

R. G. Hahn Do Intensivists Need to Care About the Revised Starling Principle? In Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2020. Cham: Springer International Publishing; (2020). p. 137–44.

R. G. Hahn Нужно ли врачам-интенсивистам учитывать пересмотренный принцип Старлинга (Revised Starling Principle, RSP)

Перевод Горячева А.С.

11.1 Введение: Проблемы, волнующие клиницистов

Исследователи системы микроциркуляции недавно провели переоценку принципов трансваскулярного обмена жидкости. Новые аспекты были обобщены для анестезиологов и реаниматологов во влиятельной и широко цитируемой обзорной статье Woodcock и Woodcock, опубликованной в 2012 году [1]. Новые оценки были представлены в многочисленных лекциях и статьях по всему миру и даже стали главной темой книги [2]. Те, кто популяризирует новые концепции, объясняют, как работает инфузионная терапия у людей, и даже дают рекомендации несмотря на то, что пересмотренная физиология основана главным образом на экспериментах на брыжеечных капиллярах примитивных животных, таких как лягушки. Множество статей «за» говорят о клинической значимости пересмотренных принципов Старлинга (Revised Starling Principle, RSP) и гликокаликса. В настоящей статье «против» отмечается, что новые концепции иногда трудно согласовать с фактическими исследованиями на людях

11.2 Деградация гликокаликса

Просвет эндотелия покрыт слоем рыхлой ткани, содержащей гликопротеины и гликозаминогликаны, который называется гликокаликсом. Вне всякого сомнения, этот слой имеет отношение ко многим функциям сосудистой системы [3], но ключевой вопрос для анестезиологов и реаниматологов заключается в том, насколько легко происходит повреждение или фрагментация (линька, слущивание shedding) гликокаликса, и в какой степени это повреждение гликокаликса увеличивает проницаемость капилляров для инфузионных жидкостей. Повреждение (линька, слущивание shedding) гликокаликса может возникнуть в результате гиперволемии, хирургического вмешательства, ишемии и тяжелой инфекции [1]. В сотнях опубликованных клинических исследований сообщалось о резком повышении концентрации компонентов (фрагментов) гликокаликса в плазме крови, что может свидетельствовать о повреждении эндотелия. Однако наблюдаемое трех-четырекратное повышение уровня синдекана-1 и гепарансульфата также может быть объяснено изменениями функции почек [4], которая часто нарушается после операций, травм и интенсивной терапии. Острое повреждение (линька, слущивание shedding) гликокаликса, вероятно, должно быть связано, по крайней мере, с десятикратным повышением концентрации компонентов гликокаликса в плазме крови. Чтобы говорить о преимущественном повреждении эндотелия нужно исключить влияние повреждения почек. Повреждение гликокаликса, безусловно, происходит при кардиохирургических операциях и у тяжелобольных пациентов. Важно отметить, что было изучено несколько ключевых сценариев, которые демонстрируют лишь минимальные признаки потери гликокаликса, если таковые вообще имеются. К ним относятся холецистит, аппендэктомия [5], гистерэктомия [6], гиперволемия [5, 6] и длительные (6 часов) операции на брюшной полости [7, 8]. Однако в большинстве ситуаций, с которыми приходится сталкиваться при обычной работе в больнице, возникновение острого повреждения (линька, слущивание shedding) гликокаликса представляется маловероятным. Иногда применялась коррекция концентрации продуктов распада инфузией альбумина, но эффективность этой терапии не доказана из-за отсутствия фармакокинетических характеристик этих веществ [9].

11.3 Повышенная утечка из капилляров?

У пациентов с сепсисом была обнаружена четырехкратная утечка альбумина из капилляров [10]. Однако мы не знаем, была ли повышенная потеря альбумина восполнена за счет увеличения лимфотока, или на утечку повлияло на внутрисосудистое введение инфузионной жидкости. Тяжелое течение заболевания всегда связано с гипоальбуминемией, но, по-видимому, оно не связано с нарушением внутрисосудистой циркуляции инфузионной жидкости или альбумина [8]. Капиллярную утечку, возникающую в результате фрагментации гликокаликса, трудно продемонстрировать в сложных биологических системах. Rehm et al. [11] указали на эту возможность, используя индоцианиновый зеленый для демонстрации массивной капиллярной утечки сразу после введения общей анестезии при абдоминальной гистерэктомии, когда гиперволемию вызывалась коллоидной жидкостью. После короткого периода уравнивания оставалось только 40% от введенного объема [12, 13]. Вдохновленные этим открытием, Nemte et al. индуцировал гиперволемию быстрой инфузией раствора Рингера в тех же условиях, но не обнаружил никакого увеличения продуктов выделения гликокаликса в кровотоке вообще [6]. В то же время была высказана вероятность того, что широко цитируемое открытие Rehm было сделано из-за того, что он не учел время прохождения индикатора индоцианина зеленого цвета между местом инъекции и местом выведения (печенью) [14]. Rehm et al. использовали изолированную модель сердца, чтобы убедительно продемонстрировать повышенную утечку жидкости при введении натрийуретических пептидов, которые вызывают слущивание (shedding) гликокаликса, но слой гликокаликса вряд ли остался бы неповрежденным после такой сложной ручной подготовки [15]. Позже, увеличение утечки альбумина или жидкости из капилляров из-за повреждения гликокаликса, было опровергнуто при холецистите, аппендэктомии [5] и абдоминальной хирургии [7, 8]. У крыс группа Can Ince не смогла найти никаких доказательств того, что гликокаликс служит барьером для распределения жидкости. [16]

11.4 «Правило отсутствия реабсорбции»

Другое утверждение заключается в том, что повышенное внутрисосудистое онкотическое давление не может обеспечить реабсорбцию жидкости в капилляр (обратить фильтрацию вспять) из-за существования предполагаемого свободного от коллоидов пространства под слоем гликокаликса («Правило отсутствия реабсорбции»). Считается, что это объясняет, почему нельзя успешно лечить отеки путем введения коллоидных жидкостей. Естественно, клиницист начинает сомневаться в целесообразности введения 20% альбумина для этой цели. Недавнее исследование, проведенное моей группой, показывает, что инфузия 20% альбумина приводит к выделению в циркулирующую плазму в три раза большего количества жидкости, чем объем введенной жидкости [17], что вполне ожидаемо, поскольку поступление жидкости из интерстиция в капилляр увеличивает концентрацию альбумина в интерстиции (вода из интерстиция уходит в капилляр, альбумин остаётся). Более того, такое же поступление жидкости из интерстиция в капилляр было продемонстрировано у добровольцев и у послеоперационных пациентов, перенесших операцию со средним временем операции 6 ч и имевших значительно более низкую концентрацию альбумина в плазме крови на исходном этапе [8]. Эти данные не подтверждают «правило отсутствия реабсорбции», хотя остается вероятность того, что жидкость поступает в сосудистое русло из лимфы, а не из интерстициальной жидкости. Утверждается, что происходит поглощение жидкости из слоя гликокаликса, но это не доказано [1]. В дальнейшем можно было бы ожидать некоторого разрушения структуры гликокаликса (shedding), чего не происходит в результате реабсорбции жидкости в капилляры введением 20%-ного альбумина [17].

11.5 Капиллярная фильтрация

Обнаруженный у примитивных животных факт, связанный с «правилом отсутствия реабсорбции», заключается в том, что жидкость фильтруется по всей длине большинства капилляров. На

дистальном конце жидкость не всасывается, за исключением кратковременных состояний гиповолемии. Это утверждение создает трудности в понимании того, как гипертонический (7,5%) физиологический раствор может значительно увеличить объем плазмы при введении добровольцам с нормоволемией [18]. Инфузия 7,5%-ного физиологического раствора в 6%-ном растворе декстрана 70 увеличивает объем плазмы еще больше, в два раза по сравнению с 7,5%-ным физиологическим раствором, что согласуется с идеей о том, что осмотически удаляемая внутриклеточная жидкость далее транспортируется в плазму в процессе трансэндотелиальной реабсорбции [18] (рис. 11.1). Также трудно согласовать изменение артериовенозной разницы в разведении плазмы в руке всего через 2 мин после окончания инфузии кристаллоидной жидкости [19]. Это последнее открытие позволяет предположить, что отфильтрованные жидкости всасываются мышцами рук локально несмотря на то, что фильтрационное давление должно быть заметно повышено.

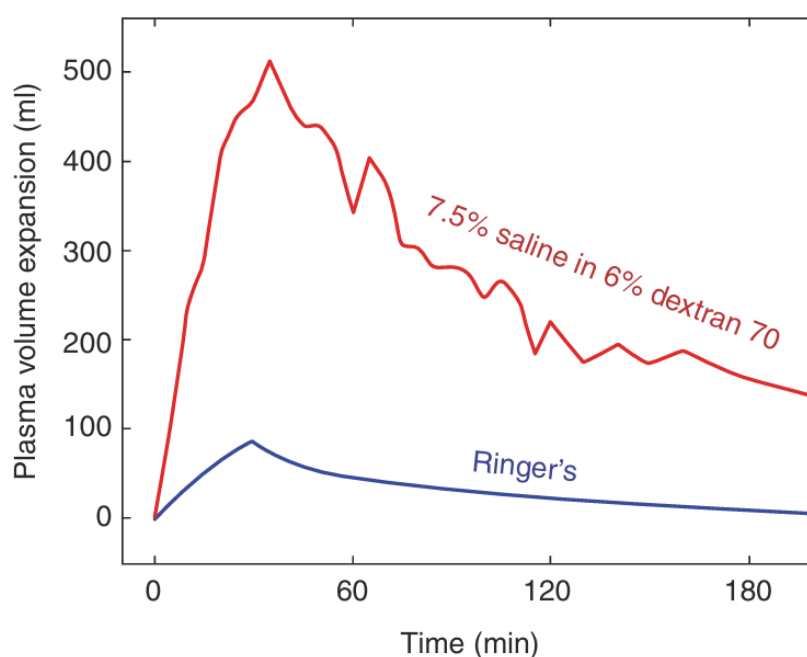


Fig. 11.1 Plasma volume expansion based on hemoglobin dilution. Red curve: in a representative male volunteer receiving 250 ml of 7.5% saline in 6% dextran 70 over 30 min. Blue curve: the same amount of Ringer's solution in a group of 10 volunteers simulated by volume kinetics (data from [18])

Рис. 11.1 Увеличение объема плазмы в зависимости от разведения гемоглобина. Красная кривая: у типичного мужчины-добровольца, получавшего 250 мл 7,5% физиологического раствора с 6% раствором декстрана 70 в течение 30 минут. Синяя кривая: одинаковое количество раствора Рингера в группе из 10 добровольцев, смоделированное методом объемной кинетики (данные из [18])

Пересмотр традиционных моделей трансваскулярного обмена жидкости делает упор на фильтрацию, в то же время преуменьшая, в частности, влияние внутритканевого коллоидного давления, поскольку утверждается, что существует коллоидный градиент между плазмой и почти свободной от белков «защищенной областью» субгликокаликсного пространства [1]. Эта модель едва ли согласуется с нашими результатами, полученными при искусственном кровообращении (СРВ), где период полувыведения исходного (праймер) раствора (Ringer's) при нормальном распределении составлял 8 минут [20]. В этом случае подключение пациента к контуру будет

означать, что гидростатическое давление поддерживается постоянным, в то время как внутрисосудистое коллоидное давление резко снижается за счет разбавления кристаллоидной жидкостью в контуре. В этих условиях никакого распределения вообще не произошло бы, если бы область подгликокаликса не содержала белка.

11.6 Равны ли коллоиды и кристаллоиды?

Исследователи микроциркуляции утверждают, что традиционный принцип Старлинга предсказывает, что кристаллоидная жидкость оказывает лишь временное влияние на объем циркулирующей крови у людей с гиповолемией [21]. Это действительно так, и поэтому повторная гиповолемия является ожидаемой, но широко игнорируемой проблемой [22]. Однако в настоящее время эти исследователи предлагают альтернативную интерпретацию, пересмотренный принцип Старлинга (RSP), который утверждает, что кристаллоиды сохраняются в большей степени в условиях гиповолемии. Это сказано, чтобы объяснить, почему кристаллоиды гораздо более эффективны в операционной и при травмах, чем у добровольцев [21]. Уже почти 30 лет известно, что у клинических пациентов избыточное внутрисосудистое накопление кристаллоидной жидкости приводит к развитию артериальной гипотензии, т.е. относительной или абсолютной гиповолемии недостаточно [23, 24]. У людей снижение среднего артериального давления (МАР) до устойчивого уровня на 20% ниже исходного временно останавливает перемещение кристаллоидной жидкости в интерстиций, что делает его эффективным средством увеличения объема плазмы [25]. Этот эффект легко объяснить с помощью традиционного уравнения Старлинга, поскольку снижение внутрисосудистого давления (снижает и фильтрационное давление) должно уменьшать перемещение вводимой жидкости в интерстиций. Т.е. фильтрация из капилляров в интерстиций меньше, чем при нормальном давлении. Однако эффективное увеличение объема плазмы, вероятно, продлится только до тех пор, пока в результате инфузии не будет достигнуто новое равновесие Старлинга. После этого функция распределения остается такой же, как и у добровольцев, находящихся в сознании [26]. Кинетические анализы, проведенные у людей, подтверждают лишь временное замедление скорости перераспределения жидкости во внепочечных капиллярах в этих условиях. Повышенная эффективность кристаллоидной жидкости при длительных хирургических вмешательствах или интенсивной терапии обусловлена не медленным распределением, а задержкой жидкости в почках, которая пропорциональна возрасту пациента и обратно пропорциональна сРАД (МАР) [27]. Таким образом, скорость выведения является основным фактором, определяющим увеличение объема плазмы в течение длительного времени наблюдения, и этот факт поставил под сомнение относительную эффективность этих жидкостей (кристаллоидов) в нескольких исследованиях интенсивной терапии [28]

11.7 Гемодиллюция и гликокаликс

Возражения против использования концентрации гемоглобина (Hb) для оценки распределения вводимой жидкости обычно основаны на соображениях микроциркуляции. Утверждается, что концентрация Hb является вводящим в заблуждение показателем изменения объема плазмы, поскольку эритроциты (RBC) не переходят в слой гликокаликса; следовательно, Hb указывает только на объем циркулирующей крови [13, 29]. Это соображение неверно, поскольку концентрация гемоглобина является лишь обратной величиной концентрации воды в крови и не имеет никакого отношения к объему крови. Оценка гликокаликса будет определяться концентрацией Hb до тех пор, пока инфузируемая вода перемещается в гликокаликс. Это можно понять из следующего примера: предположим, что мы вводим две жидкости в разных случаях, которые распределяются по разным жидкостным компартментам организма (скажем, плазму и общее количество воды в организме). Естественно, гемодиллюция будет больше для первой и меньше для второй инфузии. Тем не менее, правильный объем введенной жидкости будет получен в обоих случаях путем деления объема введенной жидкости на разведение гемоглобина.

Тот факт, что эритроциты не могут распределяться в общем объеме воды в организме, не имеет значения, если объем введенной воды распределяется в организме. Следовательно, гемодилюция отражает то, как распределяется введенная вода, и не имеет значения, происходит ли это внутри или снаружи циркулирующей крови. Исследователи микроциркуляции также дискредитируют использование гемоглобина, поскольку эритроциты циркулируют с иной скоростью, чем плазма [21]. Это возражение может быть справедливо в отношении радиоактивных индикаторов, но не в отношении гемодилюции, которая будет такой же, даже если эритроциты транспортируются с нулевой скоростью. Концентрация гемоглобина в крови отражает концентрацию воды в крови и ничего больше.

11.8 Объемная кинетика

Наиболее сложным способом использования разведения гемоглобина является применение объемной кинетики для последовательных измерений и расчета распределения и выведения инфузионной жидкости [27]. Этот анализ обнаруживает «стенку» между центральным компартментом (плазмой) и периферическим компартментом (вероятно, интерстицием) и указывает, где находится введенная жидкость, независимо от степени гемодилюции. Следовательно, если увеличить гемодилюцию вдвое, то распределение жидкости на графике будет таким же, хотя коэффициент масштабирования между гемодилюцией и изменением объема (т.е. V_c , объем плазмы) будет уменьшен вдвое. В примере, показанном на рис. 11.2, сравниваются смоделированное увеличение объема плазмы и разведение плазмы, полученные с помощью исследования кинетики объема в популяции, на основе четырех опубликованных исследований, в которых уровень гемоглобина и альбумина плазмы измерялся с точно рассчитанными интервалами во время и после инфузии кристаллоидного раствора [6, 26, 30, 31]. Как для альбумина, так и для гемоглобина объемы внутрисосудистой жидкости практически одинаковы (рис. 11.2, вверху). Коэффициент масштабирования между изменением объема и разведением составил 3,25 л для гемоглобина и 3,63 л для альбумина, и это максимально приближенная оценка объема плазмы, которую мы можем получить, используя кинетику разведения. На рисунке 11.2 (нижняя панель) показано несколько меньшее разведение альбумина в плазме, чем Hb, что хорошо согласуется с «соотношением f-клеток», или «фактором гематокрита» (обычно 0,88–0,92; здесь оно равно $3,25/3,63 = 0,895$), которое указывается при анализе крови. Объем измеряется с помощью радиоактивных индикаторов.

Fig. 11.2 Plasma volume expansion (upper) and the corresponding plasma dilution (lower) when 1.5 l of crystalloid fluid is infused over 30 min. Computer simulations based on population kinetic data from 128 infusion experiments (2009 data points), where blood hemoglobin (Hb) concentration and plasma albumin had been measured at precisely timed intervals. Compilation of measurements from four studies [6, 26, 30, 31] using methods described in [27]

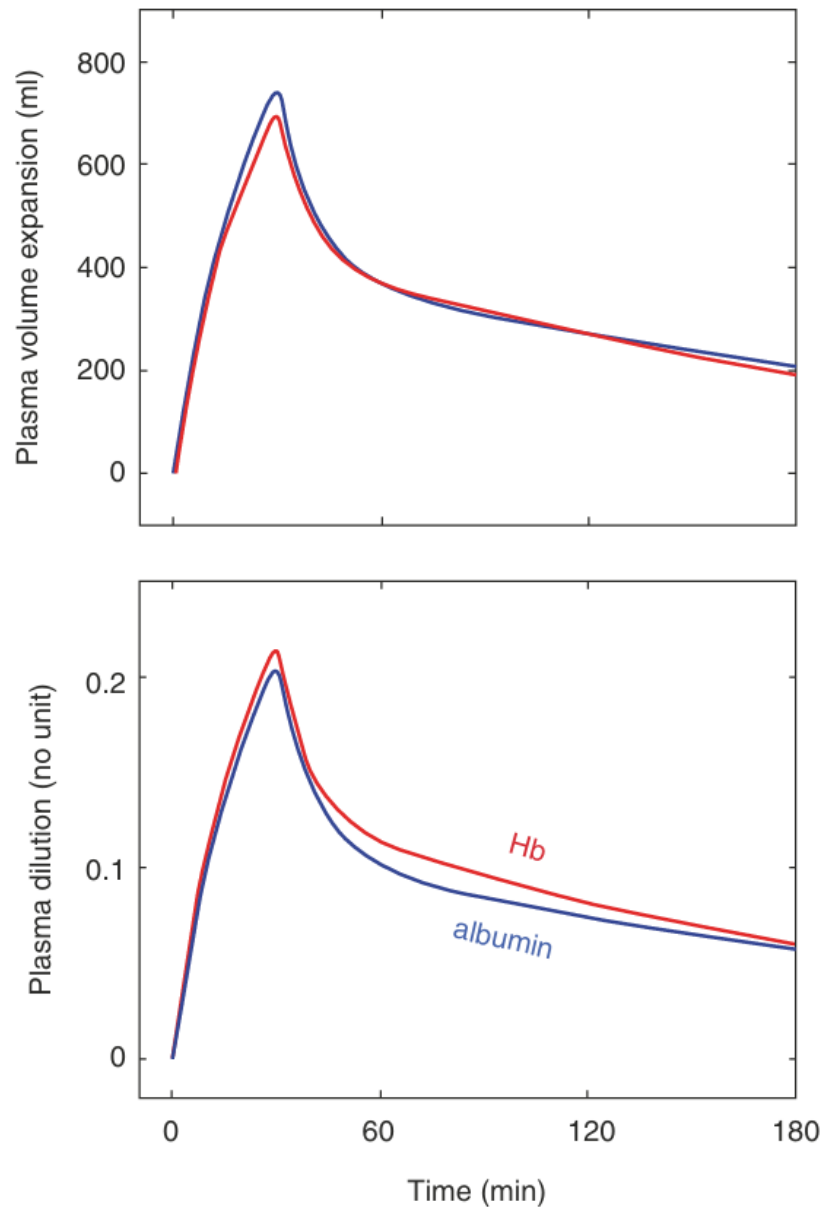


Рис. 11.2. Увеличение объема плазмы (вверху) и соответствующее разбавление плазмы (внизу) при введении 1,5 л кристаллообразной жидкости в течение 30 минут. Компьютерное моделирование, основанное на популяционных кинетических данных, полученных в ходе 128 инфузионных экспериментов (данные за 2009 год), в ходе которых концентрация гемоглобина в крови (Hb) и альбумина в плазме измерялась с точно рассчитанными интервалами. Компиляция результатов измерений из четырех исследований [6, 26, 30, 31] с использованием методов, описанных в [27]

11.9 Заключение

Актуальность пересмотренного принципа Старлинга (RSP) и модели гликокаликса для клинической работы еще не доказана, и их использование может даже создать трудности при объяснении результатов некоторых исследований на людях. Острая деградация гликокаликса, по-видимому, требует более серьезного физиологического нарушения, чем считалось ранее. Можно заподозрить неправильную интерпретацию повышенных концентраций продуктов распада гликокаликса в плазме крови из-за изменений функции почек. Снижение внутрисосудистой

стойкости инфузионных жидкостей после удаления слоя гликокаликса у людей еще не было продемонстрировано. Наконец, автор опровергает возражения исследователей микроциркуляции относительно использования гемодилюции для изучения распределения жидкости.

References

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;108:384–94.
2. Farag E, Kurz A. Perioperative fluid management. Cham: Springer; 2016.
3. Kolsen-Petersen JA. The endothelial glycocalyx: the great luminal barrier. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:137–9.
4. 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;72:161–8.
5. Li Y, Yi S, Zhu Y, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's lactate in acute inflammatory disease. *Br J Anaesth.* 2018;121:574–80.
6. Nemme J, Hahn RG, Krizhanovskii C, Ntika S, Sabelnikovs O, Vanags I. Minimal shedding of the glycocalyx layer during abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol.* 2017;17:107.
7. Statkevicius S, Bonnevier J, Fisher J, et al. Albumin infusion rate and plasma volume expansion: a randomized clinical trial in postoperative patients after major surgery. *Crit Care.* 2019;23:191.
8. Hasselgren E, Zdolsek M, Zdolsek JH, et al. Long intravascular persistence of albumin 20% in postoperative patients. *Anesth Analg.* 2019;129:1232–9.
9. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care.* 2014;18:538.
10. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985;325:781–4.
11. 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;95:849–56.
12. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet.* 2007;369:1984–6.
13. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109:723–40.
14. Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? A critique of the evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47:94–101.
15. Jacob M, Saller T, Chappell D, Rehm M, Welsch U, Becker BF. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol.* 2013;108:347.
16. Guerci 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.
17. Zdolsek M, Hahn RG, Zdolsek JH. Recruitment of extravascular fluid by hyperoncotic albumin. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62:1255–60.
18. Drobin D, Hahn RG. Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology.* 2002;96:1371–80.
19. 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;108:128–33.
20. Törnudd M, Hahn RG, Zdolsek JH. Fluid distribution kinetics during cardiopulmonary bypass. *Clinics.* 2014;69:535–41.
21. Michel CC, Arkill KP, Curry FE. The revised Starling principle and its relevance to perioperative fluid therapy. In: Farag E, Kurz A, editors. Perioperative fluid management. Cham: Springer; 2016. p. 31–74.
22. Hahn RG, Drobin D, Li Y, Zdolsek J. Kinetics of Ringer's solution in extracellular dehydration and hemorrhage. *Shock.* 2019. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001422>.
23. Hahn RG. Haemoglobin dilution from epidural-induced hypotension with and without fluid loading. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:241–4.
24. Drobin D, Hahn RG. Time course of increased haemodilution in hypotension induced by extradural anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1996;77:223–6.
25. Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: an educational review. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:475–82.
26. Ewaldsson C-A, Hahn RG. Kinetics and extravascular retention of acetated Ringer's solution during isoflurane and propofol anesthesia for thyroid surgery. *Anesthesiology.* 2005;103:460–9.
27. Hahn RG. Arterial pressure and the rates of elimination of crystalloid fluid. *Anesth Analg.* 2017;124:1824–33.

28. Hahn RG. Why are crystalloid and colloid fluid requirements similar during surgery and intensive care? *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:515–8.
29. Chappell D, Jacob M. A rational approach to fluid and volume management. In: Cannesson M, Pearse R, editors. *Perioperative hemodynamic monitoring and goal directed therapy. From theory to practice.* Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 74–84.
30. Nilsson A, Randmaa I, Hahn RG. Haemodynamic effects of irrigating fluids studied by Doppler ultrasonography in volunteers. *Br J Urol.* 1996;77:541–6.
31. Hahn RG, Stalberg HP, Ekengren J, Rundgren M. Effects of 1.5% glycine solution with and without ethanol on the fluid balance in elderly men. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991;35:725–30