

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

# Современные аспекты инфузионной терапии: научный обзор

Е.Ю. Халикова, Е.Н. Золотова, З.Д. Штанев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Несмотря на то, что инфузионная терапия сегодня является рутинным методом терапии периоперационного периода для больных, находящихся в критическом состоянии, остаются спорные вопросы о количестве, начале и продолжительности инфузий. Современная инфузионная терапия включает внутривенное введение кристаллоидных и (реже) коллоидных растворов. Тип, количество и скорость инфузии жидкостей определяются на основании показаний к инфузионной терапии и конкретных потребностей пациента. С современных позиций использование коллоидных растворов имеет ограниченные показания и должно применяться в достаточно узких рамках. Кристаллоидные растворы используются для инфузионной терапии пациентов с гиповолемией или обезвоживанием, для коррекции дефицита свободной воды, коррекции электролитных расстройств, восполнения текущих потерь и возмещения жидкости у пациентов, которые не могут принимать жидкость энтерально. Все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с использованием комбинации клинических параметров и лабораторных тестов. Должны быть определены терапевтические конечные точки, по достижении которых инфузионная терапия должна быть соответствующим образом дезэскалирована, чтобы избежать гипергидратации.

**Ключевые слова:** инфузионная терапия; кристаллоидный раствор; коллоидный раствор; критическое состояние.

## Как цитировать

Халикова Е.Ю., Золотова Е.Н., Штанев З.Д. Современные аспекты инфузионной терапии: научный обзор // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 2. С. 83–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

## Modern aspects of infusion therapy: review

Elena Yu. Halikova, Elizaveta N. Zolotova, Zahar D. Shtanev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The infusion therapy is a routine procedure of the nowadays perioperative period and critical patient treatment. But there are controversial questions about the quantity, quality, start and duration of infusion therapy, which are under discussion. Modern infusion therapy includes intravenous administration of crystalloid solutions and more rarely colloid solutions. The type, amount and rate of infusion fluid depends on the indication for infusion therapy and the specific requirements of the patient. Nowadays colloidal solutions have limited indications. Crystalloid solutions are used for infusion therapy of patients with hypovolemia or dehydration, correction of free water deficiency, correction of electrolyte disorders, replenishment of ongoing fluid losses and replacement for patients who unable to drink water orally. All patients should be monitored with combination of clinical parameters and laboratory tests. Therapeutic endpoints should be determined. The moment these endpoints are achieved fluid therapy should be appropriately de-escalated in order to avoid overhydration.

**Keywords:** infusion therapy; crystalloid solution; colloid solution; critical condition.

### To cite this article

Halikova EYu, Zolotova EN, Shtanev ZD. Modern aspects of infusion therapy: review. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(2):83–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

Received: 15.04.2023

Accepted: 26.06.2023

Published: 19.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

В физиологии инфузионной терапии (ИТ) наиболее важны два аспекта. Первый — тип применяемого инфузионного раствора, и второй — способность переливаемых растворов перемещаться через полупроницаемые мембраны (стенка сосуда и клеточная стенка).

## ТИПЫ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

В современной ИТ применяют два типа растворов: кристаллоидные и коллоидные, основным отличием которых является способность проникать через сосудистую стенку (в норме у здорового человека).

Кристаллоиды — это вещества с небольшой молекулярной массой (например, ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ ). Кристаллоидные растворы наиболее часто используют в условиях стационара. Их применение ведёт к увеличению внутрисосудистого объёма; выраженность эффекта зависит от концентрации раствора. Среди этой группы выделяют сбалансированные кристаллоидные растворы, которые существенно не изменяют гомеостаз внеклеточного компартмента. Их использование у пациентов в критическом состоянии было связано с лучшими клиническими результатами по сравнению с применением несбалансированных растворов: например, снижением частоты случаев возникновения острой почечной недостаточности (ОПН) и инфекций, лучшими хирургическими результатами и более низким уровнем смертности [1].

Коллоиды — вещества с большой молекулярной массой (например, альбумин и гидроксипропилкрахмал). Для растворённых коллоидных частиц неповреждённая сосудистая мембрана является практически непреодолимым препятствием. Например, только около 5% естественного коллоида альбумина может проникнуть через стенку сосуда здорового человека.

Растворы могут быть гипер-, изо- и гипосмотические по отношению к осмолярности внутриклеточного сектора. Осмолярность понимается как концентрация растворённых частиц на единицу объёма раствора (мОсм/л). Учитываются все осмотически активные частицы, в том числе проникающие в клетки (например, глюкоза и мочевины).

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

В основе теоретических обоснований ИТ лежит способность переливаемых внутривенно растворов проникать через клеточную мембрану, перемещаясь между внеклеточным и внутриклеточным жидкостными компартментами. Внеклеточный сектор, в свою очередь, поделён на два отдела стенкой сосуда, которая в норме не является препятствием для мелких молекул (глюкоза) и ионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и т.д.), но непреодолима для коллоидов.

Интерстиций — в три раза больший по объёму сектор внеклеточного пространства по отношению

к внутрисосудистому. Только около 25% объёма переливаемых изотонических кристаллоидных растворов остаётся внутри сосуда, остальные 75% заполняют интерстициальное пространство. Движение растворов через мембраны происходит по градиенту осмолярности и зависит также от величины пор мембраны.

Осмолярность и тоничность раствора — не одно и то же. Тоничность отражает осмотический эффект частиц (например,  $\text{Na}^+$ ), которые не могут легко пройти через клеточные мембраны. Другими словами, способность внеклеточной жидкости создавать осмотический градиент, заставляющий воду перемещаться во внутриклеточное пространство или из него, зависит от веществ, неспособных переместиться через мембрану клетки без использования специальных активных механизмов (таких как натрий-калиевый насос). И наоборот: например, декстроза легко поступает в клетки, а вода следует за ней путем осмоса, поэтому 5% раствор декстрозы изотонический, но гипотонический. Любой раствор, содержащий только декстрозу, будет гипотоническим независимо от его осмолярности. Это необходимо учитывать в случае назначения полного парентерального питания, растворы которого содержат достаточно большое количество декстрозы. Тоничность не может быть измерена и не имеет единиц измерения [2].

Второй момент, обязательно учитываемый в современной ИТ, — это механизмы перемещения жидкости из сосудистого русла согласно модифицированному закону Старлинга с позиции модели гликокаликса [3, 4].

Современный взгляд на модель гликокаликса определяет его как структуру, содержащую множество соединений, необходимых для функционирования эндотелия. Кроме того, гликокаликс опосредует несколько ключевых физиологических процессов, таких как поддержание сосудистого барьера, гемостаз и предотвращение клеточной адгезии к эндотелию [5]. Считается, что этот гелеобразный слой, выстилающий внутреннюю сторону эндотелия, составляет 20% внутрисосудистого объёма. Согласно современным данным, градиент онкотического давления на эндотелиальном гликокаликсном слое препятствует процессу фильтрации, но не реверсирует его (правило «неабсорбции»). Это является важнейшим моментом новой парадигмы и объясняет несостоятельность попыток профилактики и лечения интерстициального отёка с помощью коллоидов. Отфильтрованная в интерстиций жидкость возвращается в кровотоки через лимфатическую сеть.

Повреждение гликокаликса может произойти под воздействием активных форм кислорода, цитокинов и эндотоксинов, а также при развитии гипергликемии. Следовательно, нарушения в работе гликокаликса часто встречаются у критически больных пациентов [5]. Кроме того, известно, что сама ИТ потенциально вредна для нормального функционирования эндотелия [6], вероятно, из-за возникающего окислительного стресса.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Современная концепция ИТ подразумевает достижение водного баланса и рассматривает вред, причиненный гипергидратацией (в том числе и ятрогенной), не менее значимым для исходов, чем гипогидратация. Таким образом, клинически значимыми становятся такие стратегии ИТ, которые позволяют контролировать баланс жидкости в организме. Наиболее точными являются методы, мониторирующие показатели центральной гемодинамики в режиме реального времени (PiCCO Plus, катетер Сван–Ганса). Надо заметить, что использование методов ограничено в первую очередь инвазивностью, а во вторую — стоимостью расходных материалов.

Достаточно информативной является стратегия «достижения целевых показателей», или «goal-directed therapy», при которой ставят задачу по достижению определенных заранее показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, скорости мочеотделения, разницы пульсового давления, признаков улучшения периферической перфузии (симптом пятна) и т.д.

Вопрос выбора между рестриктивной и либеральной стратегиями ИТ (учёт по количеству переливаемой жидкости на килограмм веса) является предметом постоянных дискуссий, с перевесом в пользу рестриктивной (ограничительной) тактики. Однако постоянно появляющиеся исследования, демонстрирующие увеличение количества случаев развития ОПН и сердечно-сосудистых событий в результате жёсткой рестрикции, заставляют задуматься [2, 7–10].

Бесспорно, что при любой тактике проведения ИТ необходимо вести тщательный учёт баланса жидкости в организме.

Существует три основных показания для внутривенного введения жидкости [6–9, 11]:

- Жидкостная реанимация. Используется для коррекции внутрисосудистого объёмного дефицита или острой гиповолемии.
- Замещение потерь. Заместительные растворы назначаются для коррекции существующих или развивающихся дефицитов, которые не могут быть компенсированы только приёмом внутрь [12].
- Поддерживающая терапия. Показана гемодинамически стабильным пациентам, которые не могут пить воду, чтобы покрыть свою суточную потребность в воде и электролитах [13, 14].

В дополнение к этим классическим показаниям недавние исследования определили количественную значимость жидкостей, вводимых в качестве лекарственных разбавителей и для обеспечения проходимости катетеров [15, 16]. Пациенты могут иметь несколько показаний к внутривенной ИТ одновременно, или показания могут меняться в зависимости от особенностей течения болезни и реакции на терапию.

Жидкостная реанимация (в русскоязычной литературе часто используются термины «нагрузка жидкостью» или «инфузионная нагрузка», которые, с точки зрения авторов статьи, ведут к искажению смысла) — самая уязвимая процедура относительно риска развития гипергидратации. Введение жидкостей внутривенно для лечения гемодинамического шока улучшает клиническую ситуацию только тогда, когда преднагрузка на сердце находится на восходящей части кривой Франка–Старлинга. За пределами восходящей ветви любое введение жидкости приводит к отёку.

### Концепция R.O.S.E.

В качестве руководящих принципов ИТ сегодня рекомендовано использовать концепцию R.O.S.E. [1, 2, 17–21].

- Фаза спасения пациента, resuscitation phase (R): агрессивная ИТ, направленная на спасение жизни пациентов с тяжёлым гиповолемическим шоком (жидкостная реанимация). Основная цель этой фазы — достижение адекватной периферической перфузии за счёт коррекции сниженной преднагрузки и сердечного выброса.
- Фаза оптимизации, optimization phase (O): поддержание тканевой перфузии у пациентов с гемодинамической нестабильностью или с риском её возникновения.
- Фаза поддержки органов, stabilization phase (S): внутривенное введение жидкостей у стабильных пациентов (т.е. поддерживающая ИТ, восполнение текущих потерь) и предотвращение ненужного накопления жидкости (т.е. постепенный переход на пероральную/энтеральную гидратацию).
- Фаза восстановления органов, evacuation phase (E): уменьшение внутривенного введения жидкости и ликвидация гипергидратации. Основная цель — мобилизация и удаление излишней жидкости.

**Фаза спасения пациента** (счёт на минуты) — применение ИТ у пациентов с тяжёлым гиповолемическим шоком (жидкостная реанимация). Согласно современным взглядам, пациенты, имеющие при поступлении нестабильную гемодинамику вследствие гиповолемического шока, нуждаются в агрессивной ИТ. Целью лечения является коррекция преднагрузки и сердечного выброса с достижением адекватного перфузионного давления. Рекомендуется назначать быстрый инфузионный болюс (3–4 мл/кг в течение 10–15 мин, повторять при необходимости) [21]. Параллельно следует проводить диагностику и лечение причины гиповолемии с обязательным началом гемодинамического мониторинга. На этом этапе целью является достижение целевых гемодинамических показателей. Количество и скорость инфузионной нагрузки остаются предметом дискуссий. В ситуациях, когда целевые показатели достигаются с трудом или недостаточно быстро, ИТ обычно сочетают с введением вазопрессоров. Для всех пациентов с септическим шоком Surviving Sepsis Campaign рекомендует введение жидкости из расчёта 30 мл/кг в течение первого часа [11, 12]. Эта

рекомендация на практике подвергается серьёзной критике, так как такой подход может привести к чрезмерному или недостаточному восполнению жидкости у разных пациентов. Многие современные рекомендации отдают предпочтение индивидуальному и персонализированному подходу к нуждам каждого пациента [19–21].

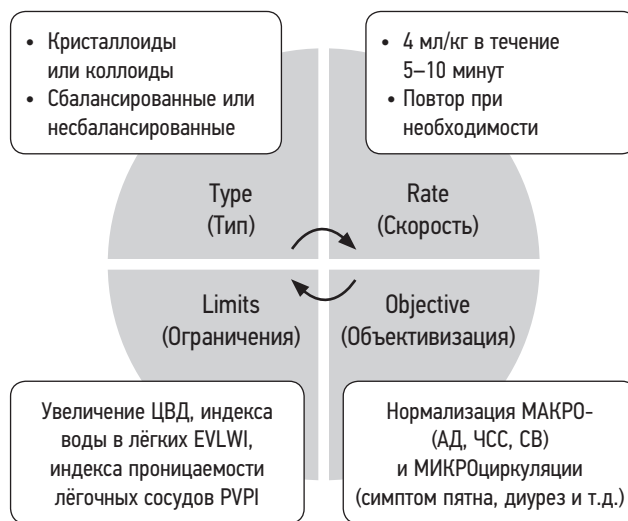
**Фаза оптимизации** (счёт на часы). Цель оптимизации и поддержания адекватной перфузии тканей и оксигенации — предотвращение повреждения органов и, как следствие, развития полиорганной недостаточности. К этому времени уже должна осуществляться определённая форма мониторинга (зависит от тяжести клинической ситуации и от возможностей учреждения). ИТ проводят в соответствии с индивидуальными потребностями и регулярно переоценивают вводимые данные, например, с использованием методов «нагрузки жидкостью» [17, 21]. ИТ следует проводить осторожно, принимая во внимание четыре основных компонента TROL (type, rate, objective, limits) (рис. 1) [17]: тип жидкости, скорость введения раствора, объективизация (например, нормальное артериальное давление или частота сердечных сокращений) и ограничения (например, высокий уровень центрального венозного давления).

На этапе оптимизации пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Часто для получения наиболее полной картины гемодинамического статуса пациента требуется несколько видов мониторинга (например, артериальный катетер, эхокардиография, измерение центрального венозного давления и артериовенозной разницы по газам крови). Хотя ожидается, что ИТ, основанная на микроциркуляторных конечных точках, приведёт к аналогичному улучшению микроциркуляции, может не осуществляться корреляция между макро- и микроциркуляцией. Особенно это характерно для критических больных в отделениях интенсивной терапии. Таким образом, маркёры гипоперфузии должны включать также уровень лактата и время наполнения капилляров [22].

**Фаза стабилизации** начинается и развивается в течение нескольких дней. На этом этапе управление жидкостным балансом сводится к обеспечению организма пациента водой и электролитами для восполнения текущих потерь и поддержки органов. Целью должен быть нулевой или слегка отрицательный баланс жидкости.

**Фаза эвакуации** или **фаза дезэскалации** является заключительным этапом с целью удаления избыточной жидкости. Это часто достигается спонтанным диурезом по мере выздоровления пациента, хотя может потребоваться ультрафильтрация или использование диуретиков. При этом недавние исследования показали, что диуретики могут способствовать рекрутированию микроциркуляции, тем самым улучшая экстракцию кислорода [23].

Продолжительность жидкостной терапии имеет решающее значение, и объём вводимых растворов должен быть уменьшен при разрешении шока. Однако, в то время как «стартовые триггеры» для жидкостной реанимации вполне ясны, клиницисты менее осведомлены



**Рис. 1.** Роль жидкостей в рамках концепции R.O.S.E. (resuscitation, optimization, stabilization, evacuation) [21, адаптировано]. Мнемоника TROL (type, rate, objective, limits) — рекомендации по введению жидкостного болюса у пациентов в критическом состоянии. СВ — сердечный выброс, ЦВД — центральное венозное давление, EVLWI — сосудистый индекс воды в лёгких, PVPI — индекс проницаемости лёгочных сосудов.

**Fig. 1.** Roles of fluids in R.O.S.E. (resuscitation, optimization, stabilization, evacuation) concept [21, adapted]. Mnemonic TROL (type, rate, objective, limits) — guidelines for administering fluids in critically ill patients, CO — cardiac output, CVP — central venous pressure, EVLWI — extravascular lung water index, PVPI — pulmonary vascular permeability index.

об «останавливающих триггерах». Перед началом дезэскалации крайне важно убедиться, что показаний к введению жидкости больше не существует (например, отмена вазопрессоров, снижение уровня лактата, адекватное насыщение гемоглобина венозной крови кислородом).

Практикующему врачу необходимо выделить две принципиально разные категории пациентов с показаниями для ИТ, а также учитывать возможность перехода пациентов из одной группы в другую.

Первая группа — это пациенты, у которых, предположительно, сосудистая стенка не повреждена (плановые обширные хирургические операции, первые часы после острой кровопотери). Вторая группа — пациенты с критическими состояниями и гиповолемией, у которых сосудистая стенка, предположительно, имеет патологические изменения, связанные с повышением проницаемости и так называемым синдромом «капиллярной утечки».

В настоящее время нет надёжных критериев степени оценки повреждения сосудистой стенки, поэтому не исключается переход пациентов из первой группы во вторую даже во время плановой многочасовой операции. Понятно, однако, что именно вторая группа пациентов требует более тщательного контроля за жидкостным балансом во время проведения ИТ и подвержена повышенному риску возникновения гипергидратации и нарушения гомеостаза.



## ВЫБОР ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА

Инфузионные растворы — это лекарственные препараты, имеющие свои показания, противопоказания и побочные эффекты. Применение растворов при тяжёлой, гемодинамически значимой кровопотере должно быть направлено на быстрое восстановление циркулирующего объёма; замещающие растворы должны имитировать потерянную жидкость; поддерживающие растворы должны доставлять основные электролиты и глюкозу для метаболических потребностей. Следует отметить, что для растворов, в отличие от большинства лекарственных препаратов, не существует стандартной терапевтической дозы.

Кристаллоидные растворы [1, 18]. Наиболее часто используемые растворы в современной ИТ. Изотонические кристаллоиды имеют достаточно длинную линейку продуктов, и тем не менее чаще всего препаратами выбора по-прежнему остаются раствор Рингера, раствор Рингер лактат и изотонический раствор натрия хлорида (0,9% NaCl).

Что касается последнего, научные и клинические данные сегодня свидетельствуют о том, что 0,9% NaCl больше не является раствором выбора, особенно в тяжёлых клинических ситуациях. На сегодняшний день доказано, что богатый хлоридами 0,9% NaCl вызывает дозозависимую степень ацидоза и гиперхлоремии, что, возможно, способствует сокращению гладкой мускулатуры сосудов [24, 25] и потенциально приводит к снижению перфузии почек.

Из-за вышеперечисленных негативных эффектов, для пациентов, нуждающихся в больших объёмах жидкости, предпочтительнее выбирать так называемые сбалансированные растворы.

Сбалансированные растворы включают кристаллоиды с минимальным влиянием на гомеостаз внеклеточного

компартамента и, в частности, на кислотно-щелочное равновесие и концентрацию электролитов [26]. Считается, что анионная разница (SID — strong ion difference) сбалансированного раствора должна быть близкой к 24–28 мЭкв/л, как в Стерофундине изотоническом или Рингер лактате. Сильная анионная разница — это разница между суммой всех сильных катионов и суммой всех сильных анионов [27, 28] (табл. 1).

Все органические молекулы, содержащиеся в сбалансированных растворах, являются сильными анионами. После инфузии органические молекулы метаболизируются до углекислого газа и воды. Таким образом, расчётный SID (in vitro SID) равен 0 мЭкв/л.

При использовании Рингер лактата (сбалансированный раствор) необходимо помнить о накоплении лактата у пациентов, например, с печёночной недостаточностью или снижением периферической перфузии тканей. Кроме того, Рингер лактат содержит калий, и его избегают у пациентов с гиперкалиемией, опасаясь дальнейшего повышения уровня калия в плазме крови.

Таким образом, при подборе базовых растворов для ИТ у категории больных, относящихся к проблемным (объёмные операции с кровопотерей, критические пациенты), следует остановить свой выбор на современных сбалансированных кристаллоидных растворах (Йоностерил, Стерофундин изотонический), которые минимально влияют на гомеостаз.

Гипотонические кристаллоиды (такие, как 0,45% раствор NaCl или 5% раствор глюкозы) можно использовать для коррекции дефицита свободной воды и в качестве поддерживающей жидкости при её потере. Однако необходимо помнить, что ИТ гипотоническими растворами может вызвать гипонатриемию и отёк мозга [14].

**Таблица 1.** Электролитный состав основных сбалансированных растворов, доступных для внутривенного введения (с изменениями) [29]

**Table 1.** Electrolyte composition of the main balanced solutions available for intravenous administration (with changes) [29]

–	Рингер лактат	Рингера-ацетат	Раствор Хартмана	Плазма-Лит 148 водный раствор	Стерофундин изотонический
Na <sup>+</sup> , мЭкв/л	130	132	131	140	145
K <sup>+</sup> , мЭкв/л	4	4	5	5	4
Mg <sup>2+</sup> , мЭкв/л	–	–	3	3	2
Cl <sup>-</sup> , мЭкв/л	109	110	111	98	127
Лактат, мЭкв/л	28	–	29	–	–
Ацетат, мЭкв/л	–	29	–	27	24
Малат, мЭкв/л	–	–	–	–	5
Глюконат, мЭкв/л	–	–	–	23	–
Декстроза, г/л	–	–	–	–	–
In vivo SID, мЭкв/л	28	29	29	50	29
Осмолярность, мОсм/л	278	277	279	294	309

Гипертонические солевые растворы, такие, как 3% или 5% раствор NaCl, следует вводить с особой осторожностью из-за риска быстрых осмотических изменений. При введении гипертонического раствора необходимо часто контролировать содержание натрия в плазме крови, чтобы можно было соответствующим образом скорректировать лечение. Быстрое повышение уровня натрия может привести к синдрому осмотической демиелинизации.

Коллоидные растворы. Применение этой группы препаратов ограничено [1, 29–31]. Чаще всего они используются при острой массивной кровопотере. В этой группе препаратов выделяют:

- натуральные коллоиды: альбумин;
- искусственные коллоиды: желатины, декстраны, гидроксипропилкрахмал (HES).

Коллоиды остаются во внутрисосудистом пространстве дольше, чем кристаллоиды, при условии, что эндотелиальный барьер не поврежден. У критических пациентов целостность эндотелиального барьера нарушается за счёт повреждения гликокаликса («синдром капиллярной утечки»), и коллоидные растворы могут перемещаться в интерстициальное пространство [32].

Альбумин человеческий [18]. На сегодняшний день ни одно рандомизированное контролируемое исследование [33, 34] не показало сколько-нибудь значительного преимущества жидкостной реанимации с использованием альбумина по сравнению с другими типами жидкостей, включая кристаллоиды [35]. В некоторых сообщениях даже высказывалось предположение, что введение альбумина в условиях кардиохирургии может быть связано с развитием острого повреждения почек [36, 37].

Одно из крупнейших на сегодняшний день исследований, ALBIOS, сообщило о снижении 90-дневной смертности в подгруппе пациентов с септическим шоком [33], однако этот результат тоже предлагается интерпретировать с осторожностью. Польза альбумина у пациентов в критическом состоянии остаётся спорной и должна оцениваться с учётом индивидуальных потребностей пациента и имеющихся ресурсов. Прямым показанием для назначения альбумина является нахождение пациента в критическом состоянии с гипоальбуминемией (например, в результате получения тяжёлых ожогов или развития ОПН) [38, 39].

Искусственные коллоиды. Использование искусственных коллоидов вызывает споры, так как их преимущество перед кристаллоидами не доказано, а их побочные эффекты (например, снижение свёртываемости крови) представляют определённый риск. Другие недостатки включают возможную повышенную смертность у пациентов в критическом состоянии, нефротоксичность, повышенную потребность в переливании крови и более высокую стоимость препаратов.

Согласно пересмотренному закону Старлинга, у пациентов с «синдромом капиллярной утечки» попадание искусственных коллоидов в интерстиций является независимым

предиктором накопления жидкости в интерстициальном пространстве с развитием гипергидратации.

Группа гидроксипропилкрахмалов (ГЭК). Существуют противоположные мнения относительно использования крахмалов [40, 41], и в продолжающихся дебатах об использовании ГЭК у гиповолемических пациентов с критическими состояниями по-прежнему недостаёт данных. Однако обе стороны сходятся в том, что ГЭК требуют особой осторожности при назначении. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США выпустило предупреждение об ограничении использования ГЭК у пациентов в критическом состоянии и у пациентов с сепсисом из-за риска развития ОПН и наступления смерти. Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств (EMA) резко ограничило их применение, разрешив только при массивной кровопотере. В России показания к ГЭК также ограничены массивной острой кровопотерей.

Декстраны не рекомендованы к рутинному применению из-за неблагоприятного воздействия на систему гемостаза и риска развития ОПН.

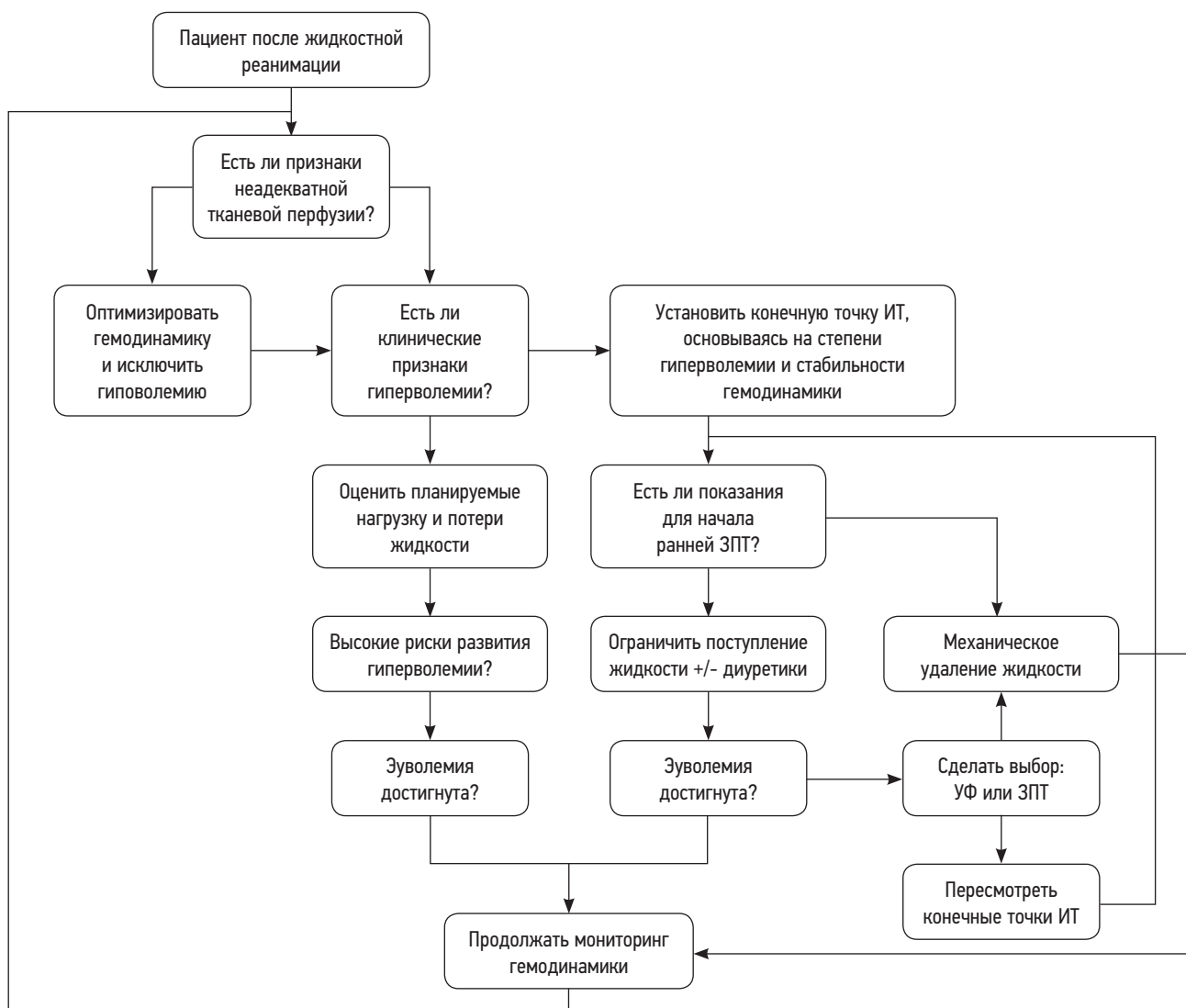
Желатины. Могут быть использованы 4% растворы модифицированной желатины для компенсации дефицита объёма циркулирующей крови. Применение желатинов связано с вероятностью аллергических реакций.

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Включает базовые оценки и частые переоценки (мониторинг) клинических (например, пульс, артериальное давление, время наполнения капилляров) и диагностических (например, биомаркёры, визуализация) параметров в зависимости от состояния пациента и терапевтических целей. Мониторинг может включать лабораторные исследования: общий анализ крови (например, для проверки гемоконцентрации и для скрининга на анемию или скрытую кровопотерю), оценка уровня электролитов (особенно натрия), измерение концентрации лактата.

В клинической ситуации, когда пациентам требуется интенсивная заместительная ИТ, для уменьшения риска развития гипергидратации предлагается оценивать ответ на болюс ИТ (респондеры, нон-респондеры), например, в виде быстро введённого хлорида натрия в объёме 500 мл.

В условиях отделения реанимации и наличия соответствующего оборудования, респондеров на болюсную нагрузку (т.е. пациентов, нуждающихся в ИТ) можно оценить по увеличению сердечного выброса при помощи использования PiCCO Plus либо измерения разницы/вариативности пульсового давления (PPV — pulse pressure variation) или разницы/вариативности сердечного выброса (SVV — stroke volume variation). Прирост показателей SVV или PPV больше чем на 12% указывает на то, что пациент относится к категории респондеров и нуждается в агрессивной ИТ. На рис. 2 представлена стратегия ИТ для пациентов после жидкостной реанимации [1].



**Рис. 2.** Контроль волемического статуса у пациентов в критическом состоянии [1, адаптировано]. ЗПТ — заместительная почечная терапия, УФ — ультрафильтрация, ИТ — инфузионная терапия.

**Fig. 2.** Fluid management strategies in acutely ill patients [1, adapted]. RRT — renal replacement therapy, UF — ultrafiltration, IT — infusion therapy.

Эхокардиография [18, 42] также может быть использована для оценки внутрисосудистого объема и реакции на болюсную жидкостную нагрузку. Объемный статус можно оценить, используя размер желудочков сердца, ударный объем и/или сердечный выброс.

Пациентов с истинной гиповолемией можно оценить с помощью пассивного теста с поднятием ног. Такой тест отличается от болюсной нагрузки тем, что не требует введения экзогенной жидкости (т. е. это нагрузка собственным объемом):

- Обе ноги поднимают под углом 45 °С примерно на 1 минуту, что увеличивает венозный возврат (преднагрузку) примерно на 150–300 мл.
- Оцениваются жизненные показатели и/или сердечный выброс (например, увеличение ударного объема на  $\geq 10\%$ ).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ

Внутривенное введение инфузионных растворов следует назначать так же, как и любое другое лекарство.

В качестве руководящих принципов можно использовать правило «4 D»:

1. **Лекарство (Drug):** выберите тип жидкости. Сбалансированные растворы кристаллоидов предпочтительны в большинстве клинических случаев.
2. **Дозирование (Dosage):** выберите количество жидкости и скорость инфузии. Стандартная жидкостная нагрузка при стартовой ИТ должна соответствовать риску перегрузки жидкостью у пациента:
  - взрослые: 100–200 мл в течение 5–10 минут или 250–500 мл в течение 15–20 минут;
  - дети: 5–15 мл/кг в течение 5–10 минут.



При проведении стартовой ИТ необходимо помнить, что только около 50% всех критически больных пациентов имеют положительный ответ на болюсную инфузионную нагрузку (т.е. являются респондерами).

У гемодинамически нестабильных пациентов (гиповолевмический шок) подход к введению жидкости более агрессивный, т.н. «жидкостная реанимация» [1, 41], и подразумевает быстрое введение болюса жидкости (в течение 10–30 минут). Для взрослых рекомендованная дозировка Рингер лактата или другого сбалансированного кристаллоидного раствора составляет 500–1000 мл внутривенно болюсно [1].

Нет единого мнения об идеальном типе и количестве жидкости, используемой при болюсной терапии, однако чаще всего используются сбалансированные кристаллоиды (10–20 мл/кг). Рекомендуется повторять инфузию по мере необходимости в зависимости от ответа. Например, взрослым с сепсисом часто требуется до 30 мл/кг в течение первого часа после появления симптомов шока.

Для детей рекомендованная дозировка составляет 10–20 мл/кг сбалансированного кристаллоидного раствора внутривенно болюсно [14, 43]. Идеальный тип или количество жидкости для реанимации остается неясным. Детям рекомендуется более строгий подход к болюсной терапии по сравнению со взрослыми, исходя из опасений, связанных с перегрузкой жидкостью, особенно при педиатрическом сепсисе.

При клиническом ухудшении необходимо рассмотреть возможность использования вазопрессоров и/или инотропов.

**3. Продолжительность (Duration):** отслеживайте ответ и определяйте минимальную и максимальную продолжительность терапии. Продолжительность ИТ будет определяться изменением клинических признаков. Признаками ответа на волевмическую нагрузку считают:

- увеличение сердечного выброса или ударного объема на  $\geq 10\text{--}15\%$  или изменение вариабельности пульсового давления на  $\geq 12\%$ ;
- повышение систолического артериального давления;
- нормализация частоты сердечных сокращений и частоты дыхания;
- увеличение диуреза  $\geq 0,5$  мл/(кг×час).

Клиническими признаками перегрузки жидкостью считают объективные параметры, например:

- повышение центрального венозного давления на 2 мм рт.ст. без увеличения сердечного выброса;
- плевриты;
- интерстициальные отёки (В-линии при ультразвуковом исследовании лёгких);
- периферические отёки.

**4. Дезэскалация (De-escalation):** уменьшите дозу и, в конечном счёте, прекратите введение жидкости. Дезэскалация ИТ проводится у пациентов, которые находятся в стабильном состоянии (например, отлучены от аппарата искусственной вентиляции лёгких и вазопрессоров) и способны удовлетворить свои потребности в жидкости перорально/энтерально.

Стратегии должны быть адаптированы к пациенту [1, 44]. Если спонтанный диурез недостаточен, можно назначить диуретик с альбумином или без него. Стоит рассмотреть необходимость раннего начала заместительной почечной терапии, если имеются признаки поражения почек со снижением диуреза.

Необходимо тщательное мониторингирование, чтобы предотвратить вред от чрезмерного удаления жидкости, включающий гипотонию и развитие ОПН.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИТ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

### Инфузионная терапия в периоперационном периоде

Цель периоперационной ИТ, параллельно с поддержанием эффективного объёма циркулирующей крови, состоит в том, чтобы избежать как перегрузки жидкостью, так и недостаточной гидратации, сохраняя при этом жидкостный баланс пациентов как можно ближе к нулю.

В настоящее время для плановых хирургических вмешательств предлагается рестриктивный, или ограничительный, подход к ИТ. Одной из первых работ по теме ограничения количества вводимых интраоперационных жидкостей было многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование В. Brandstrup и соавт., которые продемонстрировали, что ограничительный режим ИТ был связан с лучшими результатами после колоректальной хирургии [45]. В большом обзоре Международной академии инфузионной терапии (IFA), опубликованном в 2020 году, М. Malbrain [21] ссылается на когортное исследование, в котором собрали и проанализировали данные из 500 больниц в США по взрослым пациентам, перенесшим операцию на толстой кишке, прямой кишке, тазобедренном или коленном суставе [46]. Это исследование продемонстрировало значительную связь между либеральной тактикой ИТ в день операции и худшими результатами (увеличение общих затрат и продолжительности пребывания у всех пациентов), а также увеличением количества случаев послеоперационного пареза кишечника у пациентов, перенесших колоректальную операцию. В том же обзоре отмечено, что ограничительное использование жидкости (самые низкие 25% по объёму) также было связано с худшими результатами. Аналогичным образом, у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии после серьёзной операции, положительный баланс жидкости был независимым фактором риска смерти [47].

В протоколах Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) часто встречается термин «интраоперационное ограничение жидкости» [48]. Протоколы пропагандируют инфузию

сбалансированного кристаллоида 1–3 мл/(кг×ч) и введение дополнительных болюсов жидкости только для удовлетворения потребностей, оцениваемых либо по измеренным объёмам, соответственно потерям во время операции, либо по оценке периферической перфузии [49].

Рекомендации Федерации анестезиологов России (ФАР) от 2021 года по ИТ периоперационного периода подтверждают преимущества ограничительной (рестриктивной) тактики, однако указывают на необходимость персонализации ИТ и постоянного мониторинга для оценки волемического статуса. Кроме того, рекомендовано проводить пробы на инфузионную нагрузку (пассивное поднятие ног, проба с жидкостной нагрузкой) [20].

В качестве базовых растворов для периоперационной ИТ следует применять сбалансированные кристаллоидные растворы [20].

В целом результаты современных исследований показывают, что у пациентов, которые подвергались крупным хирургическим вмешательствам, ограничение объёма внутривенных инфузий в соответствии со специально разработанным протоколом сокращает продолжительность госпитализации, а также снижает частоту послеоперационных осложнений, таких как сердечно-сосудистые расстройства, парез кишечника, ухудшение заживления операционных ран и нарушение целостности анастомозов [46–49].

Нельзя не отметить ряд работ, в которых были опубликованы результаты исследований, сравнивающих методики «нулевого» жидкостного баланса и целенаправленной терапии. Эффективность обеих методик оказалась одинаковой [46, 50].

## **Инфузионная терапия критических состояний**

Введение жидкости является одним из краеугольных камней лечения гемодинамически нестабильных пациентов и одновременно предметом оживлённых дебатов на протяжении многих лет. Перегрузка жидкостью особенно вероятна в условиях изменения проницаемости капилляров вследствие повреждения гликокаликса из-за системной воспалительной реакции, например, во время сепсиса. Гипергидратация ведёт к нарушению нормального функционирования систем органов: к ухудшению газообмена, функций почек и заживлению ран. Положительный баланс жидкости был связан с худшими результатами в различных группах пациентов отделения интенсивной терапии [48, 49, 51–54]. У пациентов с септическим шоком введение жидкости и положительный баланс независимо ассоциировались с повышенным уровнем смертности [54, 55]. Ограничительная стратегия жидкости, направленная на отрицательный баланс жидкости (PAL-терапия), у пациентов с острым повреждением лёгких была связана с улучшением результатов в ретроспективном исследовании [56].

В то же время недостаточное введение жидкости может привести к ухудшению перфузии тканей и, следовательно, дисфункции и недостаточности органов, особенно на ранней стадии лечения. Необходимо достичь баланса, чтобы каждый пациент получал достаточное, но не избыточное количество жидкости. Важно отметить, что разные пациенты будут иметь разные потребности и исходный волемический статус в зависимости от нескольких факторов, включая возраст, сопутствующие заболевания и текущий диагноз. Кроме того, в обязательном порядке учитываются признаки, указывающие на дегидратацию, такие, как преднагрузка, сердечный выброс, уровень оксигенации и гемоглобина. Потребность в жидкости меняется в течение болезни. Таким образом, больным в критическом состоянии назначать ИТ нужно на индивидуальной основе, регулярно пересматривать показания и адаптировать стратегию лечения к развивающейся клинической стадии. В фазе острой реанимации и спасения введение жидкости является необходимостью, в то время как положительный баланс жидкости также должен учитываться как фактор, негативно влияющий на исход лечения.

В России до сих пор не существует клинических рекомендаций по ИТ критических больных. На рассмотрении Минздрава России сейчас находится проект рекомендаций по сепсису и септическому шоку, предложенный Ассоциацией анестезиологов-реаниматологов. Документ выложен на сайте ассоциации: [association-ar.ru](http://association-ar.ru).

В этом проекте указывается, что в основе современной интенсивной терапии сепсиса лежит персонализированный подход. В связи с этим, рекомендация Surviving Sepsis Campaign от 2021 года о необходимости инфузии в объёме 30 мл/кг в течение 3 часов носит весьма общий характер. Необходима конкретизация подхода с учётом ранней оценки пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, а также возраста и наличия сопутствующих патологий.

Общая современная тенденция в области ИТ — переход к ограничительной тактике с использованием кристаллоидов, в том числе в сочетании с альбумином. Полагают, что при септическом шоке допустимо ограничивать объём инфузии с одновременным ранним стартом введения норадреналина. С современных позиций ограничительная ИТ с контролем гемодинамики превосходит раннюю агрессивную целенаправленную терапию по выживаемости лиц с сепсисом и предотвращению развития осложнений.

При выборе кристаллоидного раствора для реализации инфузионной программы следует ориентироваться на электролитный состав крови пациента. Предпочтение следует отдавать растворам, имеющим солевой состав, близкий к плазме крови здорового человека. Инфузия сбалансированных растворов сопряжена с меньшим риском острого повреждения почек и потребности в заместительной почечной терапии.

По данным мировой литературы, нет ясности о лучшем терапевтическом варианте для деэскалации ИТ. Предложено введение альбумина в комбинации с диуретиками (20% раствор альбумина — для достижения здоровой сывороточной концентрации в 30 г/л; фуросемид — болюсом 60 мг, с последующей непрерывной инфузией 10 мг/ч) и объединение этой стратегии с последующим применением набора РЕЕР-клапанов (Positive End Expiratory Pressure) для противодействия внутрибрюшному давлению [57]. Кроме того, заместительная почечная терапия и агрессивная ультрафильтрация могут быть использованы для достижения отрицательного баланса жидкости у отдельных пациентов [58]. Однако следует помнить, что «чрезмерная деэскалация» имеет свои недостатки и может вызвать неврологическую дисфункцию в отдалённых исходах [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутривенное введение жидкости — неотъемлемая часть анестезиолого-реанимационного обеспечения всех хирургических вмешательств, а также терапии пациентов с критическими состояниями. Основная цель объёмной ИТ — восполнение и поддержание преднагрузки сердца соответственно транспорту кислорода и, в конечном итоге, улучшение микрососудистой перфузии тканей. Все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с использованием комбинации клинических параметров и лабораторных тестов для определения терапевтических конечных точек, а ИТ должна быть соответствующим образом деэскалирована для пациентов в период выздоровления, чтобы избежать перегрузки жидкостью.

Внутривенное введение жидкости следует рассматривать как любое другое фармакологическое воздействие. Среди кристаллоидов сбалансированные растворы более предпочтительны, т.к. ограничивают кислотно-щелочные изменения и хлоридную нагрузку и вероятно, предотвращают почечную дисфункцию. Среди коллоидов альбумин — единственный доступный природный коллоид, который может (по современным данным) оказывать положительный эффект на исходы заболеваний. В последнее десятилетие наблюдается растущий интерес к потенциальному вреду, связанному с перегрузкой жидкостью. В периперационных условиях соответствующее

управление ИТ, которое поддерживает адекватную перфузию органа при одновременном ограничении введения жидкости, должно представлять собой стандарт лечения. Аналогичный подход следует рассматривать и для тяжелобольных пациентов, у которых повышенная эндотелиальная проницаемость делает эту стратегию более актуальной. Активные протоколы деэскалации могут потребоваться на более позднем этапе. Концептуальная модель R.O.S.E. (Реанимация, Оптимизация, Стабилизация, Эвакуация) точно обобщает динамический подход к флюидной терапии, максимизируя преимущества и минимизируя вред.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.Ю. Халикова — формирование концепции, подбор литературных источников, написание текста статьи; Е.Н. Золотова — редактирование текста статьи, подбор литературных источников; З.Д. Штанев — редактирование текста статьи, подбор литературных источников.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). E.Yu. Halikova — concept, selection of literary sources, writing an article; E.N. Zolotova — article editing, selection of literary sources, Z.D. Shtanev — article editing, selection of literary sources.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rewa O., Bagshaw S.M. Principles of Fluid Management // *Crit Care Clin.* 2015. Vol. 31, N 4. P. 785–801. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.012
2. Finfer S., Myburgh J., Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults // *Nat Rev Nephrol.* 2018. Vol. 14, N 9. P. 541–557. doi: 10.1038/s41581-018-0044-0
3. Vincent J-L., Ince C., Bakker J. Clinical review: Circulatory shock — an update: a tribute to Professor Max Harry Weil // *Critical Care.* 2012. Vol 16, N 6. doi: 10.1186/cc11510
4. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid

- therapy // *Br J Anaesth*. 2012. Vol. 108, N 3. P. 384–394. doi: 10.1093/bja/aer444
5. Сокологорский С.В. Гликокаликс — рождение новой клинической парадигмы // *Анестезиология и реаниматология*. 2018. № 4. С. 22–29. doi: 10.17116/anaesthesiology201804122
6. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., et al. The endothelium in sepsis // *Shock*. 2016. Vol. 45, N 3. P. 259–270. doi: 10.1097/shk.0000000000000473
7. Aksu U., Bezemer R., Yavuz B., et al. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation // *Resuscitation*. 2012. Vol. 83, N 6. P. 767–773. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.11.022
8. Van Regenmortel N., Jorens P.G., Malbrain M.L. Fluid management before, during and after elective surgery // *Curr Opin Crit Care*. 2014. Vol. 20, N 4. P. 390–395. doi: 10.1097/MCC.0000000000000113
9. Padhi S., Bullock I., Li L., Stroud M. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Development Group. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance // *BMJ*. 2013. Vol. 347. P. f7624. doi: 10.1136/bmj.f7073
10. Navarro L.H.C., Bloomstone J.A., Auler J.O.C.Jr., et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group // *Perioperative Medicine*. 2015. Vol. 10, N 4. P. 3. doi: 10.1186/s13741-015-0014-z
11. Langer T., Limuti R., Tommasino C., et al. Intravenous fluid therapy for hospitalized and critically ill children: rationale, available drugs and possible side effects // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018. Vol. 50, N 1. P. 49–58. doi: 10.5603/ait.a2017.0058
12. Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Saugel B., et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy // *Ann Intensive Care*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x
13. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369, N 13. P. 1243–1251. doi: 10.1056/NEJMra1208627
14. Van Regenmortel N., De Weerd T., Van Craenenbroeck A.H., et al. Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: a crossover study in fasting adult volunteers // *Br J Anaesth*. 2017. Vol. 118, N 6. P. 892–900. doi: 10.1093/bja/aex118
15. Moritz M.L., Ayus J.C. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 14. P. 1350–1360. doi: 10.1056/nejmra1412877
16. Van Regenmortel N., Verbrugghe W., Roelant E., et al. Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population // *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44, N 4. P. 409–417. doi: 10.1007/s00134-018-5147-3
17. Marik P.E., Linde-Zwirble W.T., Bittner E.A., et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database // *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43, N 5. P. 625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
18. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment // *Ann Intensive Care*. 2012. Vol. 2, Suppl 1. P. S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
19. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory Shock // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369, N 18. P. 1726–1734. doi: 10.1056/nejmra1208943
20. Неймарк М.И., Жуков А.С. Пути совершенствования инфузионной терапии в предоперационном периоде у пациентов с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью // *Анестезиология и реаниматология*. 2022. № 2. С. 54–59. doi: 10.17116/anaesthesiology202202154
21. Malbrain M.L.N.G., Langer T., Annane D., et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA) // *Ann. Intensive Care*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 64. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
22. Cecconi M., Hofer C., Teboul J.L., et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study // *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, N 9. P. 1529–1537. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
23. Bennett V.A., Vidouris A., Cecconi M. Effects of fluids on the macro- and microcirculations // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s13054-018-1993-1
24. Бобовник С.В., Горобец Е.С., Заболотских И.Б., и др. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых. Анестезиология и реаниматология. 2021. № 4. С. 17–33. doi: 10.17116/anaesthesiology20210417
25. Hansen P.B., Jensen B.L., Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization // *Hypertension*. 1998. Vol. 32, N 6. P. 1066–1070. doi: 10.1161/01.hyp.32.6.1066
26. Pfortmueller C.A., Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: current knowledge, a systematic review // *J Crit Care*. 2016. Vol. 35. P. 96–104. doi: 10.1016/j.jcrrc.2016.05.006
27. Langer T., Santini A., Scotti E., et al. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015. Vol. 47, Spec N. P. s78–88. doi: 10.5603/AIT.a2015.0079
28. Langer T., Scotti E., Carlesso E., et al. Electrolyte shifts across the artificial lung in patients on extracorporeal membrane oxygenation: interdependence between partial pressure of carbon dioxide and strong ion difference // *J Crit Care*. 2015. Vol. 30, N 1. P. 2–6. doi: 10.1016/j.jcrrc.2014.09.013
29. Morgan T.J., Venkatesh B., Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid–base change during in vitro hemodilution // *Crit Care Med*. 2002. Vol. 30, N 1. P. 157–160. doi: 10.1097/00003246-200201000-00022
30. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Бутранова О.И. Инфузионные растворы: взгляд клинического фармаколога // *Анестезиология и реаниматология*. 2021. № 6. С. 100–106. doi: 10.17116/anaesthesiology2021061100
31. Kuca T., Butler M.B., Erdogan M., Green R.S. A comparison of balanced and unbalanced crystalloid solutions in surgery patient outcomes // *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017. Vol. 36, N 6. P. 371–376. doi: 10.1016/j.accpm.2016.10.001
32. Koeppen B.M., Stanton B.A. Physiology of Body Fluids, Editor(s): Renal Physiology (5th Edition), Mosby, 2013.
33. Zazzeron L., Gattinoni L., Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically



- ill patients // *Curr Opin Crit Care*. 2016. Vol. 22, N 5, P. 428–36. doi: 10.1097/MCC.0000000000000341
34. Caironi P., Tognoni G., Masson S., et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 15. P. 1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727
35. Investigators S.S., Finfer S., McEvoy S., et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis // *Intensive Care Med*. 2011. Vol. 37, N 1. P. 86–96. doi: 10.1007/s00134-010-2039-6
36. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J., et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. N 8. P. CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
37. Frenette A.J., Bouchard J., Bernier P., et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 6. P. 602. doi: 10.1186/s13054-014-0602-1
38. Guidet B., Ghout I., Ropers J., Aegerter P. Economic model of albumin infusion in septic shock: The EMAISS study // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020. Vol. 64, N 6. doi: 10.1111/aas.13559
39. O'Malley C.M.N., Frumento R.J., Hardy M.A., et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Lactated Ringer's Solution and 0.9% NaCl During Renal Transplantation // *Anesth Analg*. 2005. Vol. 100, N 5. P. 1518–1524. doi: 10.1213/01.ane.0000150939.28904.81
40. Khajavi M.R., Etezadi F., Moharari R.S., et al. Effects of Normal Saline vs. Lactated Ringer's during Renal Transplantation // *Ren Fail*. 2008. Vol. 30, N 5. P. 535–539. doi: 10.1080/08860220802064770
41. Raiman M., Mitchell C.G., Biccard B.M., Rodseth R.N. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Anaesthesiol*. 2016. Vol. 33, N 1. P. 42–48. doi: 10.1097/EJA.0000000000000328
42. Uz Z., Ince C., Guerci P., et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients // *Perioperat Med (Lond)*. 2018. Vol. 9, N 7. P. 18. doi: 10.1186/s13741-018-0091-x
43. Jaber S., Paugam C., Futier E., et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2018. Vol. 392, N 10141. P. 31–40. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31080-8
44. Бабаянц А.В., Игнатенко О.В., Зинина Е.П., Каледина И.В. Современные взгляды на инфузию кристаллоидов в интенсивной терапии // *Анестезиология и реаниматология*. 2021. № 5. С. 49–53. doi: 10.17116/anaesthesiology202105149
45. Jung B., Rimmel T., Le Goff C., et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. a prospective, multiple-center study // *Crit Care*. 2011. Vol. 15, N 5. P. R238. doi: 10.1186/cc10487
46. Brandstrup B., Tonnesen H., Beier-Holgersen R., et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial // *Ann Surg*. 2003. Vol. 238, N 5. P. 641–648. doi: 10.1097/01.sla.0000094387.50865.23
47. Thacker J.K., Mountford W.K., Ernst F.R., et al. Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations // *Ann Surg*. 2016. Vol. 263, N 3. P. 502–510. doi: 10.1097/SLA.0000000000001402
48. Silva J.M. Jr., de Oliveira A.M., Nogueira F.A., et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study // *Crit Care*. 2013. Vol. 17, N 6. P. R288. doi: 10.1186/cc13151
49. Pearse R.M., Harrison D.A., MacDonald N., et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review // *JAMA*. 2014. Vol. 311, N 21. P. 2181–2190. doi: 10.1001/jama.2014.5305
50. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M., et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations: 2018 // *World J Surg*. 2019. Vol. 43, N 3. P. 659–695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y
51. Phan T.D., Uda Y., Peyton P.J., et al. Effect of fluid strategy on stroke volume, cardiac output, and fluid responsiveness in adult patients undergoing major abdominal surgery: a sub-study of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery (RELIEF) trial // *Br J Anaesth*. 2021. Vol. 126, N 4. P. 818–825. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.011
52. Acheampong A., Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis // *Crit Care*. 2015. Vol. 19, N 1. P. 251. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1
53. De Oliveira F.S., Freitas F.G., Ferreira E.M., et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock // *J Crit Care*. 2015. Vol. 30, N 1. P. 97–101. doi: 10.1016/j.jccr.2014.09.002
54. Silva J.M.Jr., de Oliveira A.M., Nogueira F.A., et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study // *Crit Care*. 2013. Vol. 17, N 6. P. R288. doi: 10.1186/cc13151
55. Marik P.E., Linde-Zwirble W.T., Bittner E.A., et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database // *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43, N 5. P. 625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
56. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance // *Ann Intensive Care*. 2012. Vol. 5, N 2 Suppl 1. P. S1. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1
57. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment // *Ann Intensive Care*. 2012. Vol. 5, N 2 Suppl. 1. P. S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
58. Dabrowski W., Kotlinska-Hasiec E., Schneditz D., et al. Continuous veno-venous hemofiltration to adjust fluid volume excess in septic shock patients reduces intra-abdominal pressure // *Clin Nephrol*. 2014. Vol. 82, N 1. P. 41–50. doi: 10.5414/CN108015



## REFERENCES

1. Rewa O, Bagshaw SM. Principles of Fluid Management. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):785–801. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.012
2. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(9):541–557. doi: 10.1038/s41581-018-0044-0
3. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock — an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012;16(6):239. doi: 10.1186/cc11510
4. 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(3):384–394. doi: 10.1093/bja/aer515
5. Sokolgoriskiy SV. Glycocalyx — birth of a new clinical paradigm. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(4):22–29. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology201804122
6. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):259–270. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473
7. Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, et al. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation*. 2012;83(6):767–773. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.11.022
8. Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):390–395. doi: 10.1097/MCC.0000000000000113
9. Padhi S, Bullock I, Li L, et al. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f7073. doi: 10.1136/bmj.f7073
10. Navarro LH, Bloomstone JA, Auler JO Jr, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioperative Medicine*. 2015;10(4):3. doi: 10.1186/s13741-015-0014-z
11. Langer T, Limuti R, Tommasino C, et al. Intravenous fluid therapy for hospitalized and critically ill children: rationale, available drugs and possible side effects. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(1):49–58. doi: 10.5603/AIT.a2017.0058
12. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x
13. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1243–1251. doi: 10.1056/NEJMra1208627
14. Van Regenmortel N, De Weerd T, Van Craenenbroeck AH, et al. Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: a crossover study in fasting adult volunteers. *Br J Anaesth*. 2017;118(6):892–900. doi: 10.1093/bja/aex118
15. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1350–1360. doi: 10.1056/NEJMra1412877
16. Van Regenmortel N, Verbrugge W, Roelant E, et al. Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):409–417. doi: 10.1007/s00134-018-5147-3
17. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
18. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl 1):S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
19. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726–1734. doi: 10.1056/NEJMra1208943
20. Neymark MI, Zhukov AS. Improvement of preoperative infusion therapy in patients with acute large bowel obstruction. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2022;(2):54–59. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202202154
21. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):64. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
22. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1529–1537. doi: 10.1007/s00134-015-3850-x
23. Bennett VA, Vidouris A, Cecconi M. Effects of Fluids on the Macro- and Microcirculations. *Crit Care*. 2018;22(1):74. doi: 10.1186/s13054-018-1993-1
24. Bobovnik SV, Gorobets ES, Zabolotskikh IB, et al. Perioperative fluid therapy in adults. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(4):17–33. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology20210417
25. Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension*. 1998;32(6):1066–1070. doi: 10.1161/01.hyp.32.6.1066
26. Pfortmueller CA, Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: Current knowledge, a systematic review. *J Crit Care*. 2016;35:96–104. doi: 10.1016/j.jccr.2016.05.006
27. Langer T, Santini A, Scotti E, et al. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47 Spec No:s78–88. doi: 10.5603/AIT.a2015.0079
28. Langer T, Scotti E, Carlesso E, et al. Electrolyte shifts across the artificial lung in patients on extracorporeal membrane oxygenation: interdependence between partial pressure of carbon dioxide and strong ion difference. *J Crit Care*. 2015;30(1):2–6. doi: 10.1016/j.jccr.2014.09.013
29. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med*. 2002;30(1):157–160. doi: 10.1097/00003246-200201000-00022
30. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatulochina KE, Butranova OI. Infusion fluids: a clinical pharmacologist's view. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(6):100–106. (In Russ) doi: 10.17116/anaesthesiology2021061100

31. Kuca T, Butler MB, Erdogan M, Green RS. A comparison of balanced and unbalanced crystalloid solutions in surgery patient outcomes. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(6):371–376. doi: 10.1016/j.accpm.2016.10.001
32. Koeppen BM, Stanton BA. Physiology of Body Fluids, Editor(s): Renal Physiology (5th Edition), Mosby, 2013.
33. Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(5):428–436. doi: 10.1097/MCC.0000000000000341
34. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727
35. SAFE Study Investigators; Finfer S, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):86–96. doi: 10.1007/s00134-010-2039-6
36. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
37. Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):602. doi: 10.1186/s13054-014-0602-1
38. Guidet B, Ghout I, Ropers J, Aegerter P. Economic model of albumin infusion in septic shock: The EMAISS study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(6):781–788. doi: 10.1111/aas.13559
39. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005;100(5):1518–1524. doi: 10.1213/01.ANE.0000150939.28904.81
40. Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, et al. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail*. 2008;30(5):535–539. doi: 10.1080/08860220802064770
41. Raiman M, Mitchell CG, Biccard BM, Rodseth RN. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(1):42–48. doi: 10.1097/EJA.0000000000000328
42. Uz Z, Ince C, Guerci P, et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. *Perioper Med (Lond)*. 2018;7:18. doi: 10.1186/s13741-018-0091-x
43. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10141):31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8
44. Babayants AV, Ignatenko OV, Zinina EP, Kaledina IV. Modern views on infusion of crystalloids in intensive care. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(5):49–53. (In Russ) doi: 10.17116/anaesthesiology202105149
45. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care*. 2011;15(5):R238. doi: 10.1186/cc10487
46. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):641–648. doi: 10.1097/01.sla.0000094387.50865.23
47. Thacker JK, Mountford WK, Ernst FR, et al. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Ann Surg*. 2016;263(3):502–510. doi: 10.1097/SLA.0000000000001402
48. Silva JM Jr, de Oliveira AM, Nogueira FA, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(6):R288. doi: 10.1186/cc13151
49. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311(21):2181–2190. doi: 10.1001/jama.2014.5305
50. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659–695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y
51. Phan TD, Uda Y, Peyton PJ, et al. Effect of fluid strategy on stroke volume, cardiac output, and fluid responsiveness in adult patients undergoing major abdominal surgery: a sub-study of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery (RELIEF) trial. *Br J Anaesth*. 2021;126(4):818–825. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.011
52. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19(1):251. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1
53. De Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30(1):97–101. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.09.002
54. Silva JM Jr, de Oliveira AM, Nogueira FA, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(6):R288. doi: 10.1186/cc13151
55. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
56. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl. 1):S1. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1
57. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl. 1):S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
58. Dabrowski W, Kotlinska-Hasiec E, Schneditz D, et al. Continuous veno-venous hemofiltration to adjust fluid volume excess in septic shock patients reduces intra-abdominal pressure. *Clin Nephrol*. 2014;82(1):41–50. doi: 10.5414/CN108015

## ОБ АВТОРАХ

\* **Халикова Елена Юрьевна**, к.м.н., доцент;  
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая,  
д. 8, стр. 2;  
ORCID: 0000-0001-8661-9418;  
eLibrary SPIN: 5037-0314;  
e-mail: khalikovaeu@mail.ru

**Золотова Елизавета Николаевна**, к.м.н.;  
ORCID: 0000-0002-1608-6131;  
e-mail: lz.zolotova@gmail.com

**Штанев Захар Денисович**;  
ORCID: 0000-0002-9837-5550;  
e-mail: shtanev\_zahar@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Elena Yu. Halikova**, MD, Cand. Sci (Med), Assistant Professor;  
address: 8/2 Trubetskaya st., 119991 Moscow,  
Russian Federation;  
ORCID: 0000-0001-8661-9418;  
eLibrary SPIN: 5037-0314;  
e-mail: khalikovaeu@mail.ru

**Elizaveta N. Zolotova**, MD, Cand. Sci (Med);  
ORCID: 0000-0002-1608-6131;  
e-mail: lz.zolotova@gmail.com

**Zahar D. Shtanev**;  
ORCID: 0000-0002-9837-5550;  
e-mail: shtanev\_zahar@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author