врач будет учитывать желаемое воздействие на  $\pi_{sg}$  и разницу трансэндотелиального давления.

Эндотелиальная дисфункция, связанная с повышенной пористостью капилляров, увеличивает  $J_v$  при любом значении  $P_c$  и снижает значение  $P_c$ , при котором  $J_v$  приближается к нулю. Эту точку  $J$  можно учитывать при работе с пациентами с системным воспалением или сепсисом. Вероятно, пересмотренное уравнение Старлинга (RSP) и парадигма модели гликокаликса будут изменены и уточнены в свете физиологии и данных клинических испытаний. В своем нынешнем виде оно усиливает аргументы в пользу предпочтения физраствора (ИСП) перед плазмой или плазмозаменителями для ресусцитации, но допускает рациональное использование коллоидов для эводемической или гиперводемической гемодилюции. Использование плазмы или плазмозаменителей для достижения устойчивого супранормального объема плазмы или для уменьшения отека тканей не является рациональным.

Declaration of interest None declared

---

### Список литературы

- 1 Twigley AJ, Hillman KM. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia* 1985; 40: 860–71
- 2 Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg* 2005; 100: 1093–106
- 3 Boldt J. The balanced concept of fluid resuscitation. *Br J Anaesth* 2007; 99: 312–5
- 4 Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723–40
- 5 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–56
- 6 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–39
- 7 James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 2011; 107: 693–702
- 8 Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2483–95
- 9 Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology* 2010; 113: 470–81
- 10 Hahn RG. Fluid therapy might be more difficult than you think. *Anesth Analg* 2007; 105: 304–5
- 11 Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312–26
- 12 Krooh A, Landis EM, Turner A. The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure in the blood. *Clin Invest* 1932; 11: 63
- 13 Staverman AJ. The theory of measurement of osmotic pressure. *Rec Trav Chim* 1951; 70: 344–52
- 14 Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am J Physiol* 1951; 167: 13–46
- 15 Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* 1959; 7: 649
- 16 Luft JH. Fine structure of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fedn Proc* 1966; 25: 1773–83
- 17 Michel CC. Filtration coefficients and osmotic reflexion coefficients of the walls of single frog mesenteric capillaries. *J Physiol* 1980; 309: 341–55
- 18 Curry FE, Michel CC. A fibre-matrix model of capillary permeability. *Microvasc Res* 1980; 20: 96–9
- 19 Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across nonfenestrated rat microvessels. *J Physiol* 2004; 557: 889–907
- 20 Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004; 557: 704
- 21 Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198–210

- 22 Curry FR. Microvascular solute and water transport. *Microcirculation* 2005; 12:17–31
- 23 Ellman H. Capillary permeability in septic patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 629–33
- 24 Hu G, Minshall RD. Regulation of transendothelial permeability by Src kinase. *Microvasc Res* 2009; 77:21–5
- 25 LeeWL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 2010; 363: 689–91
- 26 Clough G. Relationship between microvascular permeability and ultrastructure. *Prog Biophys Mol Biol* 1991; 55:47–69
- 27 Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 1996; 79: 581–9
- 28 Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345–59
- 29 Chappell D, Jacob M, Paul O, et al. The glycocalyx of the human umbilical vein endothelial cell: an impressive structure ex vivo but not in culture. *Circ Res* 2009; 104: 1313–7
- 30 Rehm M, Haller M, Orth V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 2001; 95: 849–56
- 31 Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006; (176 Pt 1): 1–40
- 32 Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H285–9
- 33 HenryCB, DulingBR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am J Physiol* 1999; 277:H508–14
- 34 Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2815–23
- 35 Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480–6
- 36 Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol* 2008; 104: 845–52
- 37 Gao L, Lipowsky HH. Composition of the endothelial glycocalyx and its relation to its thickness and diffusion of small solutes. *Microvasc Res* 2010; 80: 394–401
- 38 RehmM, Bruegger D, Christ F, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* 2007; 116: 1896–906
- 39 Hofmann-Kiefer KF, Kemming GI, Chappell D, et al. Serum heparan sulfate levels are elevated in endotoxemia. *Eur J Med Res* 2009; 14: 526–31
- 40 Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127–32
- 41 Karangelis D, Asimakopoulou A, Kanakis I, et al. Monitoring serum chondroitin sulfate levels in patients submitted to coronary artery bypass surgery. *Biomed Chromatogr* 2010; 25: 748–50
- 42 Berg S, Engman A, Hesselvik JF, Laurent TC. Crystalloid infusion increases plasma hyaluronan. *Crit Care Med* 1994; 22: 1563–7
- 43 Berg S, Golster M, Lisander B. Albumin extravasation and tissue washout of hyaluronan after plasma volume expansion with crystalloid or hypooncotic colloid solutions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 166–72
- 44 Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008; 30: 623–7
- 45 Steppan J, Hofer S, Funke B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011; 165: 136–41
- 46 KozarRA, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2011; 112: 1289–95
- 47 Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* 2011; 254: 194–200
- 48 Devaraj S, Yun JM, Adamson G, Galvez J, Jialal I. C-reactive protein impairs the endothelial glycocalyx resulting in endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 479–84
- 49 PlattsSH, DulingBR. Adenosine A3 receptor activation modulates the capillary endothelial glycocalyx. *Circ Res* 2004; 94:77–82
- 50 Van Teeffelen JW, Brands J, Vink H. Agonist-induced impairment of glycocalyx exclusion properties: contribution to coronary effects of adenosine. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 311–9

- 51 VanTeeffelen JW, Constantinescu AA, Brands J, Spaan JA, Vink H. Bradykinin- and sodium nitroprusside-induced increases in capillary tube haematocrit in mouse cremaster muscle are associated with impaired glycocalyx barrier properties. *J Physiol* 2008; 586: 3207–18
- 52 Annecke T, Fischer J, Hartmann H, et al. Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion. *Br J Anaesth* 2011; 107: 679–86
- 53 Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104:78–89
- 54 Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology* 2007; 107: 776–84
- 55 Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res* 2009; 83: 388–96
- 56 Chappell D, Dorfler N, Jacob M, et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock* 2010; 34: 133–9
- 57 Annecke T, Chappell D, Chen C, et al. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia–reperfusion injury. *Br J Anaesth* 2010; 104: 414–21
- 58 Chappell D, Heindl B, Jacob M, et al. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia–reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology* 2011; 115: 483–91
- 59 Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenes Res* 2010; 2:14
- 60 Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS. Effect of dextran infusions on protein synthesis by hepatic microsomes. *Am J Physiol* 1970; 218: 1108–12
- 61 Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85: 599–610
- 62 Rankin N, Michel C, Haertel C, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 2000; 28: 3799–807
- 63 Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM. Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation. *J Trauma* 1999; 47: 1114–21
- 64 Thomas MC. Pathogenesis and progression of proteinuria. *Contrib Nephrol* 2011; 170:48–56
- 65 Singh A, Friden V, Dasgupta I, et al. High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F40–8
- 66 Clough G, Michel CC, Phillips ME. Inflammatory changes in permeability and ultrastructure of single vessels in the frog mesenteric microcirculation. *J Physiol* 1988; 395: 99–114
- 67 Simon DA, Taylor TL, Bayley G, Lalonde KA. Four-limb compartment syndrome associated with the systemic capillary leak syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1700–2
- 68 Levick JR. Fluid exchange across endothelium. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997; 17: 241–7
- 69 Heino J, Kapyla J. Cellular receptors of extracellular matrix molecules. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1309–17
- 70 Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 712–23
- 71 Li H, Su X, Yan X, et al. Toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor 88 signaling contributes to ventilator-induced lung injury in mice. *Anesthesiology* 2010; 113: 619–29
- 72 Svendsen OS, Barczyk MM, Popova SN, Liden A, Gullberg D, Wiig H. The alpha11beta1 integrin has a mechanistic role in control of interstitial fluid pressure and edema formation in inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1864–70
- 73 Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 211–7
- 74 Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling’s principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 575–86
- 75 Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781–4
- 76 Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg* 2008; 143: 907–11; discussion 911–2
- 77 Lee EH, Chin JH, Choi DK, et al. Postoperative hypoalbuminemia is associated with outcome in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 462–8
- 78 Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg* 2010; 252: 325–9

- 79 YuanXY,ZhangCH,HeYL, et al. Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg* 2008; 196: 751–5
- 80 Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth* 2010; 104: 276–84
- 81 AmanJ, van der Heijden M, van Lingen A, et al. Plasma protein levels are markers of pulmonary vascular permeability and degree of lung injury in critically ill patients with or at risk for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011; 39:89–97
- 82 Kuper M, Gunning MP, Halder S, Soni N. The short-term effect of hyperoncotic albumin, given alone or with furosemide, on oxygenation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62: 259–63
- 83 Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 2175–82
- 84 Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1681–7
- 85 Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, Girbes AR, Groeneveld AB. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 697–701
- 86 van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009; 37: 1275–81
- 87 Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth* 2004; 92: 821–6
- 88 James MF, Latoo MY, Mythen MG, et al. Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers. *Anaesthesia* 2004; 59: 738–42
- 89 Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, threeway crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med* 2010; 38: 464–70
- 90 Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130: 423–9
- 91 Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Br Med J* 1997; 315: 909–12
- 92 Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 820–6
- 93 Donati A, Loggi S, Preiser JC, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in highrisk surgical patients. *Chest* 2007; 132: 1817–24
- 94 Jammer I, Ulvik A, Erichsen C, Lodemel O, Ostgaard G. Does central venous oxygen saturation-directed fluid therapy affect postoperative morbidity after colorectal surgery? A randomized assessor-blinded controlled trial. *Anesthesiology* 2010; 113: 1072–80
- 95 Davies SJ, Yates D, Wilson RJ. Dopexamine has no additional benefit in high-risk patients receiving goal-directed fluid therapy undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2011; 112: 130–8
- 96 Senagore AJ, Emery T, Luchtefeld M, Kim D, Dujovny N, Hoedema R. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directedadministration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1935–40
- 97 Morris C, Rogerson D. What is the optimal type of fluid to be used for peri-operative fluid optimisation directed by oesophageal Doppler monitoring? *Anaesthesia* 2011; 66: 819–27
- 98 Lee EH, Kim SK, Yeo YG, Choi KT. Effects of anesthesia on fluid volume kinetics after infusion of colloid solution during blood donation. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58: 514–20
- 99 Drobin D, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer’s solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90:81–91
- 100 Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, et al. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 351–7
- 101 Li Y, Zhu S, Hahn RG. The kinetics of Ringer’s solution in young and elderly patients during induction of general anesthesia with propofol and epidural anesthesia with ropivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 880–7
- 102 Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 755–9
- 103 Lang JDJ, Figueroa M, Chumley P, et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology* 2004; 100:51–8
- 104 Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology* 2006; 104: 1223–31

- 105 Balkamou X, Xanthos T, Stroumpoulis K, et al. Hydroxyethyl starch 6% (130/0.4) ameliorates acute lung injury in swine hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2010; 113: 1092–8
- 106 Wang Z, Herzog C, Kaushal GP, Gokden N, Mayeux PR. Actinonin, a meprin A inhibitor, protects the renal microcirculation during sepsis. *Shock* 2011; 35: 141–7
- 107 Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *J Anesth* 2010; 24: 913–25
- 108 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: 620–33
- 109 Blunt MC, Nicholson JP, Park GR. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and nonsurvivors of prolonged critical illness. *Anaesthesia* 1998; 53: 755–61
- 110 Veneman TF, Oude Nijhuis J, Woittiez AJ. Human albumin and starch administration in critically ill patients: a prospective randomized clinical trial. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 305–9
- 111 Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, et al. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96:21–30
- 112 Svensen C, Drobin D, Olsson J, Hahn RG. Stability of the interstitial matrix after crystalloid fluid loading studied by volume kinetic analysis. *Br J Anaesth* 1999; 82: 496–502
- 113 Borup T, Hahn RG, Holte K, Ravn L, Kehlet H. Intra-operative colloid administration increases the clearance of a postoperative fluid load. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 311–7
- 114 Prisk GK, Olfert IM, Arai TJ, Wagner PD, Hopkins SR. Rapid intravenous infusion of 20 ml/kg saline does not impair resting pulmonary gas exchange in the healthy human lung. *J Appl Physiol* 2010; 108:53–9
- 115 West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet* 1992; 340: 762–7
- 116 Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 488–98
- 117 Jacob M, Conzen P, Finsterer U, Krafft A, Becker BF, Rehm M. Technical and physiological background of plasma volume measurement with indocyanine green: a clarification of misunderstandings. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1235–42
- 118 Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness—time to reappraise the basics. *N Engl J Med* 2011; 364: 2543–4
- 119 Finfer S, Liu B, Taylor C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 2010; 14: R185
- 120 Cade JA, Truesdale M. Preferences of critical care registrars in fluid resuscitation of major trauma patients: concordance with current guidelines. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 262–7