

# Расширенный принцип Старлинга требует клинической проверки

Перевод Горячева А.С.

REVIEW

Open Access

The Extended Starling principle needs clinical validation

Robert G. Hahn, Randal O. Dull, Joachim Zdolsek

First published: 09 April 2020 <https://doi.org/10.1111/aas.13593>Citations: 18

Acta Anaesthesiol Scand . 2020 Aug;64(7):884-887. doi: 10.1111/aas.13593. Epub 2020 Apr 23.

## Abstract Резюме

Пересмотренный (или "расширенный") принцип Старлинга (Revised Starling principle, RSP) основан на строго контролируемых лабораторных экспериментах на лягушках и грызунах, но пока RSP остается гипотезой, ожидающей клинического подтверждения. Ключевым моментом для RSP является то, что слой эндотелиального гликокаликса перемещает градиент онкотического давления из области, находящейся между плазмой и интерстицием, в область, расположенную между плазмой и практически свободным от белков пространством между гликокаликсом и мембраной эндотелиальных клеток, что кардинально меняет условия всасывания жидкости из ткани в плазму. **Однако многие экспериментальные и клинические наблюдения плохо согласуются с новыми представлениями о микроциркуляции.** Наиболее неубедительным аспектом объяснения роли гликокаликса в пересмотренном принципе Старлинга (RSP) является реабсорбция жидкости из скелетной мускулатуры при резком снижении фильтрационного давления в капиллярах. К другим проблемам (несоответствие явлениям, наблюдаемым в клинике), для RSP, являются влияние на объем плазмы инфузии гипертонического солевого раствора, изоонкотического и гиперонкотического альбумина; распределение жидкости во время искусственного кровообращения и практически идентичная капиллярная утечка плазмы и альбумина, несмотря на выраженное воспаление, выявленное в ходе наших исследований инфузионной терапии. Пересмотренный принцип Старлинга (RSP) применим в основном к стационарным состояниям, но кровеносная система очень динамична. Постоянная вазомоция капилляров всегда присутствуют, и это необходимо учитывать, чтобы понять, что мы наблюдаем у людей.

Комментарий редакции: В этой специальной статье группа авторов фокусируется на клинической проверке кинетики внутрисосудистой жидкости, в частности на развитии представлений о теоретической основе транскапиллярной фильтрации жидкости.

Работы Levick, Michel и других исследователей микроциркуляции, посвященные «пересмотренному принципу Старлинга» (RSP), были популяризированы Tom Woodcock в обзорной статье, опубликованной в British Journal of Anaesthesia в 2012 году.[1] Интерпретация, предложенная Вудкоком, привлекла большое внимание и стала предметом многочисленных лекций на курсах по анестезиологии и на конгрессах. Аргументы и предполагаемые клинические последствия были дополнительно раскрыты в двух книгах. [2,3]

Мы с большим уважением относимся к исследователям микроциркуляции (Woodcock, Levick, Michel) и не ставим под сомнение результаты их исследований, но, прежде чем использовать их в качестве основы для рекомендаций по клиническому ведению пациентов, нам хотелось бы убедиться в том, что их гипотезы верны для живых людей. Например, одно из утверждений состоит в том, что гиперонкотический альбумин бесполезен при лечении периферических отеков, поскольку эта терапия не может способствовать оттоку жидкости из интерстициального пространства.[1] Это утверждение противоречит клиническому опыту и требует подтверждения на

людях, прежде чем отменять это показание к применению альбумина. Результаты, полученные за короткий промежуток времени (от нескольких секунд до нескольких минут) в очень примитивных экспериментальных системах, таких как изолированные брыжеечные венулы лягушки или венулы крысы, должны быть проверены на более крупных животных, а затем на добровольцах и пациентах, прежде чем можно будет говорить об изменениях в клинической инфузионной терапии.

## 1 ЧТО ПОДРАЗУМЕВАЕТ ПЕРЕСМОТРЕННЫЙ ПРИНЦИП СТАРЛИНГА?

Пересмотренный (или "Расширенный") Принцип Старлинга (RSP) остается гипотезой, которая в основном касается стационарных условий, но кровеносная система очень динамична, поэтому возникает вопрос: находится ли она когда-либо в стабильном (неизменном) состоянии, или стабильное состояние достигается в лабораторных условиях путем поддержания нескольких параметров постоянными, чтобы можно было измерить одну переменную с большой точностью? Хотя эти лабораторные подходы помогают нам понять основные взаимосвязи, у интактных млекопитающих одновременно меняется множество параметров, и лучшее, что мы можем сделать, - это измерить интегральную реакцию, такую как артериальное давление и сердечный выброс.

Основываясь на утверждениях Woodcock, большинство врачей понимают под «пересмотренным принципом Старлинга» (RSP) как факт, утверждение, что транскапиллярный обмен жидкости больше не происходит в соответствии с простым градиентом гидростатического и онкотического давления через стенку капилляра. По представлениям авторов RSP эндотелиальный гликокаликс смещает онкотический градиент из пространства между плазмой и интерстицием в пространство между плазмой и практически свободным-от-белков пространством между гликокаликсом и мембраной эндотелиальной клетки. В этом главное изменение, но не расширение принципа Старлинга.

Считается, что гликокаликс быстро разрушается из-за воспаления, ишемии и даже хирургического вмешательства, что приводит к быстрому увеличению капиллярной утечки белков. Это сокращает время внутрисосудистой циркуляции инфузионных растворов. В 2001 году Rehm et al привели пугающий пример: вскоре после введения общей анестезии перед открытой абдоминальной гистерэктомией в сосудистой системе оставалось всего 40 % быстро введённого изоонкотического раствора альбумина и гидроксипропильного крахмала.[4] Этот результат неоднократно публиковался, в том числе в журнале Lancet.[5, 13]

Эти данные не согласуются с нашими выводами о том, как коллоидная жидкость ведёт себя в организме. Как у добровольцев [6, 7], так и у пациентов [8] мы не наблюдали неожиданной и значительной капиллярной утечки коллоидной жидкости, несмотря на вызванную гиперволемию. Наши результаты, противоположные RSP, заставили нас задуматься о том, нужно ли учитывать новую «пересмотренную теорию Старлинга» (RSP) в клинической практике, и если да, то как? Добавляет ли она что-то? Уравнение Старлинга было скорректировано с учётом «коэффициента отражения» за много лет до начала интенсивных исследований гликокаликса [9], и уже тогда было известно, что у пациентов с сепсисом увеличивается капиллярная утечка альбумина [10].

## 2 ПОИСК КЛИНИЧЕСКИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Первой задачей было критически проанализировать исследование Rehm et al.[4]. Низкая клиническая эффективность коллоидов, по-видимому, была связана с тем, что не учитывалось время прохождения индикатора объёма крови, индоцианина зелёного, через кровоток (данный индикатор быстро элиминируется из кровотока). После исправления этой ошибки оказалось, что почти 100 % введённого объёма коллоида сохраняется в организме, и тот же результат был

получен на основе разбавления индикатора.[11] Кинетика индикаторов — сложная область, в которой существует множество потенциальных ошибок.

Вторым шагом было изучение того, действительно ли происходит разрушение гликокаликса и усиление капиллярной проницаемости после введения физиологического раствора и анестезии при открытой абдоминальной гистерэктомии. Благодаря сотрудничеству с Рижским университетом имени Stradins мы можем ответить «нет» на оба этих вопроса.[12] Показатели капиллярной проницаемости для альбумина и жидкости были в норме. Повреждения гликокаликса, которые часто оцениваются путем измерения уровня синдекана-1 и гепарансульфата в плазме, не произошло.

Третьим шагом было изучение **«правила неабсорбции»**, согласно которому повышение онкотического давления в плазме не может привести к привлечению жидкости из интерстициального пространства.[1] Это ещё одно утверждение, которое предполагает внесение изменений в традиционное уравнение Старлинга. Мы обнаружили, что введение 20% альбумина добровольцам увеличивало объём плазмы в два раза по сравнению с введённым количеством и повышало диурез. Такая же клиническая эффективность наблюдалась после обширных операций, длившихся в среднем 6 часов, несмотря на то что у послеоперационных пациентов наблюдалась выраженная воспалительная реакция.[13] Капиллярная утечка альбумина и жидкости была практически одинаковой в этих двух группах, и не наблюдалось повышения уровня продуктов распада гликокаликса. Аналогичные результаты были получены с лактатом Рингера у пациентов, перенесших операции по поводу аппендицита и холецистита.[14]

Мы тратили много времени и денег на попытки воспроизвести ключевые механизмы «пересмотренного принципа Старлинга» (RSP) на живых людях, но результаты были негативными (опровергающими RSP). Разрушение гликокаликса, по-видимому, не является проблемой при проведении плановых операций, за исключением, возможно, операций на сердце. Не доказано, что повышение концентрации продуктов распада в плазме сокращает время пребывания инфузионных растворов в сосудах. Ince et al. также пытались доказать, что гликокаликс является барьером для распределения жидкости, но получили отрицательный результат.[15] Наш энтузиазм в отношении измерения продуктов распада ещё больше угас после того, как мы обнаружили, что повышение уровня в 3–4 раза может быть связано с изменениями в работе почек, что часто наблюдается при тяжёлых заболеваниях и во время операций. [16]

### 3. РЕАБСОРБЦИЯ ЖИДКОСТИ В МЫШЦАХ

Многие экспериментальные и клинические наблюдения за людьми плохо согласуются с новыми представлениями о микроциркуляции (RSP). Наиболее неубедительным аспектом объяснения роли гликокаликса в пересмотренном принципе Старлинга (RSP) является клинически наблюдаемый факт эффективной реабсорбции жидкости из скелетной мускулатуры при резком снижении капиллярного фильтрационного давления. Woodcock [1] утверждал, что жидкость не может поступать в плазму через стенки капилляров в мышцах, поскольку эти капилляры непрерывного типа. Тем не менее существует обширная литература, посвящённая наполнению капилляров и реабсорбции клинически значимых объёмов интерстициальной жидкости, которые сохраняются в течение нескольких минут или часов. [17, 18]

Мы считаем, что отдельные посткапиллярные вены в брыжейке лягушек и крыс структурно не способны воспроизводить условия, необходимые для эффективной транskapиллярной реабсорбции в мышцах. Небольшой объём интерстициальной жидкости, окружающей отдельный микрососуд, обеспечивает быстрое повышение интерстициального онкотического давления во время реабсорбции и делает этот процесс кратковременным.[19]. С другой стороны, большой объём скелетных мышц и кожи, составляющих 40 % массы тела человека, определяет их важную роль для транskapиллярного наполнения (восполнения ОЦК за счёт реабсорбции

интерстициальной жидкости), однако этот важный момент, по-видимому, упускается из виду авторами RSP. [20, 21]

Механистические компоненты, необходимые для состояния без реабсорбции по пересмотренному принципу Старлинга (RSP), — такие как, слой жидкости с низким содержанием белка под гликокалисмом, длинная и извилистая межклеточная щель (заполненная фильтратом с низким содержанием белка) и спорадические разрывы межклеточных контактов (tight junctions), которые увеличивают скорость фильтрации в 10 раз, — используются для объяснения того, почему онкотические силы плазмы, то есть «совокупность сил», не могут обеспечить реабсорбцию.[21] Считается, что при гиповолемии реабсорбция жидкости возможна в течение нескольких минут[1, 19], хотя в недавнем обзоре этот период был увеличен до нескольких часов. Однако неясно, относится ли это утверждение к мышечной ткани. Более того, наши данные о быстром устранении артериовенозной разницы в разведении плазмы в руке уже через 2 минуты после прекращения введения кристаллоидов показывают, что жидкость может поступать из мышц даже при гиперволемии.[22]

Мы не можем не выдвинуть гипотезу о том, что «непостоянный» характер взаимосвязи между фильтрацией и реабсорбцией зависит от условий эксперимента и может быть не столь универсальным, как можно предположить, исходя из многочисленных обзоров. В здоровом кровообращении с неповреждённой симпатической нервной системой сосудодвигательная функция (вазомоция капилляров) работает постоянно, поэтому реабсорбция должна происходить непрерывно.

#### 4 ПРОБЛЕМНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ

Ещё один пример того, как жидкость проникает через стенки капилляров внутрь, — эксперименты с гипертоническим солевым раствором (в 4 раза больше объёма инфузии) и гипертоническим солевым раствором с декстраном (в 7,2 раза больше объёма инфузии).[23] В этом случае большие объёмы поступающей жидкости вряд ли могут быть связаны с гликокаликсом, который, по мнению Woodcock, является источником гиперонкотического притока.[1]

Подключение пациента к контуру аппарата искусственного кровообращения приводит к тому, что гидростатическое давление поддерживается на постоянном уровне, в то время как онкотическое давление плазмы резко снижается за счёт разбавления кристаллоидной жидкостью в контуре аппарата. Наш анализ показал, что при таких условиях полупериод перераспределения раствора первичного заполнения (раствор Рингера) составляет 8 минут.[24] Если бы в субгликокаликсной области существовал свободный от белка независимый жидкостной сектор, раствор не распределился бы вовсе.

Было предпринято множество попыток «объяснить» клинические данные с помощью пересмотренного принципа закона Старлинга (RSP), которые проще объяснить с помощью традиционных концепций классического закона Старлинга. Один из примеров — почему коллоиды не имеют преимуществ перед кристаллоидными жидкостями в увеличении объёма плазмы при резком снижении артериального давления.[1] Однако резкое снижение как гидростатического, так и коллоидного осмотического давления в сосудистой системе приведёт к прекращению капиллярной фильтрации даже при использовании традиционного уравнения Старлинга. Из-за этого снижения фильтрационного давления клиническая эффективность коллоидных и кристаллоидных растворов становится одинаковой, по крайней мере до тех пор, пока не установится новое равновесие Старлинга.

Модифицированная версия этого предположения заключается в том, что пересмотренный принцип Старлинга (RSP) объясняет тот факт, что при гиповолемии кристаллоидные растворы в большей степени удерживаются внутри сосудов (больше, чем при нормоволемии).[25] Однако,

это не соответствует реальной клинической картине, по крайней мере при геморрагической гиповолемии, пока поддерживается артериальное давление.[26] (Авторы данного обзора уверены, что фильтрация, прежде всего, зависит от фильтрационного давления, т. е. давления в системе. Пока давление высокая фильтрация не снижается.)

Пересмотренный принцип Старлинга (RSP) считает возможным объяснять, почему кристаллоидные и коллоидные растворы имеют одинаковую клиническую эффективность при длительном применении, например в течение нескольких дней, в отделениях интенсивной терапии. Эти сравнения в значительной степени зависят от времени [27], а одинаковую клиническую эффективность в долгосрочной перспективе можно объяснить кинетикой объёма на основе данных, полученных от молодых здоровых добровольцев с предположительно неповреждённым гликокаликсом.[28]

## 5. НЕОБХОДИМА ПРОВЕРКА НА ЛЮДЯХ

Вудкока и его коллег следует поздравить с тем, что они привлекли гораздо больше внимания к роли микроциркуляции в анестезии в целом и в инфузионной терапии в частности. Однако мы считаем, что новые взгляды в большей степени меняют традиционный механизм Старлинга, чем они сами признают. Теперь необходимо продемонстрировать их клиническую эффективность на живых людях. (По мнению переводчика в этом абзаце авторы статьи тонко иронизируют по поводу RSP, поскольку весь литозор рассматривает клинические факты и публикации, опровергающие RSP.)

1.Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 384-394.

2.Farag E, Kurz A. *Perioperative Fluid Management.* Cham, Switzerland: Springer; 2016.

3.Woodcock T. *Fluid Physiology. A Handbook for Anaesthesia and Critical Care Practice.* Cambridge: Cambridge Scholars; 2019.

4.Rehm M, Haller M, Orth V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute perioperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology.* 2001; 95: 849-856.

5.Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet.* 2007; 369: 1984-1986.

6.Hedin A, Hahn RG. Volume expansion and plasma protein clearance during intravenous infusion of 5% albumin and autologous plasma. *Clin Sci.* 2005; 106: 217-224.

7.Hahn RG, Bergeck C, Gebäck T, Zdolsek J. Interactions between the volume effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 and Ringer's acetate. *Crit Care.* 2013; 17: R104.

8.Zdolsek HJ, Vegfors M, Lindahl TL, Törnquist T, Bortnik P, Hahn RG. Hydroxyethyl starches and dextran during hip replacement surgery: effects on blood volume and coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55: 677-685.

9.Grände PO, Persson J. Microvascular fluid exchange. In: RG Hahn, ed. *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting.* 2nd ed. Cambridge. 2016: 67-72.

10.Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985; 325: 781-784.

- 11.Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? A critique of the evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015; 47: 94-101.
- 12.Nemme J, Krizhanovskii C, Ntikia S,Sabelnikovs O, Vanags I, Hahn RG. Hypervolaemia does not cause shedding of the endothelial glycocalyx layer during hysterectomy; a randomised clinical trial comparing sevoflurane and propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020; 64: 538-545.
- 13.Hasselgren E, Zdolsek M, Zdolsek JH, et al. Long intravascular persistence of 20% albumin in postoperative patients. *Anesth Analg.* 2019; 129: 1232-1239.
- 14.Li Y, Yi S, Zhu Y, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's lactate in acute inflammatory disease. *Br J Anaesth.* 2018; 121: 574-580.
- 15.Guerce P, Ergin B, Uz Z, et al. Glycocalyx degradation is independent of vascular barrier permeability increase in nontraumatic hemorrhagic shock in rats. *Anesth Analg.* 2019; 129: 598-607.
- 16.Hahn RG, Hasselgren E, Björne H, Zdolsek M, Zdolsek J. Biomarkers of endothelial injury in plasma are dependent on kidney function. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019; 72: 161-168.
- 17.Länne T, Lundvall J. Mechanisms in man for rapid refill of the circulatory system in hypovolaemia. *Acta Physiol Scand.* 1992; 146: 299-306.
- 18.Länne T, Edfeldt H, Quittenbaum S, Lundvall J. Large capillary fluid permeability in skeletal muscle and skin of man as a basis for rapid beneficial fluid transfer between tissue and blood. *Acta Physiol Scand.* 1992; 146: 313-319.
- 19.Michel CC, Phillips ME. Steady state fluid filtration at different capillary pressures in perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol.* 1987; 388: 421-435.
- 20.Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol.* 1991; 76: 825-857.
- 21.Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the Revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010; 87: 198-210.
- 22.Svensén CH, Rodhe PM, Olsson J, Borsheim E, Aarsland A, Hahn RG. Arteriovenous differences in plasma dilution and the distribution kinetics of lactated Ringer's solution. *Anesth Analg.* 2009; 108: 128-133.
- 23.Drobin D, Hahn RG. Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology.* 2001; 96: 1371-1380.
- 24.Törnudd M, Hahn RG, Zdolsek JH. Fluid distribution kinetics during cardiopulmonary bypass. *Clinics.* 2014; 69: 535-541.
- 25.Michel CC, Arkell KP, Curry FE. The Revised Starling principle and its relevance to perioperative fluid therapy. In: E Farag, A Kurz, eds. *Perioperative Fluid Management.* Cham, Switzerland: Springer; 2016: 31-74.
- 26.Hahn RG, Drobin D, Li Y, Zdolsek J. Kinetics of Ringer's solution in extracellular dehydration and hemorrhage. *Shock.* 2020; 53: 566-573.
- 27.Hahn RG. Understanding volume kinetics (review). *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020; 64: 570-578.
- 28.Hahn RG. Why are crystalloid and colloid fluid requirements similar during surgery and intensive care? *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 515-518.