

ИСТОРИЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

К.В. Пшениснов , Ю.С. Александрович , В.Ю. Александрович 

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена истории развития инфузионной терапии как метода лечения, особое внимание уделено первооткрывателям и основоположникам современных концепций инфузионной терапии, представлена эволюция различных кристаллоидных и коллоидных растворов для инфузионной терапии.

- **Ключевые слова:** инфузионная терапия, растворы для инфузии, коллоиды, кристаллоиды

Для корреспонденции: Пшениснов Константин Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Psh_K@mail.ru

Для цитирования: Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Александрович В.Ю. История инфузионной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2017;4:66–75. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-66-75

Поступила: 11.09.2017

FLUID MANAGEMENT HISTORY

K. V. Pshenishnov , Yu. S. Alexandrovich , V. Yu. Alexandrovich 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

The article is devoted to the history of development of fluid management as a treatment method, special attention is paid to pioneers and founders of the modern concepts of fluid management, the evolution of various crystalloid and colloid solutions for fluid therapy is presented.

- **Keywords:** fluid management, solutions for infusion, crystalloids, colloids

For correspondence: Konstantin V. Pshenishnov, MD, Ph.D., associate professor of anesthesiology, intensive care and emergency pediatrics postgraduate education State budget institution of higher professional education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: Psh_K@mail.ru

For citation: Pshenishnov KV, Alexandrovich YuS, Alexandrovich VYu. Fluid Management History. Intensive Care Herald. 2017;4:66–75. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-66-75

Received: 11.09.2017



Инфузионная терапия является неотъемлемой частью лечения любого заболевания или критического состояния, сопровождающегося расстройствами водно-электролитного баланса. Кроме того, внутривенное введение различных растворов широко используется во всех областях медицины [1].

Основной целью инфузионной терапии является восстановление нормального объема и состава внеклеточного и внутриклеточного водного пространства организма с помощью парентерального введения жидкости [2, 3].

Однако, несмотря на многовековое использование данного метода лечения, этапы становления инфузионной терапии по-прежнему остаются одной из наиболее малоизученных страниц истории медицины.

Внедрение инфузионной терапии в клиническую практику

Основные вехи развития инфузионной терапии в той или иной степени тесно связаны с глобальными катастрофами, эпидемиями или войнами, когда был крайне высок риск гибели человека от острой кровопотери, тяжелой дегидратации и других нарушений водно-электролитного обмена.

Предпосылки для возникновения инфузионной терапии как метода лечения были заложены еще в античном мире, однако первые попытки внутривенного введения различных жидкостей были предприняты лишь в середине XVII века.



РИС. 1. Кристофер Рэн (1632–1723)

Родился 20 октября 1632 году, умер 25 февраля 1723 года в возрасте 90 лет.

Выдающийся английский архитектор, математик, естествоиспытатель, врач, один из основоположников инфузионной терапии.

Был президентом Лондонского королевского общества в период с 1680 по 1682 год.

Иллюстратор фундаментальной книги Томаса Уиллиса «Анатомия мозга», где описана замкнутая система артерий на основании головного мозга, широко известная как виллизиев круг.

В 1665 году известный английский архитектор Кристофер Рэн предпринял первые попытки внутривенного введения различных средств (рис. 1). В качестве растворов для инфузии он использовал молоко, вино, пиво, опий и другие средства. Результаты исследований были опубликованы в «Философских трудах Лондонского королевского общества» [4].

Сам Кристофер Рэн так описывал первоначальные эксперименты, проведенные в квартире Бойла на Хайдж-стрит в Оксфорде в 1656 году, в письме к другу Уильяму Перри из Ирландии: «Я вводил вино и эль в кровь животному через вену, в столь больших количествах, пока не счел его достаточно пьяным, после чего животное помочилось».



РИС. 2. Уильям Брук О'Шонесси (1808–1889)

Ирландский хирург и химик, доктор медицины, член Лондонского королевского общества.

Известен своими работами в области фармакологии и изобретениями в области телеграфии.

В 1829 году окончил медицинский колледж при Эдинбургском университете.

С середины 1830-х годов исследовал свойства спиртовой настойки конопли.

В работе, опубликованной в 1839 году, О'Шонесси отмечал, что настойка зарекомендовала себя как эффективное обезболивающее средство.

Первые попытки введения солевых растворов с целью коррекции дегидратации были предприняты во время разгара эпидемии холеры в Англии.

Первая смерть от холеры в Англии зарегистрирована 26 октября 1831 года в Сандерленде, что привлекло внимание выпускника Эдинбургского университета Уильяма О'Шонесси (рис. 2). Он провел исследование крови зараженных и 3 декабря 1831 года представил результаты Вестминстерскому медицинскому обществу, позже они были опубликованы в виде статьи в журнале «Ланцет».

В своей работе О'Шонесси указал на высокую смертность и поставил вопрос о возможном лечении: «Если приверженность к практической химии, коей я придерживаюсь... Может, применение химии приведет к излечению...

(далее описан исход холеры: «Тотальный застой венозной системы, быстрое прекращение артериализации крови — являются наиболее ранними и характерными признаками... Кожа приобретает синюшный оттенок»). Если бы мы могли произвести контакт между черной кровью холеры и оксигенированным в достаточной степени солевым раствором, мы бы, несомненно, смогли бы вернуть ей артериальные свойства и скорее всего нивелировали бы всю негативную симптоматику при этом заболевании» [5].

Вскоре после своего выступления О'Шонесси вновь отправился в Сандерленд, где продолжил собирать материал о болезни и применяемых методах лечения [6]. Он провел анализ крови и экскрементов больных холерой и пришел к выводу, что кровь *«потеряла большую часть своей воды и также значительную часть своих нейтральных солевых компонентов»* [7, 8].

Когда болезнь распространилась и на Лондон, О'Шонесси повторно выступил с докладом «О терапевтических выводах» на Центральном совете здравоохранения: «Я пришел к двум выводам: первый — необходимо возратить исходный удельный вес крови, второй — восстановить дефицит солей. В первом случае достигнуть поставленной цели можно путем абсорбции и всасывания или же при помощи внутривенного вливания жидкости. Те же методики, с очевидными модификациями, подходят и для восполнения дефицита солей... Таким образом, в ситуациях, когда абсорбция и всасывание невозможны, рекомендуется вводить в вену теплый раствор для нормализации солевого состава крови» [9].

Помимо исследований биологических жидкостей больных холерой, О'Шонесси провел серию экспериментов с внутривенными вливаниями на животных. К сожалению, у людей результаты своих наблюдений он так и не использовал, хотя его описания весьма точны: «Когда замедлена циркуляция крови, как, например, при синей холере, инъекции в локтевой сгиб едва ли будут эффективны, потому я рекомендую вводить золотую или серебряную трубку в наружную яремную вену, в том месте, где она пересекает грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Шприцы должны содержать не более 3 унций жидкости. В качестве растворителя стоит использовать дистиллированную воду, подогретую до температуры крови, шприцы также стоит предварительно равномерно нагреть. Используемая трубка для удобства манипуляции должна быть не больше дюйма длиной, иметь коническую форму и плавный изгиб. После того, как вена выделена, я делаю пункцию ланцетом, размером, достаточным для введения трубки. Инъекцию следует проводить медленно и вдумчиво» [9].

Следует обратить внимание, что уже тогда У. Брук О'Шонесси говорил о необходимости катетеризации центральной вены при шоке в стадии декомпенсации, коррекции гипотермии и предотвращении гипергидратации.

Спустя несколько недель после выхода статьи О'Шонесси в «Ланцете» Томас Латта, терапевт из Лейта, на практике воспользовался его рекомендациями. Он не претендовал на оригинальность и не стремился к известности [11]. Томас Латта писал, что пытался восстановить естественное состояние крови путем вливания больших объемов жид-

кости с необходимым количеством солей в толстую кишку и дробно отпаивая пациента [10, 11].

Быстро выяснив, что такой способ не приносит никакой пользы, а иногда даже усиливает рвоту и диарею, Латта пришел к выводу: «В конце концов вводить жидкость напрямую в кровоток» [12]. Первой пациентке, пожилой умирающей женщине, у которой на момент начала манипуляции пульс уже не определялся, он пунктировал *v. basilica* и медленно ввел 6 пинт солевого раствора. Женщина ответила на водную нагрузку и, казалось бы, была в шаге до выздоровления, и Латта оставил ее на попечение лечащего хирурга. К сожалению, спустя некоторое время возобновились рвота, диарея, вернулись симптомы обезвоживания, и пациентка умерла в течение нескольких часов. Позже Латта писал, что, если бы в описанном выше случае инъекции проводились бы повторно, пациентка бы выжила [12].

Спустя три недели, 16 июня 1832 года, в письме редактору «Ланцета» Латта описал еще три подобных случая [13]. С целью иллюстрации степени дегидратации позволим себе привести отрывок из письма Т. Латта: «... *юная... но с лицом ведьмы... выражение ее лица имело мертвенно-бледный оттенок; ее глаза запали в глазницы на дюйм глубже естественного положения; ее пальцы были сморщены и согнуты и имели чернильный оттенок. Коротко говоря, сэр, этот вид и это лицо я не забуду никогда.*»

Состав раствора для инфузии, используемый Т. Латта, был следующим: две или три драхмы морской соли, две щепоты натрия бикарбоната в шести пинтах воды. Температура раствора составляла 112 F. Если перевести содержание электролитов в растворе в привычные нам единицы ммоль/л, то мы увидим, что концентрация натрия и хлора были крайне низкими (приблизительно 58 ммоль/л Na^+ , 49 ммоль/л Cl^- и 9 ммоль/л HCO_3^-), поэтому раствор был гипоосмолярным. Именно это и стала причиной того, что лишь 8 из 25 первых пациентов выжили [11].

Изначально Томас Латта подогревал раствор перед введением, позже счел более предпочтительным помещать пациента в теплую ванну во время манипуляции. Также позднее он на треть увеличил содержание солей в растворе [14, 15]. Т. Латта признавал необходимость повторных инфузий, описан случай, когда им было введено около 330 унций (около 10 л) солевого раствора пациенту.

Одной из причин высокой летальности было и то, что инфузионная терапия не была стартовым методом лечения, а использовалась лишь у пациентов, находящихся в агональном состоянии, когда шансы на выздоровление пациента были уже крайне низки. При неудачной пункции вены повторные попытки обеспечения сосудистого доступа не предпринимались.

У Томаса Латта был преданный сторонник, доктор Левинс, коллега, призвавший сообщить о проделанной работе Центральному совету здравоохранения. О работе Латта Левинс писал как о «методе лечения, который, я предсказываю, приведет к важным изменениям медицинской практики в лучшую сторону» [16].

В своем докладе Центральному совету здравоохранения Томас Латта сообщил, что для введения растворов



РИС. 3. Томас Грэм (1805–1869)

Родился 21 декабря 1805 года, умер 16 сентября 1869 года в возрасте 63 лет.

Был членом Лондонского королевского общества. Широко известен как один из основателей коллоидной химии, своими пионерскими работами в области диализа и диффузии газов, результаты которых сейчас рутинно используются при проведении заместительной почечной терапии.

В 1841 году Грэм стал одним из основателей Лондонского химического общества и его первым президентом. С 1866 года был иностранным членом-корреспондентом Петербургской академии наук и Шведской королевской академии наук.

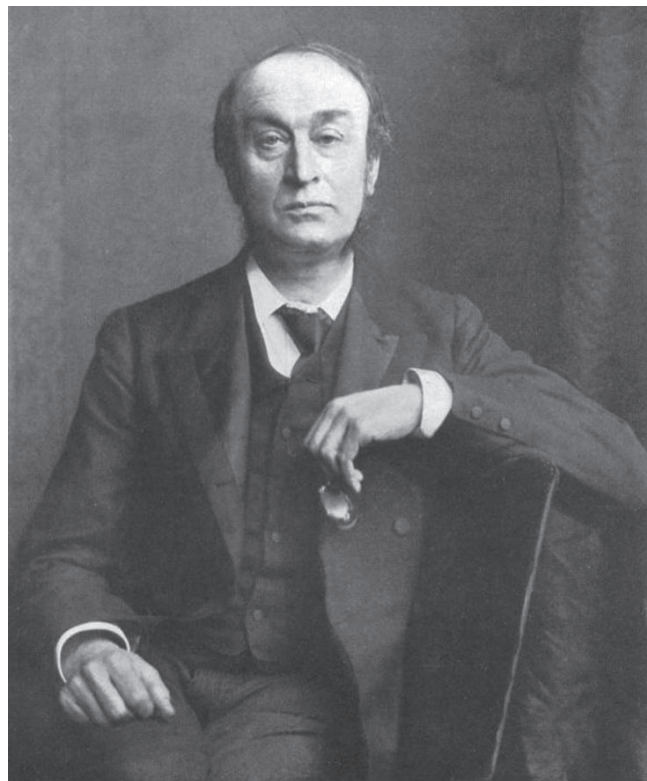


РИС. 4. Сидней Рингер (1835–1910)

В 1854 году поступил в Лондонский университетский колледж, в 1860 г. окончил его.

В 1863 году получил диплом врача, а в 1866-м стал членом Лондонской коллегии врачей.

С. Рингера можно считать одним из основоположников доказательной медицины, т. к. он являлся одним из авторов клинических инструкций, разработанных в больнице Университетского колледжа.

В 1870 году он стал членом Королевского колледжа врачей, а в 1885 году — членом Лондонского королевского общества. В 1887 году был назначен профессором клинической медицины.

им использовались патентованные шприцы Рида и особенно подчеркнул необходимость предварительного удаления воздуха перед манипуляцией [17]. Несмотря на высокую частоту летальных исходов, Совет счел полученные результаты хорошими и высоко оценил научное рвение Т. Латта [18].

Известный эдинбургский врач Джон Макинтош, будучи одним из ранних сторонников Латта, также выступал за внутривенное введение солевых растворов, однако он тоже предлагал использовать инфузию как последнюю меру [19].

Д. Макинтош описал метод инфузии, при котором растворы предварительно подогревались до 106–120°F, и раствор предварительно профильтровывали от твердых частиц через ткань, затем через замшу.

Джон Макинтош отметил, что после инфузии, а иногда и во время процедуры, начинался озноб, и выдвинул предположение, что жидкость, вводимая внутривенно,

должна полностью соответствовать сыворотке крови, чего пытался достигнуть, добавляя в раствор альбумин, полученный из яиц, но без видимого улучшения результатов. Макинтош продолжал считать инфузию жидкости очень перспективной методикой, поскольку при ее применении выживаемость среди больных холерой составляла 1 : 6 в сравнении без терапии — 1 : 20 [19].

В 1834 году в раствор для инфузии он впервые дополнительно ввел альбумин куриного яйца. Также предпринимались попытки добавлять в раствор сахар, молоко, масло печени трески, мед, все безрезультатно [20].

Подводя итог выше изложенному, можно сделать следующие выводы:

1. На этапе внедрения инфузионной терапии в клиническую практику, она использовалась только на поздних стадиях заболевания, когда у пациентов развивались необратимые изменения.

2. Растворы для инфузионной терапии были гипоосмолярными и не соответствовали составу плазмы крови человека.
3. Отсутствовали представления о необходимости расчета объема стартовой инфузионной терапии и критериях ее эффективности.
4. В ряде случаев имели место гипергидратация и отек головного мозга на фоне введения значительных объемов гипоосмолярных растворов.
5. При неудачной пункции вены повторные попытки обеспечить надежный сосудистый доступ не предпринимались.

Эволюция инфузионных растворов

В 1861 году Томас Грэм (Т. Graham) разделил все вещества на кристаллоидные и коллоидные в зависимости от их способности проникать через полупроницаемую мембрану (рис. 3).

В 1880 году британский врач и фармаколог Сидней Рингер (Sydney Ringer), какое-то время работавший и в детской больнице, впервые использовал раствор, состоящий из хлоридов натрия, калия и кальция, для стимуляции сердечной деятельности в эксперименте (рис. 4).

Раствор состоял из 8 г натрия хлорида, 0,3 г калия хлорида и 0,33 г кальция хлорида. Рингер пытался выяснить, что необходимо для того, чтобы изолированное сердце лягушки продолжало сокращаться [21]. Он брал дистиллированную воду, добавлял туда ионы натрия, калия, хлорид-ионы, буфер, после чего помещал в полученный перфузионный раствор сердце, которое спустя некоторое время прекращало сокращаться.

Существует несколько анекдотичная история о том, как Рингеру удалось добиться того, что сердце сокращалось на протяжении нескольких часов [22, 23]. Лаборант, израсходовав всю дистиллированную воду, для приготовления раствора использовал речную, содержащую много минералов и кальция. Эта случайность позволила сделать вывод, что сердечной мышце, в отличие от скелетной, для сокращения необходим кальций. В последующем на основе раствора Рингера были созданы растворы Локка, Тироде, Дарроу и Хартмана.

10 июля 1881 года А. Ландерер успешно провел первое вливание «физиологического раствора поваренной соли».

В 1882–1883 годы Хартог Джакоб Гамбургер провел исследования солевых растворов с разной концентрацией. Проанализировав лизис красных кровяных телец, он пришел к выводу, что 0,9 % раствор хлорида натрия соответствует концентрации хлорида натрия в человеческой крови.

В 1896 году он описал кристаллоидный раствор, известный как раствор Гамбургера, или нормальный физиологический раствор. Основываясь на опытах на растениях, проводимых ботаником Хуго де Фриза, Гамбургер разработал солевой раствор, который, как полагалось, об-

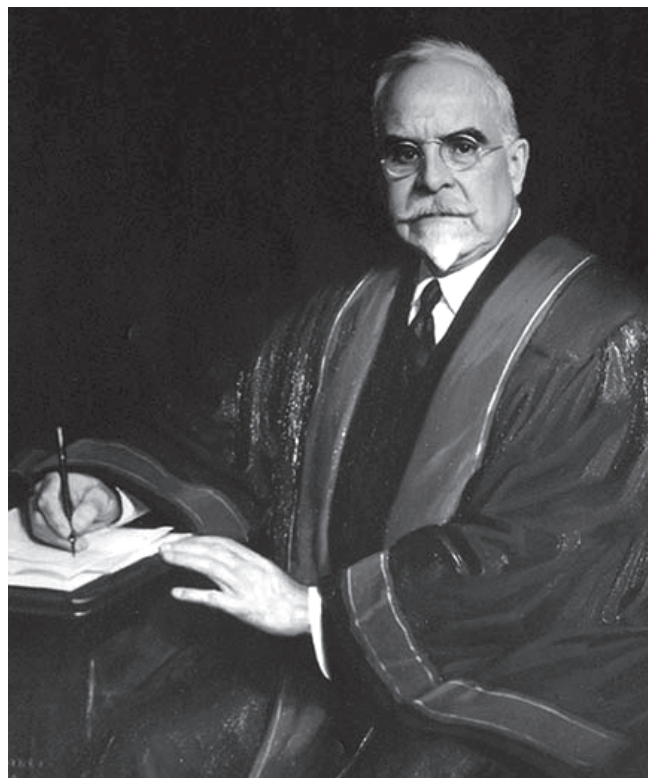


РИС. 5. Рудольф Матас (1860–1957)

Родился 12 сентября 1860 года, умер 23 сентября 1957 года в возрасте 97 лет.

Известен как «отец современной сосудистой хирургии».

В 1877 году поступил в медицинский колледж Луизианского университета, а в 1880 году окончил его и получил степень доктора медицины.

Был первым хирургом в США, применившим спинномозговую анестезию во время хирургического вмешательства.

Один из основоположников интубации трахеи и искусственной вентиляции легких в анестезиологии и торакальной хирургии.

ладал той же осмолярностью, что и человеческая кровь, и потому не вызывал гемолиз эритроцитов. Применялся ли он Гамбургером как инфузионный раствор, осталось неизвестным [24].

В июле 1888 года Рудольф Матас (рис. 5) применил раствор натрия хлорида для лечения гиповолемического шока, развившегося на фоне массивной кровопотери [24]. Несколько лет спустя им была описана техника непрерывного «капельного» введения раствора глюкозы [25].

В 1915 году Холт Л.Е. и соавт. описали электролитный состав стула у детей с холерой [26].

В 1916 году Дж. Ховланд и Вильям Мариотт описали ацидоз у детей с холерой как ключевое звено патогенеза [27].

В 1923 году Gamble J.L., Ross G.S. и Tisdall F.F. провели ряд исследований, посвященных физиологии и патофизиологии водно-электролитных нарушений у детей [28].



РИС. 6. Алексис Хартман (1898–1964)

Выпускник медицинского колледжа Вашингтонского университета, который он окончил в 1921 году, получив степень доктора медицины.

Уже в студенческие годы А. Хартман был отмечен выдающимся биохимиком Ф.А. Шаффером, а на заре профессиональной деятельности как врача ему оказал поддержку В.М.К. Марриотт, известный своими работами по особенностям биохимических процессов при детских болезнях.

Именно эти два ученых и оказали непосредственное влияние на научные работы А. Хартмана, который большую часть своей жизни посвятил изучению патофизиологии детского возраста.

Как и В.М.К. Марриотт, он по праву считается основоположником современных принципов физиологии водно-электролитного обмена.

В том же году Вильям Мариотт опубликовал концепцию ангидремии, которая актуальна и в настоящее время [29].

В 1932 году американский педиатр и биохимик Алексис Хартман (рис. 6) предложил добавить в раствор Рингера лактат натрия с целью коррекции метаболического ацидоза у детей с кишечной инфекцией [30].

В 1935 году Д. Дарроу с коллегами провели многочисленные исследования по оценке роли электролитов в водноэлектролитном балансе и продемонстрировали значение натрия хлорида при перемещении воды между секторами [31].

В 1999 году в России зарегистрирован первый ионный раствор на основе меглюмина натрия сукцината с антигипоксантами свойствами «Реамберин».

В настоящее время в клинической практике широко используются термин «сбалансированный» раствор.

По мнению R. Zandler, он должен иметь физиологическую ионную структуру, аналогичную плазме крови, быть изотоничным по отношению к плазме и достигать физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами. R. Zandler полагает, что инфузия сбалансированного раствора избавляет от риска ятрогенных нарушений, за исключением возможности возникновения перегрузки системы кровообращения объемом вводимой жидкости [32]. В то же время следует отметить, что, по мнению проф. Е.С. Горобца, одним из основных свойств сбалансированного раствора является отсутствие ограничений по объему инфузии [33].

Идея создания идеального плазмозамениителя или сбалансированного раствора была связана с открытием гликокаликса — рецепторного аппарата клетки, выстилающего внутреннюю поверхность кровеносного сосуда, который впервые был описан с помощью электронной микроскопии более 50 лет назад J.H. Luft [34].

В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что избыточная инфузионная терапия с использованием несбалансированных растворов приводит к повреждению гликокаликса, развитию гиперволемии, синдрома капиллярной утечки и отеков, что и явилось основанием для применения рестриктивной стратегии введения жидкости в клинической практике [35].

Особое внимание хотелось бы уделить коллоидным растворам.

В настоящее время все коллоидные растворы делятся на естественные (альбумин, производные желатины) и искусственные (гидроксиэтилкрахмалы, декстраны, растворы на основе полиэтиленгликоля и т. д.). В зависимости от молекулярной массы все они могут быть разделены на низкомолекулярные, средне- и высокомолекулярные (табл. 1).

Особенно следует отметить, что в зависимости от молекулярной массы коллоидные растворы обладают различными клиническими эффектами. В частности, высокомолекулярные коллоидные растворы обладают выраженным волемическим эффектом, среднемолекулярные — улучшают реологические свойства крови, а низкомолекулярные растворы обладают умеренно выраженным дезинтоксикационным эффектом.

Первым коллоидным раствором, который стал использоваться в клинической практике, стал раствор на основе желатины. В 1915 году его впервые применил А. Хоган, однако следует отметить, что первые растворы на основе желатины имели высокое коллоидно-осмотическое давление из-за высокой молекулярной массы частиц, что приводило к увеличению вязкости препарата и ограничивало его применение в клинической практике [36].

В 1944 году компанией «Апджон» (Upjohn) был создан 5 % раствор желатины, который также не мог широко использоваться в клинической практике из-за высокой температуры гелеобразования, которая составляла около 32°C. При этой температуре раствор превращается в обратимую гелевую массу, что не позволяет его использовать в рутинной клинической практике. Снизить темпе-

Таблица 1

Классификация коллоидных растворов

Основной полимер	Группа растворов по молекулярному весу			Особенности раствора
	ВМС	СМС	НМС	
Белок	Альбумин Мг = 69 кД	Желатиноль (30) Gelofusine (30) Gelofundole (35)	—	1. Низкая реактогенность. 2. Доза менее 30 мл/кг/сутки. 3. Не влияют на коагуляцию
Декстран	Макродекс (60) Полиглюкин (70) Мг = 60–95 кДа	Реомакродекс (40) Реополиглюкин (35) Мг = 35–40 кДа	Декстран-1 Мг = 1 кДа Распределяется как кристаллоид!	1. Высокая реактогенность. 2. Доза СМД ≤ 7 мл/кг/сутки. 3. Мг ≥ 100 кДа → нарушения гемостаза
Гидрокси-этилкрахмал	Плазмастерил Стабизол Мг = 400–450 кДа	Рефортан (200) Волювен Венофундин (130)	—	1. Увеличение концентрации амилазы в плазме крови
Поливинил-пирролидон	Перистон Гемовинил	—	Гемодез Мг = 10–12 кДа	1. Кумуляция в клетках системы МФ.
Поливиниловый спирт	—	—	Полидез Мг = 10–12 кДа	2. Иммуносупрессия. 3. Доза ≤ 6мл/кг/сутки
Особенности группы по молекулярному весу	Выраженный волемический эффект (плазмозекспандеры)	Снижают вязкость крови и уменьшают агрегацию клеток (снижение ОПСС)	Минимальный волемический эффект; риск развития ОПН	—

ратуру гелеобразования можно, уменьшив молекулярную массу, однако при этом нивелируется необходимый волемический эффект препарата [37].

Только лишь в 1952 году D. Tourtelotte решил эту проблему, создав сукцинизированный желатин, который при достаточно низкой температуре гелеобразования и небольшой молекулярной массе обладал высоким коллоидно-осмотическим давлением [38].

В настоящее время среди инфузионных сред на основе желатины выделяют три группы препаратов: растворы на основе оксиполижелатина (Helifundol, Gelofusal), растворы на основе модифицированного жидкого желатина (Gelofusin, Physioge, Plasmion, Geloplasma) и растворы на основе желатина, приготовленного из мочевины (Haemaccel).

В 1939 году немецкие исследователи Вальтер Реппе и Хилмут Вис впервые применили «Перистон» — кровезаменитель на основе синтетического коллоида поливинилпирролидона, однако, несмотря на достаточно выраженный волемический эффект, он крайне недолго использовался в клинической практике, поскольку были отмечены отдаленные негативные эффекты, которые включали в себя развитие иммуносупрессии и высокую частоту встречаемости новообразований [39].

В связи с этим поиск идеального раствора, обладающего выраженным волемическим эффектом, продолжился, и следующим этапом было создание растворов на основе декстрана, который был разработан шведскими учеными А. Гронвалдом и Б. Ингелманом в 1944 году [40].

В период с 1944 по 1962 год началось клиническое внедрение растворов гидроксиэтилированного крахмала. Изначально в качестве заменителя плазмы использовали амилопектин, но было установлено, что он практически

мгновенно расщепляется амилазой и сразу выводится из организма. Именно поэтому в 1957 году Вейдершейм предложил использовать модифицированный крахмал, а именно ГЭК [41, 42, 43]. В зависимости от молекулярной массы, молярного замещения и соотношения $C_2 : C_6$ выделяют три поколения гидроксиэтилкрахмалов, при этом предпочтение отдается ГЭК III поколения [44].

Гидроксиэтилкрахмалы широко использовались в практической медицине вплоть до 2013 года, когда был опубликован ряд работ, свидетельствующих о негативном влиянии растворов ГЭК на функцию почек и исходы у пациентов с сепсисом. Единственным показанием для применения гидроксиэтилкрахмалов сегодня является острая кровопотеря.

В настоящее время для рутинного использования в клинической практике остаются доступными лишь растворы на основе желатина и препараты альбумина, однако однозначного ответа о том, когда и в каких объемах их использовать, тоже нет. Особенно это справедливо для растворов альбумина, эффективность и безопасность применения которых не доказана, а все имеющиеся исследования носят противоречивый характер.

Впервые донорский альбумин стал использоваться для инфузии во время Второй мировой войны. В 1941 году альбумин был применен у 7 пациентов с тяжелыми ожогами, пострадавших во время атаки Перл-Харбора [45].

Вплоть до 1998 года альбумин широко использовался в клинической практике, однако в 1998 году был опубликован обзор экспертов Cochrane Collaboration, в котором было проанализировано 30 независимых контролируемых рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность альбумина в лечении больных, находящихся в палате интенсивной терапии. Общее число больных составило 1419. Было установлено, что

во всех исследованиях в группе альбумина летальность была выше. У больных с гиповолемией относительный риск смерти при использовании альбумина составил 1,46, для ожоговых пациентов — 2,4, а для больных с гипоальбуминемией — 1,69. Общий относительный риск смерти, связанный с назначением альбумина, составил 1,68. Разница в уровне летальности между группами составила 6 %, т. е. в группах, получавших альбумин, каждая 17-я смерть была следствием его применения, на основании чего авторы пришли к выводу, что применение альбумина в клинической практике не оправданно [46].

Однако в 2001 году Gibney E.M. провел второй метаанализ 55 клинических исследований с общим количеством пациентов 3504 человека. Так же как и в предыдущем анализе, было оценено влияние применения альбумина на летальность. Автор делает вывод о безопасности и высокой эффективности применения альбумина у пациентов в критическом состоянии, при этом отмечает, что альбумин не оказывает никакого влияния на летальность [47].

В 2004 году Finfer S. et al. опубликовали исследование в журнале *New England Journal Medicine*, в котором было показано, что применение 4 % раствора альбумина у пациентов ОРИТ для восполнения объема циркулирующей крови характеризуется теми же исходами в 28 дней, что и при использовании 0,9 % раствора хлорида натрия [48].

В то же время, говоря о достоинствах альбумина, нельзя не отметить и работу 2009 года, опубликованную Vincent J.L., где он утверждает, что нет доказательств в пользу рутинного использования альбумина при гиповолемии, однако введение альбумина может быть полезным при определенной нозологии в ОРИТ [49].

В настоящее время показанием к назначению альбумина, особенно у детей, является лишь септический шок на этапах стартовой терапии и тяжелая термическая травма.

В частности, Huo X. et al. (2014) показали, что применение альбумина у детей с септическим шоком способствует стабилизации показателей гемодинамики, уменьшению случаев развития отека легких и увеличению вероятности успешных мероприятий интенсивной терапии при рефрактерном септическом шоке. Кроме того, при применении раствора альбумина, приготовленного с использованием дистиллированной воды, отсутствует гиперхлоремический метаболический ацидоз, который достаточно часто встречается при использовании 0,9 % раствора хлорида натрия [50].

Остается достаточно спорным вопрос о применении альбумина у пациентов с отеком легких и ОРДС. Имеются многочисленные и весьма противоречивые работы, что требует проведения дальнейших исследований.

В работе Martin G.S. (2002) было продемонстрировано, что применение альбумина в сочетании с фуросемидом у пациентов с ОРДС положительно влияет на водный баланс, улучшает оксигенацию и показатели гемодинамики при наличии исходной гипоальбуминемии [51].

В то же время Kuper M. et al. (2007) утверждают, что применение альбумина у пациентов с ОРДС, как в сочетании с фуросемидом, так и без него, сопровождается толь-

ко кратковременным улучшением оксигенации и не оказывает положительного влияния на исход заболевания в целом [52].

В 2014 году Uhlig C. et al. опубликовали систематический обзор и метаанализ в журнале *Critical Care Medicine*, в котором пришли к выводу, что необходимо проведение дальнейших рандомизированных клинических исследований для подтверждения эффективности и безопасности применения альбумина у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Ими было показано, что применение альбумина улучшает оксигенацию, но не влияет на исход [53].

Одним из показаний для назначения альбумина как у детей, так и у взрослых является тяжелая термическая травма.

Müller Dittrich M.H. et al. (2016) продемонстрировали, что раннее назначение 5 % раствора альбумина у детей с тяжелой термической травмой (ожоги площадью 15–45 %) способствует уменьшению объема инфузии кристаллоидов во время восполнения объема циркулирующей крови. Также при назначении альбумина имели место меньше случаев гиповолемии и более короткое пребывание в стационаре в целом [54].

Одним из противопоказаний к применению альбумина, особенно у детей, является наличие тяжелой черепно-мозговой травмы, что было продемонстрировано в многочисленных исследованиях, однако с учетом имеющихся недостатков в дизайне указанных работ однозначных рекомендаций по использованию альбумина у данной категории пациентов в настоящее время нет [55, 56, 57]. В частности, в «Рекомендациях по лечению детей с черепно-мозговой травмой» применение альбумина не рекомендуется [58].

Завершая обсуждение эволюции инфузионных растворов, можно сделать следующие выводы.

1. В настоящее время отсутствует раствор, соответствующий критериям идеального плазмозаменителя, несмотря на наличие многочисленных препаратов различных фирм-производителей, максимально приближенных по составу к плазме крови.
2. Единственными коллоидными растворами, применение которых не характеризуется высокой вероятностью развития различных осложнений и побочных эффектов, являются современные растворы на основе желатины.
3. Применение растворов альбумина должно быть ограничено для рутинного использования как у детей, так и у взрослых, за исключением первичной стабилизации при септическом шоке и тяжелой термической травме.

Если же говорить об идеальном плазмозаменителе, то он должен отвечать следующим требованиям [59]:

- постоянство состава и физико-химических свойств;
- высокий (≥ 100 %) и постоянный по длительности волемический эффект;
- отсутствие влияния на коагуляцию крови и агрегацию ее клеток;

- апиrogenность, низкая реактогенность и отсутствие антигенных свойств;
- способность связывать кислород и наличие феномена гистерезиса кислородной емкости;
- стабильность сорбционных свойств;
- уровень pH, близкий к физиологическому (7,0–7,5);
- осмолярность, близкая к физиологической (280–310 мосм/л);
- отсутствие влияния на рутинные лабораторные тесты, определение группы крови и тесты индивидуальной совместимости;
- метаболическая инертность и полнота элиминации;
- длительный срок хранения при комнатной температуре без изменения свойств;
- дешевизна и экологическая безопасность технологии производства и стерилизации.

Таким образом, на основе анализа основных этапов истории инфузионной терапии можно сделать следующие **выводы**.

1. История развития инфузионной терапии демонстрирует многолетний сложный путь к созданию идеального плазмозамениителя, который не существует до настоящего времени.
2. Коллоидными растворами, которые в настоящее время рекомендуются для рутинного использования в широкой клинической практике, являются препараты на основе желатины и альбумин.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Пшениснов К.В. — сбор и анализ литературных данных, написание статьи; Александрович Ю.С. — написание и редактирование статьи; Александрович В.Ю. — написание и графическое оформление статьи.

ORCID авторов

Александрович Ю.С. — 0000-0002-2131-4813

Пшениснов К.В. — 0000-0003-1113-5296

Александрович В.Ю. — 0000-0002-3806-2456

Литература/References

1. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: руководство для врачей [В.В. Баландин, Г.М. Галстян, Е.С. Горобец и др.]: под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. [Infuzionno-transfuzionnaja terapija v klinicheskoy medicine (Fluid and transfusion therapy in clinical medicine): Rukovodstvo dlja vrachej. [V.V. Balandin, G.M. Galstjan, E.S. Gorobec et al.]: ed.: B.R. Gelfand. Moscow: ООО "Medicinskoe informacionnoe agentstvo", 2009. (In Russ)]
2. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011; 3: 54–59. [Aleksandrovich Yu.S., Gordееv V.I., Pshenishnov K.V. Modern principles of infusion therapy in pediatric. Rossijskij vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2011; 3: 54–59. (In Russ)]
3. Гордеев В.И. Практикум по инфузионной терапии при неотложных состояниях у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. [Gordееv V.I. Praktikum po infuzionnoj terapii pri neotlozhnyh sostojanijah u detej (Workshop on fluid management at emergencies states at children). St. Petersburg: JeLBI-SPb, 2014. (In Russ)]
4. Dagnino J. Wren, Boyle and the origins of intravenous injections and the Royal Society of London. Anesthesiology. 2009; 111(4): 923–924.
5. O'Shaughnessy W.B. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenated salts into the venous system. Lancet. 1831; 1: 366–371.
6. O'Shaughnessy W.B. The cholera in the North of England. Lancet. 1831; 1: 401–404.
7. O'Shaughnessy W.B. Experiments on the blood in cholera. Lancet. 1831; 1: 490.
8. O'Shaughnessy W.B. Chemical pathology of cholera. Lancet. 1832; 2: 225–232.
9. Cosnett J.E. The origins of intravenous therapy. Lancet. 1989; 1(8641): 768–771.
10. Masson A.H.B. Latta — a pioneer in saline infusion. Br. J. Anaesth. 1971; 43: 681–686.
11. Baskett T.F. William O'Shaughnessy, Thomas Latta and the origins of intravenous saline. Resuscitation. 2002; 55: 231–234.
12. Latta T.A. Relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. Lancet. 1832; 2: 274–277.
13. Latta T.A. Letter detailing three cases. Lancet. 1832; 2: 370–373.
14. Latta T.A. Saline venous injection in cases of malignant cholera performed while in the vapour-bath. Lancet. 1832; 2: 173–176.
15. Latta T.A. Saline venous injection in cases of malignant cholera performed while in the vapour-bath. Lancet. 1832; 2: 208–209.
16. Lewins R. Letter. Lancet. 1831; 2: 370.
17. MacGillivray N. Dr Thomas Latta: the father of intravenous infusion. J. Infect. Prev. 2009; 10: s3–6.
18. [No author listed] The cases of cholera successfully treated by large aqueous injections. Lancet. 1832; 2: 284–286.
19. Bartecchi C.E. Intravenous therapy: from humble beginnings through 150 years. South. Med. J. 1982; 75(1): 61–64.
20. Millam D. A century of progress of IV therapy. Nation. Intrav. Ther. Assoc. 1981; 4: 25–27.
21. Fye W.B. Sydney Ringer, calcium, and cardiac function. Circulation. 1984; 69(4): 849. URL: <http://circ.ahajournals.org/content/69/4/849.full.pdf>.
22. Caprette D.R. An "accidental: discovery". URL: <http://www.ruf.rice.edu/~bioslabs/tools/notebook/ringerstory.html>.
23. Sternbach G. Sydney Ringer: water supplied by the new river water company. J. Emerg. Med. 1988; 6(1): 71–74.
24. Awad S., Allison S.P., Lobo D.N. The history of 0.9 % saline. Clin. Nutr. 2008; 27(2): 179–188.
25. Matas R.M. A clinical report on intravenous saline infusion in the wards of the New Orleans Charity Hospital from June 1888 to June 1891. New Orleans Med. Surg. J. 1891; 19(1): 83–88.
26. Matas R.M. The continuous intravenous "drip". Ann. Surg. 1924; 79: 643–661.
27. Holt L.E., Courtney A.M., Fales H.L. The chemical composition of diarrheal as compared with normal stools in infants. Am. J. Dis. Child. 1915; 9: 213–224.
28. Howland J., McKim Marriott W. Acidosis occurring with diarrhea. Am. J. Dis. Child. 1916; 11: 309–325.
29. Gamble J.L., Ross G.S., Tisdall F.F. The metabolism of fixed base during fasting. J. Biol. Chem. 1923; 57: 633–695.
30. Marriott W.M. Some phases of the pathology of nutrition in infancy. Amer. J. Dis. Child. 1920; 20: 461.
31. Hartmann A.F., Senn M.J.E. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. 2. Response of human subjects with acidosis to the intravenous injection of sodium r-lactate. Journal of clinical investigations. 1932; 11: 337–344.
32. Darrow D.C., Yannett H. The changes in the distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolytes. Journal of clinical investigation. 1935; 14: 266–275.
33. Zander R. Fluid management. Melsungen: Bibliomed — Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, 2009.

34. Горобец Е.С. Периперационная инфузионная терапия: модернизация подходов, спорные вопросы и новые проблемы. Вестник интенсивной терапии. 2014; 4: 30–38. [Gorobec E.S. Perioperacionnaja infuzionnaja terapija: modernizacija podhodov, spornye voprosy i novye problemi (Perioperative fluid management: modernization of approaches, controversial issues and new problems). Vestnik intensivnoj terapii. 2014; 4: 30–38. (In Russ)]
35. Luft J.H. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. Fed. Proc. 1966; 25:1773–1783.
36. Chappell D., Jacob M. Role of the glycocalyx in fluidmanagement: Small things matter. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2014; 28(3): 227–234.
37. Hogan J.J. The intravenous use of colloidal (gelatin) solutions in shock. JAMA. 1915; 64: 721–726.
38. Jacobson S.D., Smyth C.J. Gelatin as a substitute for plasma. Observations on its administration to human beings. Archives of Internal medicine. 1944; 74: 254–257.
39. Tourtelotte D., Williams H.E. Acetylated gelatins and their preparation. US Patent. 1958; 2: 827.
40. Hecht G., Weese H. Periston, ein neuer blutflüssigkeitersatz. Münchener Medizinische Wochenschrift. 1943; 90: 11.
41. Grönwall A. Dextran and its use in colloidal infusion solutions. Uppsala: Almqvist and Wiksell, Printers & Publishers, 1957.
41. Kumar S. Clinical use of hydroxyethylstarch and seriousadverseeffects: Need for awarenessamongst the medicalfraternity. Med. J. Armed Forces India. 2014; 70(3): 209–210.
42. Thompson W.L., Britton J.J., Walton R.P. Persistence of starch derivatives and dextran when infused after hemorrhage. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1962; 136(1): 125–132.
43. Wiedersheim M. An investigation of oxyethyl starch as a new plasma volume expander in animals. Arch. Internat. Pharmacodyn. 1957; 111: 353–361.
44. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови: справочник для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. [Baryshev B.A. Krovezameniteli. Komponenty krovi (Blood substitutes. Blood components): spravochnik dlja vrachej. 3rd ed. Saint-Petersburg: Izd-vo N-L, 2010. (In Russ)]
45. Albumin. From a plasma volume expander to a drug. A practical guide for the therapeutic use of albumin. AIM Publishing, 2010.
46. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 1998; 317(7153): 235–240.
47. Gibney E.M. Albumin meta-analysis. Ann. Intern Med. 2001; 135(11): 1008–1009.
48. Finfer S., Bellomo R., Boyce N., French J., Myburgh J., Norton R. SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N. Engl. J. Med. 2004; 350(22): 2247–2256.
49. Vincent J.L. Relevance of albumin in modern critical care medicine. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2009; 23(2): 183–191.
50. Huo X., Wang X., Kang L. Clinical study of volumeresuscitation in children with septic shock. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2014; 26(4): 253–257.
51. Martin G.S., Mangialardi R.J., Wheeler A.P., Dupont W.D., Morris J.A., Bernard G.R. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit. Care Med. 2002; 30(10): 2175–2182.
52. Kuper M., Gunning M.P., 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(3): 259–263.
53. Uhlig C., Silva P.L., Deckert S., Schmitt J., de Abreu M.G. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care. 2014; 18(1): R10.0.
54. Müller Dittrich M.H., Brunowde Carvalho W., Lopes Lavado E. Evaluation of the “early” use of albumin in children with extensive burns: a randomized controlled trial. Pediatr. Crit. Care Med. 2016; 17(6): e280–286.
55. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J., Cooper D.J., Finfer S., Bellomo R., Norton R., Bishop N., Kai Lo S., Vallance S. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N. Engl. J. Med. 2007; 357(9): 874–884.
56. Finfer S. Reappraising the role of albumin for resuscitation. Curr. Opin. Crit. Care. 2013; 19(4): 315–320.
57. Cooper D.J., Myburgh J., Heritier S., Finfer S., Bellomo R., Billet L., Murray L., Vallance S.; SAFE-TBI Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? J. Neurotrauma. 2013; 30(7): 512–518.
58. Семёнова Ж.Б., Мельников А.В., Саввина И.А., Лекманов А.У., Хачатрян В.А., Горелышев С.К. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016; 6(2): 112–131. [Semenova Zh.B., Melnikov A.V., Savvina I.A., Lekmanov A.U., Khachatryan V.A., Gorelyshev S.K. Recommendations for treatment of children with craniocerebral trauma. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i ireanimatologii. 2016; 6(2): 112–131. (In Russ)]
59. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии: под ред. проф. К.М. Лебединского. СПб.: Человек, 2012. [Krovoobrashhenie i anesteziya. Ocenka i korrekciya sistemnoj gemodinamiki vo vremja operacii i anestezii (Circulation and anesthesia. Assessment and correction of system haemodynamics during operation and anesthesia): ed. prof. K.M. Lebedinsky. Saint-Petersburg: Chelovek, 2012. (In Russ)]