

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 30.09.2013. • Poprawiono/Corrected: 31.10.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 10.11.2013

© Akademia Medycyny

### Podstawy utrzymania normowolemii w okresie okołoperacyjnym

### *Essentials of perioperative normovolaemia maintenance*

**Jacek Wadełek**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital SOLEC, Warszawa



### Streszczenie

W praktyce klinicznej w celu oceny bilansu płynowego pacjenta chirurgicznego używa się łącznej oceny ilości płynów traconych i zmiany parametrów fizjologicznych organizmu. Zlecenie przetoczenia płynów dożylnych obejmuje również częste monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi, tętna, pH krwi, diurezy, bilansu płynowego, pomiaru masy ciała. Właściwa płynoterapia dożylna zależy od zrozumienia fizjologii i patofizjologii bilansu płynowego w zdrowiu i chorobie. Przemieszczenie płynu pomiędzy kompartmentami organizmu i znikanie płynu wewnątrznaczyniowego pozanaczyniowo do przestrzeni śródmiąższowej powoduje to, że terapia płynowa oparta jedynie na uzupełnianiu płynów traconych jest nieadekwatna. Artykuł omawia podstawy normowolemii w okresie okołoperacyjnym, uwzględniając cele płynoterapii okołoperacyjnej, przedziały płynowe organizmu, szacowanie przedziałów płynowych, kontrolę objętości krwi krążącej, dynamikę mikrokrążenia, wpływ śródbłonkowego glikokaliksu i akwaporyn. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 409-415.*

*Słowa kluczowe: leczenie operacyjne, normowolemia, przedziały płynowe organizmu, kontrola objętości krwi krążącej, glikokaliks śródbłonkowy, akwaporyny*

### Abstract

In clinical practice a combination of measured lost volume and physiological parameters changes are used for the assessment of the fluid status in the surgical patient. The principles of intravenous fluid prescribing includes frequent monitoring of blood pressure, heart rate, blood pH, urinary output, fluid balance, and body weight measurements. Appropriate intravenous fluid therapy depends on an understanding of the underlying physiology and pathophysiology of fluid balance in health and disease. Movement of fluids between body compartments, with a disappearance of intravascular volume into an interstitial compartment, would make the replacement of only measured losses inadequate. This paper discusses essentials of perioperative normovolaemia maintenance considering perioperative fluid therapy goals, body fluid compartments, an estimation of body fluid compartments, control of circulating blood volume, dynamic of microcirculation, influence of endothelial glycocalyx and aquaporins. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 409-415.*

*Keywords: surgery, normovolemia, body fluid compartments, circulating blood volume control, endothelial glycocalyx, aquaporins*

## Wprowadzenie

Płynoterapia stanowi rutynową część okołooperacyjnego postępowania anestezjologicznego i chirurgicznego wpływającego na końcowe wyniki leczenia [1]. Celem płynoterapii okołooperacyjnej jest przywrócenie i utrzymanie prawidłowej objętości krwi krążącej zapewniającej odpowiedni przepływ tkankowy oraz uniknięcie podaży nadmiernej ilości płynów. Tradycyjnie, płynoterapia wiązała się z wlewem dożylnym dużej objętości krystaloidów, co często skutkowało zwiększeniem pooperacyjnej masy ciała [2]. Postępowanie takie było oparte na założeniu, że pacjenci byli hipowolemiczni z powodu przedoperacyjnego głodzenia i przygotowania jelit do operacji. Uważano również, że operacja powoduje zmniejszenie przestrzeni pozakomórkowej, co upoważniało do jej powiększenia [3]. Współcześnie zmieniły się zasady głodzenia i przygotowania pacjenta do operacji, w związku z czym porzucono zasadę konieczności uzupełniania płynów związanego z powiększaniem śródmiąższowej przestrzeni płynowej. Częściej również są podawane leki obkurczające naczynia zamiast dożylnie płynów w celu przeciwdziałania hipotensji w wyniku znieczulenia ogólnego czy regionalnego. Liczne randomizowane badania kliniczne oceniały skuteczność różnych protokołów płynoterapii, wiele z nich stara się o osiągnięcie albo zerowego bilansu płynowego albo zbliżonego do maksymalnej objętości wyrzutowej przy zastosowaniu monitorowania z urządzeń inwazyjnych i mniej inwazyjnych [4].

## Przedziały płynowe organizmu

Ilość wody znajdującą się w organizmie, czyli całkowitą wodę organizmu (total body water - TBW), można ocenić pośrednio za pomocą każdej metody zdolnej do pomiaru tkanki tłuszczowej i tkanki beztłuszczowej np. hydrodensytometria, radiologiczna absorbcjometria podwójną energią oraz oznaczeniem całkowitej zawartości potasu w organizmie. Ilość tkanki tłuszczowej wpływa na TBW, większa ilość tkanki tłuszczowej powoduje zmniejszenie zawartości wody [5]. Anatomicznie dystrybucja przestrzeni płynowych określają przedziały płynowe. TBW stanowi około 60% masy ciała, co odpowiada około 42 l wody u dorosłego o normalnych rozmiarach ciała. Objętość tą można podzielić na przestrzeń płynu wewnątrzkomórkową (an intracellular fluid volume - ICF), która odpowiada około 28 l i przestrzeń płynu zewnątrzkomórkową (an extra-

cellular fluid volume - ECV), która odpowiada około 14 l. ECV składa się z osocza krwi (plasma volume - PV) w objętości 3 l i przestrzeni płynu śródmiąższowego (interstitial fluid space - ISF) w objętości 11 l. Objętość krwi krążącej w ilości 5 l (blood volume - BV) składa się z objętości osocza i elementów morfotycznych krwi (blood cells) w ilości około 2 l. Masa komórkowa czerwonych krwinek wyrażana jest zwykle jako procent całkowitej objętości krwi krążącej i podawana jako hematokryt. Osmolalność ECV wynosi 290 mosol/kg. Płyny ECV i ICF zasadniczo różnią się stężeniem jonów sodowych i potasowych. Wysokie stężenie jonów sodowych (142 mmol/l) i niskie stężenie jonów potasowych (4,3 mmol/l) w płynie ECV odpowiada za utrzymanie ECV, natomiast wysokie stężenie jonów potasowych (139 mmol/l) i niskie stężenie jonów sodowych (12 mmol/l) w płynie ICF jest konieczne dla utrzymania potencjału elektrycznego poprzez błonę komórkową. Śródbłonek naczyń włosowatych jest łatwo przepuszczalny dla elektrolitów. Toteż dla utrzymania wewnątrznaczyniowego ciśnienia koloidoosmotycznego w wysokości 25 mmHg (colloid oncotic pressure - COP) we wnętrzu naczyń konieczne jest zachowanie onkotycznie czynnych cząsteczek wspólnie z nieuszkodzonym śródbłonkiem naczyń. Ponieważ ciśnienie koloidoosmotyczne płynu śródmiąższowego wynosi około 5 mmHg, objętość płynu wewnątrznaczyniowego pozostaje nienaruszona.

## Szacowanie przedziałów płynowych organizmu

TBW można oszacować przy użyciu wody znakowanej deuterem lub trytem. ECV można oszacować używając izotopów bromu ( $^{82}\text{Br}$ ) lub siarki ( $^{35}\text{SO}_4^{2-}$ ), a ICF otrzymuje się z różnicy pomiędzy TBW i ECV. PV można oszacować używając albo znakowaną izotopem albuminę albo różnych barwników. Masę krwinek czerwonych można oszacować używając znakowanych izotopem chromu krwinek czerwonych ( $^{51}\text{Cr}$ ). Razem objętość osocza i elementy morfotyczne krwi stanowią całkowitą objętość krwi krążącej. ISF uzyskuje się odejmując objętość krwi krążącej od ECV. Oznaczenia te są statyczne i mało przydatne w praktyce klinicznej.

## Objętość osocza

PV można oszacować używając znakowanej radioaktywnym izotopem jodu ( $^{125}\text{I}$ ) albuminy (radio-iodi-

nated serum albumin-RISA). Wadą tej metody oprócz wysokiego poziomu napromienienia jest to, że albumina przedostaje się poza łożysko włosniczkowe do płynu śródmiąższowego, co powoduje przeszacowanie objętości jej dystrybucji. Współczynniki rozrzutu wynoszą 3-4%. Innymi powszechnie używanymi sposobami pomiaru PV są zastosowanie barwnika Evansa, barwnik ten łączy się z albuminą, zastosowanie zieleni indocyjaninowej, barwnika łączącego się z globuliną [6-7]. Główną zaletą użycia barwników jest to, że nie są one radioaktywne i są równie precyzyjne co znakowanie radioaktywnym jodem, nie są one jednak pozbawione wad.

### Objętość krwi krążącej

BV jest określana jako całkowita objętość krwi znajdująca się w organizmie i obejmuje również krew zmagazynowaną w śledzionie, wątrobie i szpiku kostnym. 70-80% całkowitej objętości krwi krążącej znajduje się w krążeniu żylnym i w narządach trzewnych. W 1854 roku Welcker skrwawiał zwierzęta doświadczalne, wypłukiwał krew z naczyń i oznaczał stężenie hemoglobiny z w ten sposób uzyskanej krwi. Z wyników swojej pracy wyciągnął wniosek, że krew stanowi 1/13 całkowitej masy ciała ssaków. Wiele podręczników podaje, że BV wynosi 75 ml/kg u dorosłych mężczyzn i 65 ml/kg u dorosłych kobiet, co stanowi 7-8% masy ciała, oraz że BV jest trochę większa u młodych osobników. Jednak wyliczenia oparte jedynie na masie ciała mogą być błędne. Dlatego Nadler dołączył wzrost do wyliczeń często używanych obecnie. Szacowanie BV w oparciu o powierzchnię ciała może być bardziej dokładne, ponieważ metoda ta kompensuje różnice w otyłości, w związku z tym grupa międzynarodowa do spraw standaryzacji w hematologii (International Council for Standardization in Haematology) rekomenduje ten sposób obliczania BV [8]. Objętość krwi krążącej ulega ciągłym zmianom zarówno pomiędzy poszczególnymi osobnikami, jak i u danego osobnika. Na różnice w objętości krwi krążącej wpływają: płeć, masa ciała, zużycie tlenu [9] oraz znieczulenie ogólne [10]. Podczas krwawienia dochodzi do utraty zarówno elementów morfotycznych krwi, jak i osocza. Powoduje to uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych, które w fazie początkowej kompensacji uczynniają zwieracze naczyń przedwłosowanych i zawłosowatych, co skutkuje stanem wypełnienia przezwłosniczkowego, dochodzi wówczas do transportu płynu i białka z przestrzeni śródmiąższowej do przestrzeni wewnątrznaczyniowej.

Komórki są odporne na działanie insuliny, co powoduje hiperglikemię. Wytwarza się gradient osmotyczny i przemieszczania wody przez błonę komórkową, aby utrzymać BV, a albuminy są transportowane z przestrzeni śródmiąższowej do wewnątrznaczyniowej kanałami limfatycznymi [11]. Jacob i wsp. wykazali, że BV zmienia się nieznacznie podczas głodzenia [12]. Wcześniejsze prace badawcze dotyczące zmian przestrzeni płynowych podczas torakochirurgii wykazały, że pooperacyjnie dochodzi do zmniejszenia BV o 6-19% w porównaniu do wartości przedoperacyjnych. Wyniki badań w chirurgii przewodu pokarmowego są niejednoznaczne. Shires i wsp. wykazali, że w okresie pooperacyjnym dochodzi do zmniejszenia BV w stosunku do objętości z przed operacji, ale w tym badaniu tracona objętość krwi nie była uzupełniana. Ariel wykazała, że przedoperacyjna BV była wyższa niż BV w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, ale powróciła do poziomu z przed operacji rankiem następnego dnia. W chirurgii przewodu pokarmowego i chirurgii ortopedycznej, BV nie zmienia się znacząco w stosunku do wartości z przed operacji [13]. We wszystkich wymienionych powyżej badaniach pacjentów poddanych torakochirurgii, chirurgii przewodu pokarmowego i chirurgii ortopedycznej użyto <sup>51</sup>Cr do pomiaru objętości erytrocytów i albuminy znakowanej radioaktywnym jodem <sup>131</sup>I albo <sup>125</sup>I do pomiaru objętości osocza. Rehm i wsp. używając barwnikowej metody pomiaru wykazali, że PV nie zmieniła się pomimo przetaczania krystaloidów w nadmiarze oraz potwierdzili, że u pacjentek poddanych chirurgii z powodu nowotworu jajnika albumina opuszcza układ krążenia w inny sposób niż z powodu bezpośredniej utraty krwi.

### Hormonalna kontrola objętości krwi krążącej

BV i objętości innych przestrzeni płynowych są również kontrolowane przez hormony, takie jak hormon antydiuretyczny (antidiuretic hormone - ADH), aminy katecholowe, układ renina-angiotensyna-aldosteron (the renin-angiotensin-aldosterone system - RAAS), peptydy natriuretyczne (natriuretic peptides - ANP), erytropoetyna oraz czynniki neurohormonalne działające miejscowo. Hormony te są wydzielane w odpowiedzi na stymulację sensorów zlokalizowanych w nerkach i innych miejscach, takich jak przedsionki i komory serca. Rozdział wody pomiędzy przestrzenie wewnątrznaczyniową i pozanaczyniową jest regulowana zmodyfikowanymi

siłami Starlinga w połączeniu ze zmianami ciągliwości śródbłonkowego glikokaliksu [14]. Dochodzi również do aktywacji rdzenia nadnerczy i wzgórzowego jądra okołokomorowego z powodu wzmożonej stymulacji stresowej [15]. Rdzeń nadnerczy uwalnia aminy katecholowe i pobudza współczulny układ nerwowy, a jądro okołokomorowe wzgórz zwiększa wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu. Sygnały te stymulują przednią część przysadki do wydzielania hormonu antydiuretycznego, który jest najsilniejszym hormonem odpowiedzialnym za homeostazę płynową organizmu. Katecholamny wpływają na serce i naczynia obwodowe. Iijima i wsp. opisali dziecko z guzem chromochłonnym, u którego nastąpił wzrost BV powyżej 1,2 l w stosunku do wartości 2,3 l z przed resekcji guza [16]. Takie zmiany BV potwierdzono u pacjentów z guzem chromochłonnym po zastosowaniu leków blokujących naczyniowe receptory alfa. Norepinefryna jest silnym agonistą receptora alfa i jest używana w podtrzymaniu ciśnienia tętniczego krwi w stanach niedociśnienia i wstrząsu septycznego. Wpływ norepinefryny na BV nie jest jednoznaczny. Shibuya i wsp. używając metody znakowania chromem radioaktywnym <sup>51</sup>Cr erytrocytów badali wpływ wlewu norepinefryny podczas drobnych zabiegów chirurgicznych. W badaniu tym ciśnienie tętnicze krwi wzrosło o 30% i PV zmniejszyło się o 12% [17]. Rector i wsp. wykazali, że wysoki poziom norepinefryny koreluje ze zwiększoną BV w pacjentów z marskością wątroby i płynem puchlinowym [18]. ANP jest wydzielany głównie przez miocyty komór serca w odpowiedzi na napięcie ścian komór serca, które jest wywołane obciążeniem objętościowym i wzrostem ciśnienia w sercu, wydzielanie ANP jest pobudzane szybkim wlewem płynu w bolusie. W niektórych badaniach nie udało się wykazać zależności pomiędzy BV i ANP [19], inne wykazały, że wydzielanie ANP zmniejsza BV prawdopodobnie przez efekt diuretyczny [20]. Zainteresowanie wzbudza fakt uszkodzenia glikokaliksu przez ANP, co ułatwia przemieszczanie płynu z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do płynu śródmiąższowego. Vane i wsp. wykazali, że izoproterenol, niespecyficzny agonista receptora beta i dopamina, agonista receptora beta i receptora dopaminowego zwiększają PV, podczas gdy fenyfryna, czysty agonista receptora alfa, zmniejsza PV [21-22]. Kinsky i wsp. wykazali, że esmolol, antagonist receptoru beta, zmniejsza PV i zwiększa objętość płynu pozanaczyniowego [23]. Fenyfryna, jest często używana okołooperacyjnie w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi w okresie

okołooperacyjnym, ale zmniejsza całkowitą pojemność minutową serca, zwiększa napięcie ścian serca, zwiększa zapotrzebowanie tlenowe miokardium, i powinna być zarezerwowana do wybranych zastosowań, takich jak przerostowe zwężenie subaortalne, tetralogia Fallota oraz ciąża, gdzie wywołuje mniejszą kwasicę u płodu w porównaniu z efedryną [24].

## Dynamika naczyń włosowatych

Naczynia włosowate, to kapilary o średnicy 5-10 µm, które odpowiadają za wymianę gazów i substancji pomiędzy krwią, a tkankami. Ich łączna długość wynosi około 100 000 km. Wyróżniamy następujące typy naczyń włosowatych: 1. - Kapilary o ścianie ciągłej, 2. - Kapilary o ścianie okienkowej i 3. - Kapilary o ścianie nieciągłej (zatokowe). Kapilary o ścianie ciągłej charakteryzuje: ciągła wyściółka śródbłonkowa, ciągła blaszka podstawna, obecne perycyty, selektywna przepuszczalność i powszechne występowanie. Kapilary o ścianie okienkowej charakteryzuje: śródbłonek z otworkami o średnicy 70 nm (okienka), okienka przesłonięte białkowymi przeponkami, ciągła blaszka podstawna, obecne perycyty, ułatwiona przepuszczalność. Kapilary o ścianie okienkowej występują w jelitach, nerkach i gruczołach dokrewnych. Kapilary o ścianie nieciągłej (naczynia zatokowe) charakteryzują się: dużymi otworami w śródbłonku lub szerokimi szczelinami międzykomórkowymi, blaszką podstawną nieciągłą lub nieobecną, brakiem perycytów, swobodnym transportem substancji i ułatwioną migracją komórek. Kapilary o ścianie nieciągłej (naczynia zatokowe) występują w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Istnieją dwie ważne bariery w dystrybucji płynu wewnątrznaczyniowego. Po pierwsze, błona komórkowa, która utrzymuje stałe środowisko wewnątrzkomórkowe. Po drugie, istnieje śródbłonkowa bariera naczyniowa pomiędzy przestrzeniami wewnątrznaczyniową i pozanaczyniową pozakomórkową. Przemieszczanie płynu przez błonę komórkową odbywa się głównie na zasadzie osmozy, a zasady przemieszczania płynu przez śródbłonek naczyniowy naczyń włosowatych opisał Starling w 1896 roku. [25]. Opisane siły powodują przechodzenie płynu z powodu ciśnienia hydrostatycznego w tętniczej części naczynia włosowatego na zewnątrz naczynia oraz powrót płynu do naczynia po żyłnej stronie mikrokrążenia. Spowodowane jest to ciśnieniem koloidoosmotycznym we wnętrzu naczynia utrzymywanym przez białka osocza. Ciśnienie

koloidoonkotyczne osocza i hydrostatyczne wewnątrz naczynia są przeciwważone przez słabsze ciśnienia hydrostatyczne i koloidoonkotyczne płynu śródmiąższowego. Ściana naczyniowa jest przepuszczalna dla wody i małych cząsteczek, ale nieprzepuszczalna dla białek oraz innych dużych cząsteczek. Jeśli poda się roztwór izotoniczny, nie ma wymiany płynowej przez błonę komórkową, a płyn pozostanie w przestrzeni pozakomórkowej. W normalnych warunkach z nienaruszoną barierą naczyniową dochodzi do przepływu płynu przez barierę naczyniową, a powrót do łożyska naczyniowego odbywa się przez naczynia limfatyczne.

### Glikokaliks śródbłonkowy

Klasyczne prawo Starlinga określa mechanizm przechodzenia płynu przez śródbłonek włośniczek i w warunkach zdrowia determinuje powolny stały przepływ płynu z przestrzeni włośniczkowej wewnątrz naczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej, który następnie naczyniami limfatycznymi drenowany jest do krążenia systemowego. Zgodnie z prawem Starlinga dla wiązania wody wewnątrz naczyń istotne znaczenie ma gradient ciśnienia koloidoonkotycznego pomiędzy wewnątrz naczyniową i pozanaczyniową przestrzenią.

Klasyczne równanie Starlinga przedstawia się następująco:

$$J_v = K_f[(P_c - P_i) - \delta(\Pi_c - \Pi_i)]$$

$P_i$  – ciśnienie hydrostatyczne przestrzeni pozanaczyniowej pozakomórkowej;

$\Pi_i$  – ciśnienie koloidoonkotyczne przestrzeni pozanaczyniowej pozakomórkowej;

$P_c$  – ciśnienie hydrostatyczne przestrzeni wewnątrz naczyniowej;

$\Pi_c$  – ciśnienie koloidoonkotyczne przestrzeni wewnątrz naczyniowej;

$K_f$  – współczynnik filtracji;

$\delta$  – współczynnik odbicia.

Znacznie później wykazano jednak, że prawidłowy naczyniowy śródbłonek jest wysłany zbudowanym z proteoglikanów i glikoprotein glikokaliksem śródbłonkowym (the endothelial glycocalyx - EG). EG - łącząc się z białkami osocza - tworzy powierzchnię śródbłonka (the endothelial surface layer - ESL), która posiada wysokie wewnętrzne ciśnienie koloidoonkotyczne. Zmniejszony przepływ przez EG posiada zmniejszoną zawartość białek, co powoduje, że ciśnienie koloidoonkotyczne poniżej tej warstwy jest niskie. EG tworzy barierę, która wiążąc białka

zapobiega przemieszczeniu erytrocytów w jej pobliżu. Jest to warstwa, w której zamiera przepływ, gdzie dominuje bogatobiałkowy płyn niepodlegający krążeniu. Dlatego objętość wewnątrz naczyniowa składa się z krążących elementów morfotycznych krwi, krążącej objętości osocza oraz niepodlegającej krążeniu części przyściennej objętości osocza. Funkcja EG wydaje się polegać na tym, aby utrzymywać efektywne ciśnienie koloidoonkotyczne zbliżone do 70% ciśnienia koloidoonkotycznego w świetle naczynia, równocześnie utrzymując stężenie koloidu poza śródbłonkiem równe stężeniu koloidowemu wewnątrz naczynia włosowatego [26]. Glikokaliks śródbłonkowy identyfikuje się jako drugi, obok komórek śródbłonka, komponent przeciwdziałający przesunięciom pozanaczyniowym płynu. Obecnie potwierdzono, że glikokaliks śródbłonkowy działa jak pierwotny molekularny filtr i generuje efektywny koloidoonkotyczny gradient w bardzo małej przestrzeni. Transkapilarny przepływ nie zależy więc od globalnej różnicy pomiędzy ciśnieniem hydrostatycznym i koloidoonkotycznym między krwią a tkankami. Uzależniony jest raczej od hydrostatycznego i koloidoonkotycznego ciśnienia pomiędzy krwią i bardzo małą przestrzenią położoną bezpośrednio pod glikokaliksem śródbłonkowym, ale nadal znajdującą się wewnątrz światła naczyń. W przeciwieństwie do klasycznego prawa Starlinga, transkapilarne przesunięcie płynu może być ograniczane gradientem ciśnienia koloidoonkotycznego w glikokaliksie śródbłonkowym, strukturze, której Starling nie znał. Te doniesienia stały się podstawą modyfikacji prawa Starlinga. Nieszkodzony glikokaliks śródbłonkowy jest warunkiem funkcjonowania naczyniowej bariery.

Poprawione równanie Starlinga przedstawia się następująco:

$$J_v = K_f[(P_c - P_i) - \delta(\Pi_{esl} - \Pi_b)]$$

$P_i$  – ciśnienie hydrostatyczne przestrzeni pozanaczyniowej pozakomórkowej;

$\Pi_b$  – ciśnienie koloidoonkotyczne warstwy pod glikokaliksem śródbłonkowym;

$P_c$  – ciśnienie hydrostatyczne przestrzeni wewnątrz naczyniowej;

$\Pi_{esl}$  – ciśnienie koloidoonkotyczne w obrębie glikokaliksu śródbłonkowego;

$K_f$  – współczynnik filtracji;

$\delta$  – współczynnik odbicia.

Dlatego wymiana płynu wewnątrz naczyniowego z płynem śródmiąższowym zależy nie od różnicy ciśnień pomiędzy ciśnieniem hydrostatycznym i kolo-

idoonkotycznym krwi i tkanki pozanaczyniowej, ale raczej od różnicy ciśnień pomiędzy krwią i niewielkiej objętości płynowej tuż poniżej EG, znajdującego się nadal w świetle naczynia włosowatego. Uszkodzenie EG, do którego może dojść podczas urazu lub septicemii, spowoduje zmianę różnicy ciśnień hydrostatycznego i koloidoonkotycznego, co doprowadzi do sytuacji opisanej w koncepcji Starlinga. Jeśli dojdzie wówczas do wyrównania ciśnienia koloidoonkotycznego osocza i ciśnienia koloidoonkotycznego płynu śródmiąższowego, to wystąpi obrzęk śródmiąższowy. Redukcja, jak również uszkodzenie EG prowadzi do agregacji płytek, adhezji leukocytów i zwiększonej przepuszczalności naczyniowej nasilając obrzęk śródmiąższowy. Czynniki wywołujące uszkodzenie EG to enzymy proteolityczne, niedokrwienie/reperfuzja, czynniki nekrotyczne guza (tumor necrosis factors), utlenione lipoproteiny niskiej gęstości (oxidized low density lipoproteins) oraz przedsiorkowy czynnik natriuretyczny (atrial natriuretic peptide) uczynniane przez hiperwolemię. Celem klinicysty powinno być utrzymanie normowolemii podczas operacji, aby zapobiegać uszkodzeniu EG i zminimalizować przesunięcia płynowe do przestrzeni śródmiąższowej. Czynnikiem, które w warunkach doświadczalnych wykazują działanie ochronne śród-błonka są hydrokortizon, antytrombina i sewofluran [27]. Aby określić oczekiwaną odpowiedź na podanie płynu infuzyjnego w szybkim wlewie dożylnym (fluid responsiveness) w różnych warunkach, ważne jest, aby rozumieć dystrybucję różnych płynów dożylnych. Przez ostatnie dziesięciolecia trwa dyskusja czy klinicyści powinni stosować krystaloidy, czy koloidy. Nieporozumienia wynikają głównie z kierowania się tradycją i lokalnymi nawykami co do uzupełniania ubytków płynów ustrojowych, rzadziej na zrozumieniu z jakim deficytem mamy do czynienia w danej sytuacji klinicznej w oparciu o patofizjologię. W podejmowaniu decyzji co do użycia wybranego płynu, należy płyny infuzyjne dożylnie traktować jak konkretne leki, z ich szczególnymi właściwościami, wskazaniami, przeciwwskazaniami i działaniami ubocznymi.

## Akwaporyny

Akwaporyny to rodzina integralnych białek błonowych, które tworzą kanały do transportu cząsteczek wody. Pod względem czynnościowym kanały te dzieli się na dwie duże grupy. Pierwszą z nich tworzą tzw. prawdziwe akwaporyny, będące kanałami wyłącznie dla

cząsteczek wody. Druga grupa, to akwagliceroporyny, które oprócz wody transportują również małowcząsteczkowe, pozbawione ładunku rozpuszczalniki, takie jak glicerol. Odkryto co najmniej 300 różnych akwaporyn (u człowieka co najmniej 13). Każda z podjednostek homotetrameru akwaporyny (masa cząsteczkowa 28 kDa) tworzy pojedynczy kanał dla wody. Analiza pierwszorzędowej struktury akwaporyny wskazuje, że białko to jest zbudowane z dwóch powtórzeń sekwencji, z których każda koduje trzy helisy przezbłonowe oraz krótką pętlę łączącą, tworzącą tzw. hemipor. Te krótkie pętle, zawierające charakterystyczny dla niemal wszystkich akwaporyn motyw trzech aminokwasów (NPA – Asparagina, Prolina, Alanina), formują we wnętrzu błony komórkowej właściwy por, otoczony na kształt palisady sześcioma przezbłonowymi helisami. Niezwykle konserwatywna struktura akwaporyny warunkuje ten szczególny i w pełni unikatowy mechanizm selektywnego transportu wody w nerkach, płucach, erytrocytach, skórze i mózgu [28-31].

## Podsumowanie

Wyrównywanie objętości wewnątrznaczyniowej w przypadku ostrego niedoboru i zmian dystrybucji krwi krążącej jest konieczne przede wszystkim do utrzymania fizjologicznych warunków mikrokrążenia i stanowi trudny problem. Deficyt objętości wewnątrznaczyniowej jest wieloczynnikowy i powoduje to, że terapia płynowa oparta jedynie na uzupełnianiu płynów traconych może być nieadekwatna. Standardowy protokół monitorowania pooperacyjnego płynoterapii, zalecający częste monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi, częstości pracy serca, pH krwi, diurezy, bilansu płynowego, pomiarów masy ciała, choć bardzo pomocnych w codziennej praktyce klinicznej, opiera się na monitorowaniu parametrów charakteryzujących się małą czułością i specyficznością.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jacek Wadełek

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Szpital SOLEC

ul. Solec 93; 00-382 Warszawa

☎ (+48 22) 250 62 06

✉ WAD\_jack@poczta.fm

## Piśmiennictwo

1. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet* 2007;369:1984-6.
2. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:265-83.
3. Shires GT, Coln D, Carrico J, Lightfoot S. Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1964;88:688-93.
4. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;49:59-65.
5. Sheng HP, Huggins RA. A review of body composition studies with emphasis on total body water and fat. *Am J Clin Nutr* 1979;32:630-47.
6. Fairbanks VF, Klee GG, Wiseman GA, Hoyer JD, Tefferi A, Pettitt RM. Measurement of blood volume and red cell mass: re-examination of <sup>51</sup>Cr and <sup>125</sup>I methods. *Blood Cells Mol Dis* 1996;22:169-86.
7. Bradley EC, Barr JW. Determination of blood volume using indocyanine green (cardio-green) dye. *Life Sci* 1968;7:1001-7.
8. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995;89:748-56.
9. Convertino VA. Blood volume response to physical activity and inactivity. *Am J Med Sci* 2007;334:72-9.
10. Iijima T, Iwao Y, Sankawa H. Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry. Comparison with <sup>131</sup>I-HSA analysis. *Anesthesiology* 1998;89:1329-35.
11. Drucker WR, Chadwick CDJ, Gann DS. Transcapillary refill in hemorrhage and shock. *Arch Surg* 1981;116:1344-53.
12. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Rehm M. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:522-9.
13. Rehm M, Orth V, Kreimeier U, Thiel M, Haller M, Brechtelsbauer H. Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology* 2000;92:657-64.
14. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-40.
15. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain* 2008;9:122-45.
16. Iijima T, Takagi T, Iwao Y. An increased circulating blood volume does not prevent hypotension after pheochromocytoma resection. *Can J Anaesth* 2004;51:212-5.
17. Shibuya J, Bageant W, Gonzalez P, Small F, Albert S. Comparison of effect of norepinephrine and angiotensin on blood volume and viscosity. *Anesthesiology* 1964;25:109-10.
18. Rector WG Jr, Hossack KF. Pathogenesis of sodium retention complicating cirrhosis: is there room for diminished 'effective' arterial blood volume? *Gastroenterology* 1988;95:1658-63.
19. Morishita Y, Ando Y, Ishii E, Arisaka M, Kusano E. Comparison of markers of circulating blood volume in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:233-7.
20. Wijeyaratne CN, Moulton PJ. The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:343-6.
21. Vane LA, Prough DS, Kinsky MA, Williams CA, Grady JJ, Kramer GC. Effects of different catecholamines on the dynamics of volume expansion of crystalloid infusion. *Anesthesiology* 2004;101:1136-44.
22. Kinsky MP, Vaid SU, Vane LA, Prough DS, Kramer GC. Effect of esmolol on fluid therapy in normovolaemia and hypovolaemia. *Shock* 2008;30:55-63.
23. Stephens CT, Uwaydah N, Kramer GC, Prough DS, Salter M, Kinsky MP. Vascular and extravascular volume expansion of dobutamine and norepinephrine in normovolemic sheep. *Shock* 2011;36:303-11.
24. Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C III. The clinical implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg* 2011;113:297-304.
25. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19:312-26.
26. Chappell D, Jacob M, Paul O, Mehringer L, Newman W, Becker BF. Impaired glycocalyx barrier properties and increased capillary tube haematocrit. *J Physiol* 2008;586:4585-6.
27. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 2010;104:414-21.
28. Agre P, Preston GM, Smith BL i wsp. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1993;265: F463-F476.
29. Fujitoshi Y, Mitsuoka K, De Groot BL i wsp. Structure and function of water channels. *Curr Opin Struct Biol* 2002;12:509-15.
30. Agre P, King LS, Yasui M i wsp. Aquaporin water channels — from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002;542:3-16.
31. Nielsen S, Frokjer J, Marples D i wsp. Aquaporins in kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002;82:205-44.