



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas

Magdalena Eglė Kairaitytė, 6 kursas, 14 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Skysčių skyrimas kritinių būklių pacientams ir jo įtaka intensyvios terapijos
išeitims**

**Fluid Management in Critically Ill Patients and Its Impact on Intensive Care
Outcomes**

Darbo vadovė

Doc. dr. Ieva Jovaišienė

Klinikos vadovė

Prof. dr. (HP) Jūratė Šipylaitė

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas: magdalena.kairaityte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	4
SANTRAUKA.....	5
ABSTRACT	7
I. ĮVADAS.....	8
II. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
1. Kritinė būklė ir skysčių terapija	10
2. Endotelio pralaidumo pokyčiai ir gydymo strategijos pasirinkimas.....	10
2.1 Sepsinio šoko pacientams taikomas skysčių terapijos optimizavimas (ROSE modelis)	11
2.2 Intraveninės skysčių terapijos indikacijos kritinių būklių pacientams	12
3. Intraveninių tirpalų rūšys ir jų panaudojimo indikacijos	12
3.1 Kristaloidiniai tirpalai	13
3.2 Koloidiniai tirpalai	13
4. Infuzinės terapijos tirpalo pasirinkimas pagal skysčių terapijos indikacijas	14
4.1 Gelbstintys skysčiai	14
4.2 Homeostazę palaikantys skysčiai.....	15
4.3 “Paslėpti“ skysčiai (<i>fluid creep</i>).....	16
5. Skysčių balanso svarba kritinių būklių pacientams	16
5.1 Skysčių perkrova.....	17
5.2 Skysčių perkrovos diagnostika	17
5.3 Skysčių perkrovos įtaka gydymo ITS baigtims	19
6. Skysčių perkrovos valdymas.....	19
6.1 Skysčių perkrovos prevencija	19
6.2 Aktyvus susikaupusių perteklinių skysčių pašalinimas (deresuscitacija)	21
III. METODOLOGIJA	23

1. Tiriamųjų apibūdinimas	23
2. Pagrindinės ir antrinės vertinamosios baigtys.....	24
3. Tyrimo plano aprašymas	24
4. Klinikinių duomenų rinkimas	26
5. Skysčių terapijos apskaita	27
6. Duomenų apdorojimas ir rezultatų pateikimas	28
7. Kintamųjų apskaičiavimas	28
8. Statistinės analizės metodų parinkimas	29
IV REZULTATAI	31
4.1 Populiacijos aprašymas	31
4.2 Skysčių perkrovos dažnis tiriamųjų populiacijoje	33
4.3 Gydomo ITS paros metu vidutiniškai skiriamų skysčių analizė.....	33
4.4 Skysčių terapijos skirtumai pacientų su skysčių perkrova ir be skysčių perkrovos grupėse .	35
4.5 Antrinės tyrimo baigtys.....	37
4.5.1 Kintamųjų įtaka gydymo ITS trukmei	37
4.5.2 Kintamųjų įtaka 28 ir 90 dienų mirštamumui	38
4.6 Rezultatų aptarimas.....	40
4.6.1. Skysčių perkrovos dažnio tyrimo populiacijoje aptarimas	40
4.6.2 ITS paciento gaunamų paros skysčių analizės aptarimas	41
4.6.3 Skysčių terapijos skirtumų tarp pacientų su skysčių perkrova ir be jos aptarimas	42
4.6.4 Antrinių tyrimo baigčių aptarimas	43
4.7 Tyrimo apribojimai	44
V IŠVADOS	46
VI REKOMENDACIJOS	47
LITERATŪRA	48
PRIEDAI	53

SANTRUMPOS

eCRF – Elektroninis paciento aplankalas (angl. *electronic case report folder*).

ELI - medicininių įrašų Elektroninė ligos istorija.

ESPBI - Elektroninė sveikatos paslaugų ir bendradarbiavimo infrastruktūros informacinė sistema.

IASF - informuoto asmens sutikimo forma.

ITS - intensyviosios terapijos skyrius.

KSB - kumuliacinis skysčių balansas.

RITS - Reanimatologijos ir intensyviosios terapijos skyrius.

SB - skysčių balansas.

SANTRAUKA

Intraveninė skysčių terapija yra dažniausiai taikoma intervencija ūmiai susirgusiems kritinių būklių pacientams. Perteklinis skysčių skyrimas kartu su kritinės ligos sukeltu kraujagyslių pralaidumo padidėjimu sunkių būklių pacientams dažnai sukelia skysčių perkrovą, kuri laikoma vienu iš veiksnių, darančių įtaką nepalankioms ITS pacientų gydymo baigtims ir padidėjusiam mirštamumui. Specialistų bendruomenėje nėra visuotinai nustatyto tikslaus skysčių perkrovos apibrėžimo ir nuoseklaus jos diagnostikos metodo. Kadangi tiesioginių ar tikslių priemonių pacientų skysčių būklei organizme išmatuoti šiuo metu taip pat nėra, praktikoje dažniausiai naudojami netiesioginių parametrų duomenys. Iki šiol moksliniuose tyrimuose daugiausiai tirta gelbstinčių skysčių (angl. resuscitation) skyrimo metodai, tačiau manoma, kad dienos skysčių suvartojimas per visą gydymo ITS laiką taip pat gali būti kliniškai svarbus skysčių perkrovos šaltinis ir būti susijęs su pacientų gydymo ITS baigtimis.

Tyrimo tikslas: įvertinti skysčių terapijos skyrimo metodikas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų I, II ir III reanimatologijos ir intensyviosios terapijos skyriuose, jų sąsajas su pacientų klinikinėmis baigtimis ir pateikti rekomendacijas terapijos optimizavimui.

Tyrimo uždaviniai: 1) nustatyti skysčių perkrovos dažnį pacientų tarpe bei įvertinti jo sąsajas su skiriamu skysčių kiekiu per 24h ir per visą gydymo ITS laikotarpį; 2) įvertinti skysčių perkrovos bei kumuliacinio skysčių balanso sąsajas su gydymo baigtimis; 3) Pateikti rekomendacijas, dėl skysčių terapijos optimizavimo intensyviosios terapijos skyriuose.

Metodai. Buvo atliktas perspektyvusis stebėsenos tyrimas, įtraukęs 65 pacientus, gydytus trijuose VULSK RITS skyriuose. Surinkti duomenys apie skysčių suvartojimą, skysčių balansą ir klinikinės baigtis. Statistinei analizei naudoti Mann Whitney – U ir Spearman'o koreliacijos neparametriniai testai, Fisher tiksliojo kriterijaus skaičiavimas, reliatyvios rizikos ir šansų santykių analizė bei logistinė regresija.

Tyrimo rezultatai. Nustatyta, kad 64,6 % pacientų trečiąją parą patyrė skysčių perkrovą, o išrašymo dieną - 60 %. Teigiamas ryšys šiems pacientams nustatytas dėl skiriamo didesnio „paslėptų“ skysčių, vidutinio paros bei viso gydymo metu gaunamų skysčių kiekio.

Skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną buvo reikšmingai susijusi su didesniu 28 dienų mirštamumu ($OR = 26,0; p = 0,001$), taip pat su didesniu 90 dienų mirštamumu ($OR = 7,50; p = 0,008$). Kumuliacinis skysčių balansas buvo nepriklausomas 28 dienų mirštamumo prediktorius ($p = 0,008$), bet nebuvo reikšmingas 90 dienų prognozėje.

Išvados: skysčių perkrova tirtoje populiacijoje buvo dažnas reiškinys, remiantis gautais rezultatais, susijęs ir su pacientams skiriamu didesniu skysčių kiekiu. Skysčių perkrova patirta gydymo pabaigoje tiriamųjų populiacijoje rodė sąsają su didesniu 28 ir 90 dienų mirštamumu.

Rekomenduojama didesnę dėmesį skirti „paslėptų“ skysčių stebėsenai, kumuliacinio balanso vertinimui bei infuzinės skysčių terapijos kiekio mažinimui stabilizavus paciento būklę.

Raktažodžiai: intraveninė skysčių terapija, kritinių būklių pacientai, skysčių perkrova, deeskalacija.

ABSTRACT

Intravenous fluid therapy is the most frequent intervention for acutely ill critical patients. Excessive fluid administration combined with critical illness-induced vascular permeability in critically ill patients often leads to fluid overload, which is held for one of the factors contributing to adverse outcomes and increased mortality in critical patients. There is no universally agreed precise definition of fluid overload and no consistent method for its diagnosis in the scientific community. As direct or accurate measures of patients' body fluid status are also not currently available, indirect data are commonly used in practice. To date, research has mainly investigated resuscitation fluid administration, but it is believed that daily fluid intake throughout the entire duration of intensive care unit (ICU) treatment may also be a clinically relevant source of fluid overload and may be related to patient outcomes in ICU treatment.

The aim of this study: to evaluate the methods of fluid therapy administration in three ICU's departments of Vilnius University Hospital Santaros Clinics, their association with clinical outcomes and to provide recommendations for therapy optimization.

Objectives: 1) To determine the prevalence of fluid overload in the patient population and to assess its association with fluid volume administered over 24 hours and throughout the ICU treatment period; 2) to assess the association of fluid overload and cumulative fluid balance with treatment outcomes. 3) To provide recommendations for optimizing fluid therapy in above mentioned ICU units.

Methodology. A prospective observational study was conducted including 65 patients acutely hospitalized in ICU. Data on fluid intake, fluid balance and clinical outcomes were collected. Statistical analyses were performed using Mann Whitney-U and Spearman correlation tests, Fisher's exact criteria, relative risk and odds ratio analysis and logistic regression.

Results: 64.6% of patients were found to have fluid overload on the third ICU day and 60% on the day of discharge. A positive association was found in these patients to the administration of higher levels of fluid creep, average daily and total fluid intake during the stay on the ICU. Fluid overload on the last day of treatment was associated with higher 28-days mortality (OR = 26.0; $p = 0.001$), as well as higher 90-days mortality (OR = 7.50; $p = 0.008$) Cumulative fluid balance was an independent predictor of 28-days mortality ($p = 0.008$) but was not significant in the prediction of the 90-days outcome.

Conclusions: fluid overload was common in the study population and was associated with higher fluid intake. Fluid overload, especially on discharge date, is associated with higher 28- and 90-days mortality. It is recommended that more attention be paid to monitoring fluid creep, assessing cumulative balance and reducing infusion fluid therapy once the patient's condition has stabilised.

Keywords: intravenous fluid therapy, critical patients, fluid overload, de-escalation.

I. ĮVADAS

Intraveninė skysčių terapija dažniausiai taikoma intervencija ūmiai susirgusiems hospitalizuotiems pacientams, tačiau tarptautinėje mokslinėje bendruomenėje diskutuojama dėl optimalaus jos taikymo. (1) Ši terapijos rūšis priklausomai nuo naudojamų tirpalų pasižymi kiekybiniu toksiškumu, kuris yra ypač aktualus kritinių būklių pacientams, hospitalizuotiems intensyviosios terapijos skyriuose (ITS). (2,3) Per didelis skiriamas skysčių kiekis kartu su kritinės ligos sukeltu kraujagyslių pralaidumo padidėjimu sunkių būklių pacientams dažnai sukelia reikšmingą skysčių perkrovą. Ši būklė yra laikoma viena iš veiksnių, darančių įtaką nepalankioms ITS pacientų gydymo baigtims ir padidėjusiam mirštamumui. (1,2,4,5)

Aktualumas. Vienas iš pagrindinių pacientų gydymo ITS iššūkių yra neutralios skysčių kumuliacijos palaikymas. (2) Skysčių perkrova laikoma nepriklausomu rizikos veiksniu sutrikdančiu daugelio organų funkcijas bei sukeliančiu tokias komplikacijas, pavyzdžiui, kvėpavimo nepakankamumą, intraabdominalinę hipertenziją, ūminį inkstų nepakankamumą (ŪIN) ir mirtį. (1,4,6–8) Įvairiuose šaltiniuose, tarp jų sisteminėse analizėse bei perspektyviuosiuose stebėjimo tyrimuose, nagrinėjant skysčių perkrovos dažnį ITS pacientų populiacijoje, pastebėta, kad jis labai kinta (9–12), priklausomai nuo tyrimuose taikyto skysčių perkrovos apibrėžimo, tyrimo sąlygų ir pacientų populiacijos. Pažymėtina, kad šiuo metu nėra tiesioginių ar tikslių priemonių pacientų skysčių būklei išmatuoti, o skysčių būklės įvertinimas ir rezultatų suvienodinimas tyrimuose kelia daug iššūkių. Praktikoje dažniausiai naudojami tyrimo netiesioginių parametrų duomenys, tokie kaip skysčių balansas, kūno svorio padidėjimas ir klinikiniai sutrikusio skysčių balanso požymiai, tokie kaip edema ar stazė. (13) Taip pat, pažymėtina, kad šių tyrimų tikslumui trukdo tai, kad iki šiol nėra specialistų bendruomenėje visuotinai nustatyto tikslaus skysčių perkrovos apibrėžimo ir nuoseklaus diagnostikos metodo skysčių statusui paciento organizme įvertinti. Iki šiol moksliniuose tyrimuose daugiausiai dėmesio buvo skiriama gelbstinčių skysčių (angl. *resuscitation* arba *resuscitation fluid*) skyrimo metodikoms. Van Regenmortel ir kt. 2018 tyrime pastebėta, kad, ankstesnėse infuzinės skysčių terapijos skyrimo tyrimuose mažiau ištirtas, dienos skysčių suvartojimas per visą gydymo ITS laiką taip pat gali būti kliniškai svarbus skysčių perkrovos šaltinis. (14) Po paciento priėmimo į ITS, remiantis stebėjimo tyrimų duomenimis, pastebima, kad ankstyvuose etapuose pacientams skiriami su gaiviniu nesusiję skysčiai ir sudaro didžiąją dalį paciento gydymo metu gaunamo bendro skysčių kiekio. (14–17) Su gaiviniu nesusijusiais skysčiais į paciento organizmą patenka ir papildomas jonų kiekis, pavyzdžiui, natrio, chlorido ir kt., kurie gali turėti įtakos elektrolitų disbalanso išsivystymui. Tikėtina, kad šie skysčiai gali būti kliniškai reikšmingas skysčių perkrovos šaltinis ir gali būti susiję su nepalankiomis gydymo išeitimis.

Naujumas. Intraveninės skysčių terapija, kaip gydymo būdas yra nuolat tobulinama, mokslinėje bendruomenėje vystomos diskusijos dėl efektyvaus jos panaudojimo, remiantis naujausiais moksliniais tyrimais infuzinės skysčių terapijos skyrimo metodikos ir gairės yra vis atnaujinamos (gelbstinčių skysčių skyrimo protokolas ROSE; skysčių terapijos deeskalacijos strategija; de-resuscitacija, taip pat vyksta restriktinės skysčių terapijos tyrimai su kontrolinėmis pacientų grupėmis). Todėl labai aktualu išnagrinėti ir įvertinti šių medikamentų ir metodikų reikšmę ir poveikį, atliekant gautų duomenų analizę apie pacientus su nustatyta skysčių perkrova skaičių, perkrovos rizikos veiksnius ir skysčių skyrimo metodikos skirtumus bei ryšį su gydymo baigtimis.

Darbo tikslas: įvertinti skysčių terapijos skyrimo metodikas Vilniaus universiteto Santaros klinikų I, II ir III intensyviosios terapijos skyriuose, jų sąsajas su pacientų klinikinėmis baigtimis, pateikti rekomendacijas skysčių terapijos optimizavimui.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizavus skysčių terapijos skyrimo duomenis intensyviosios terapijos skyriuose, nustatyti, skysčių perkrovos (nustatytos 3-čiąją ar paskutiniąją ITS gydymo dieną) dažnį pacientų tarpe bei įvertinti jo sąsajas su intraveniniu būdu skiriamu skysčių kiekiu per 24h bei per visą gydymo ITS laikotarpį.
2. Įvertinti skysčių terapijos rodiklių (skysčių perkrovos, nustatytos 3-čiąją ar paskutiniąją ITS gydymo dieną bei kumuliacinio skysčių balanso, ml) sąsają su gydymo baigtimis: a) gydymo intensyviosios terapijos skyriuje trukme, ir b) mirštamumu po 28 ir 90 dienų.
3. Pateikti rekomendacijas, dėl skysčių terapijos optimizavimo intensyviosios terapijos skyriuose.

II. LITERATŪROS APŽVALGA

Metodai: literatūros paieška buvo atlikta lietuvių ir anglų kalbomis medicininės mokslinės literatūros bazėse: „PubMed“, „Science Direct“, „UpToDate“ ir „Medline“. Paieškai atrinkti Europos ir Šiaurės Amerikos tyrėjų šaltiniai, kurie buvo publikuoti 2015 – 2025 metais, naudoti raktažodžiai ir jų junginiai: skysčių terapija (angl. *fluid therapy*), kritinės būklės pacientai (angl. *critical patient*), kritinė liga (angl. *critical illness*), skysčių perkrova (angl. *fluid overload*), hemodinaminis nestabilumas (angl. *haemodynamic instability*). Taip pat į apžvalgą įtrauktos pamatinių šios srities tyrėjų tęstinės viena kitą papildančios studijos, kuriomis buvo remtasi atrinktuose naujausiuose literatūros šaltiniuose.

1. Kritinė būklė ir skysčių terapija

Kritinės būklės pacientą apibūdina intensyvaus stebėjimo ir terapijos reikalaujantis ūmus vienos ar daugiau gyvybiškai svarbių organų sistemų funkcijos sutrikimas ar jo grėsmė. (18) Nors pasaulinė statistika varijuoja, remiantis A. Navaz ir kt. (2022) paviešinto tarptautinio tyrimo, vykdyto 34 šalyse ir 121 intensyvios terapijos skyriuje, duomenimis, dažniausios trys kritinių būklių pacientų diagnozės hospitalizavimo į intensyviosios terapijos skyrių metu 2020 metais buvo: sepsis (88%), kvėpavimo sistemos nepakankamumas (88%) ir širdies nepakankamumas (55%). (19)

Aukščiau minėtos priežastys ar bet kuris patologinis procesas, lemiantis intravaskulinio tūrio netekimą, pataloginį kraujagyslių išsiplėtimą, miokardo disfunkciją arba veninio kraujo grįžimo ar skilvelių nutekėjimo obstrukciją, kritinių būklių pacientams gali sukelti šoką. (2) Įvertinta, kad ITS gydomiems kritinių būklių pacientams dažniausiai pasireiškia sepsinis šokas (62 %), rečiau: kardiogeninis (16 %), hipovoleminis (16 %), distribucinis (4 %) ar obstrukcinis (2 %) šokai. (20) Staigus sepsinio šoko progresavimas yra susijęs su mitochondrijų disfunkcija ir išderintu tarpląstelinių signalų perdavimu, kurie sukelia daugybinius organų pažeidimus ar nepakankamumą, o galiausiai – gydymui atsparų hemodinaminį nestabilumą ir mirtį. (20–22)

Intraveninė skysčių terapija yra pirmo pasirinkimo gydymo būdas esant ūmiam kraujotakos nepakankamumui. Jos tikslas yra padidinti grįžtamojo veninio kraujo tūrį, širdies išstūmimo tūrį (angl. stroke volume, SV) ir minutinį širdies tūrį (angl. cardiac output, CO) bei deguonies tiekimą į audinius (angl. oxygen delivery, DO₂). (20,23)

2. Endotelio pralaidumo pokyčiai ir gydymo strategijos pasirinkimas

Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas sepsinis šokas, hipotenzija dažniausiai yra susijusi su sumažėjusiu kraujagyslių tonusu, kurio vien skysčių terapija gali nekompensuoti. (24–26) Mokslinėje literatūroje kai kurie autoriai teigia, kad pasireiškus sunkiai hipotenzijai, vazopresorių

terapija turėtų būti pradėta nedelsiant kartu su skysčių terapija, nes egzistuoja ryšys tarp hipotenzijos stiprumo ir trukmės bei pacientų gydymo rezultatų. (27)

Skiriant tikslingą gydymą svarbu identifikuoti šoką sukėlusį vyraujančią patofiziologinį procesą: padidėjus endotelio pralaidumui gydymas reikalauja skysčių; esant vazodilatacijai reikalingi vazopresoriai. Renkantis vazopresorių, norepinefrinas yra laikomas pirmo pasirinkimo vaistas kritinės būklės pacientams. (24) Pažymėtina, kad endotelio pralaidumo pokyčius įvertinti naudojantis tokiais metodais kaip kūno masės svėrimas, skysčių balanso nustatymas pagal suvartojimo/išskyrimo lenteles ir biomarkerius yra sudėtinga, o šių metodų gauti rezultatai yra nepatikimi. (27,28)

Teigiama, kad šiuo metu vienintele veiksminga apsaugine terapine priemone, galinčia apsaugoti ląstelių glikokaliksą bei sumažinti endotelio pralaidumo pokyčius sepsinio šoko atveju, yra laikoma restriktinė skysčių skyrimo taktika taikoma kartu su ankstyva aktyvia deresuscitacija bei palaikomųjų skysčių kiekio mažinimu. (29) Kitų medikamentų, pavyzdžiui, vazopresino, interferono- β ir trombomodulino, poveikis, potencialiai galintis apsaugoti endotelio glikokaliksą esant padidėjusiam jo pralaidumui, yra šiuo metu vis dar tiriamas. (30)

2.1 Sepsinio šoko pacientams taikomas skysčių terapijos optimizavimas (ROSE modelis)

Sepsinio šoko gydymui yra siūlomas keturių etapų modelis, kuriame skysčių terapijos tikslai kiekvienoje ligos fazėje atspindi tuo metu kylančius paciento organizmo poreikius. (31,32) Šios fazės apima: gelbstinčius skysčius (angl. *resuscitation fluid*), optimizaciją (angl. *optimization*), stabilizaciją (angl. *stabilization*) ir de-resuscitaciją (angl. *de-resuscitation arba kitaip evacuation*). Šis modelis mokslinėje literatūroje bei praktikoje plačiau žinomas akronimu anglų kalba ROSE (R – resuscitation, O – optimization, S – stabilisation, E – evacuation/ *deescalation*). (31)

1. Gelbstinčių skysčių fazė – pradinis greitas intraveninių skysčių skyrimas siekiant atkurti kritiškai svarbią perfuziją ir stabilizuoti paciento hemodinamiką. Svarbi ankstyva tinkama skysčių terapija (angl. *early appropriate fluid management*, EAFM). (33)
Rekomenduojamas skysčių skyrimas ≥ 30 ml/kg per pirmas tris valandas pagal sepsio gydymo gaires (angl. *Surviving Sepsis Campaign Guidelines*, SSCG) arba boliusų metodiką, kuri atitiktų skysčių skyrimą 4 ml/kg per 5–10 minučių. (34)
2. Optimizacija: skysčių terapija tęsiama iki kol bus atstatyta adekvati organų perfuzija. Šioje stadijoje ypatingai svarbu vengti „paslėptų skysčių“ (angl. *fluid creep*), kadangi pagrindinis fazės tikslas – išvengti skysčių perkrovos ir pasiekti neutralų skysčių balansą. (31)
3. Stabilizacija: stabilizacijos fazėje pagrindinis dėmesys skiriamas organų homeostazei, siekiama vengiant skysčių perkrovos išlaikyti pasiektą perfuziją ir hemodinaminį stabilumą. (31) Taikomi konservatyvūs skysčių valdymo metodai, tokie kaip vėlyvas konservatyvus

skysčių valdymas (angl. *late conservative fluid management*, LCFM, apibrėžiamas kaip dvi neigiamos skysčių balanso dienos per pirmąją gydymo savaitę). (31)

4. Deeskalacija: paskutinė fazė - tai skysčių terapijos deeskalacija, kurioje orientuojamasi į organų funkcijos atsigavimą ir aktyvų skysčių pertekliaus šalinimą. Jei nėra hipoperfuzijos požymių (angl. *no-flow state*), vykdomas tikslinis vėlyvas skysčių šalinimas (angl. *late goal-directed fluid removal*, LGFR) ir siekiama neigiamo skysčių balanso. (31)

2.2 Intraveninės skysčių terapijos indikacijos kritinių būklių pacientams

Egzistuoja keturios pagrindinės intraveninių skysčių skyrimo indikacijos:

a) Gelbstintys skysčiai (skysčių resuscitacija, angl. *fluid resuscitation*) – grupei priskiriami greičiau nei 5 ml/kg/h leidžiami skysčiai, skiriami hemodinaminiam sutrikimui koreguoti, arba izotoninių kristaloidų boliusai 250–500 ml sulašinami per mažiau nei 15 minučių. (16,35,36)

b) homeostazės palaikymo skysčiai – skysčiai leidžiami lėčiau nei 5 ml/kg/val. arba skiriami pagal protokolu nustatytą palaikomąją skysčių terapiją. Mokslinėje literatūroje apibrėžiama, kad grupė apima skysčius, skirtus:

- palaikomajam gydymui (angl. *maintenance fluids*) – kasdieniam organizmo vandens ir elektrolitų poreikiui;
- prarastų skysčių pakeitimui (angl. *replacement fluids*) (31)
- c) parenterinės mitybos skysčiai. (31)

Taip pat gydymo ITS metu pacientai gauna skysčius, į kuriuos reikia atsižvelgti skaičiuojant paciento skysčių balansą, šiais būdais:

d) “paslėpti” skysčiai (angl. *Fluid creep*) – priskiriami skysčiai - vaistų nešikliai, skysčiai naudojami intraveninių priegų bei nazogastrinio zondo priežiūrai ir kt.;

e) enterinės ir parenterinės mitybos produktai;

f) kraujo produktai (bendras infuzuotas eritrocitų masės, plazmos ar trombocitų tūris).

(31)

3. Intraveninių tirpalų rūšys ir jų panaudojimo indikacijos

Intraveninių skysčių terapijai naudojami tirpalai, pagal jų cheminių savybių suteikiamą gebėjimą išgarinus kristalizuotis arba sudaryti gelinį matriksą, atitinkamai klasifikuojami į kristaloidinius ir koloidinius. (2) Esant transfuzinio lygmens anemijai, praradus kraujo tūrio ar išsivysčius hemoraginiam šokui, organizmo homeostazei ir intravaskuliniam skysčiui atstatyti taip pat gali būti naudojami kraujo produktai. (20)

3.1 Kristaloidiniai tirpalai

Kristaloidiniai tirpalai apibrėžiami kaip pro pusiau laidžias membranas difunduojantys jonų tirpalai. (2) Izotoniniai kristaloidai grupuojami pagal sudėtį:

- a) Izotoninis fiziologinis tirpalas (0,9% NaCl tirpalas);
- b) Subalansuoti kristaloidai (tarp jų tokie pavyzdžiai, kaip Ringer'io laktatas (kitais – Hartmann'o tirpalas), Ringer'io acetatas, PlasmaLyte). (37)

Kristaloidiniai tirpalai gali būti skiriami kaip:

- a) gelbstintys skysčiai (angl. *resuscitation fluid*), siekiant padidinti ar palaikyti intravaskulinį tūrį;
- b) palaikomieji skysčiai, siekiant palaikyti hidrataciją ir elektrolitų pusiausvyrą. (2)

Dažniausiai skysčių resuscitacijos fazėje skiriami izotoninis fiziologinis NaCl 0,9% tirpalas ir subalansuoti druskų tirpalai. (2,3,38) Terapinės kristaloidinio tirpalo savybės priklauso nuo koncentracijos gradiento, atsirandančio dėl druskų jonų koncentracijos skirtumo tarp intravaskulinio tirpalo ir audinių skysčio. (2) Šis gradiento stiprumas lemia kitas tirpalo savybes, kaip:

- a) tirpalo gebėjimą veiksmingai padidinti intravaskulinio skysčio tūrį;
- b) tirpalo kiekybinį toksiškumą. (2)

Vienas iš kristaloidinių tirpalų kiekybinio toksiškumo sukeltų komplikacijų pavyzdžių yra hiperchloreminė metabolinė acidozė, kuri gali išsivystyti intraveniniu būdu greitai infuzuojant didelį kiekį sudėtyje chlorido jonų tirpalo turinčio, pavyzdžiui, 0,9 % natrio chlorido („fiziologinio tirpalo“). (2,3,39) Hiperchloremija gali sutrikdyti inkstų funkciją, todėl išsivysčius hiperchloremijai, infuzinė skysčių terapija privalo būti nutraukta. (27)

3.2 Koloidiniai tirpalai

Koloidinių tirpalų sudėtyje esančios didelės masės plazmos baltymų kilmės arba sintetinės molekulės negali pereiti pusiau laidžių membranų ir lieka intravaskulinėje erdvėje kelias valandas, taip didina osmotinį plazmos slėgį ir kartu intravaskulinio skysčio tūrį. (27) Teoriškai koloidiniai tirpalai pranašesni mažesniu pakartotinai skiriamų skysčių tūriu, kurio reikia norint pasiekti tokį patį intravaskulinio tūrio padidėjimą lyginant su kristaloidiniais tirpalais. (2) Manoma, kad koloidinių tirpalų skyrimas ne kritinių būklių pacientams mažina intersticinės edemos riziką. (2,37)

Koloidiniai tirpalai skirstomi į albumino tirpalus ir pusiau sintetinius koloidus. Pusiau sintetiniai koloidai apima hidroksietilo krakmolus, dekstranus ir želatinas, tačiau nustatyta, kad šie tirpalai neturi pranašumo arba aukštomis koncentracijomis gali sukelti neigiamas pasekmes kritinės būklės pacientams, įskaitant padidėjusią ūmaus inkstų pažeidimo (acute kidney injury, AKI) riziką. (40) Todėl šiuo metu pusiau sintetinių koloidų naudojimas šoko ištiktiems kritinių būklių pacientams nerekomenduojamas. (27,34,38,41)

Sepsio pacientams skiriant koloidinius tirpalus, svarbu atsižvelgti į šių pacientų organizme esantį ląstelių glikokalikso pažeidimo sukeltą padidėjusį endotelio pralaidumą, kurio dėka koloidinės molekulės gali pereiti tarpląstelines membranas patekdamos ir už kraujagyslių ribų. (2,20,27) Padidėjus tarpkapiliariniam srautui ir įvykus albumino nutekėjimui, padidėja ir audinių edemos rizika; taip pat išauga rizika išsivystyti generalizuoto padidėjusio pralaidumo sindromui (angl. *Global Increased Permeability Syndrome, GIPS*). (31)

4. Infuzinės terapijos tirpalo pasirinkimas pagal skysčių terapijos indikacijas

4.1 Gelbstintys skysčiai

Paciento gelbstinčių skysčių terapijos fazei (skysčių resuscitacijai, angl. *fluid resuscitation*), pirmo pasirinkimo tirpalais yra laikomi kristaloidai, įskaitant izotoninį fiziologinį tirpalą ir subalansuotus kristaloidus; tačiau taip pat šiuo tikslu gali būti naudojami koloidai, tarp kurių ITS pirmo pasirinkimo koloidiniu tirpalu yra laikomas albuminas. (36,42) Klinikinėje praktikoje skysčių pasirinkimas priklauso nuo daugelio faktorių, tarp jų - gydymo įstaigos metodikos, skysčių prieinamumo ir kainos, taip pat individualizuoto sprendimo paciento atžvilgiu. (40) Pažymėtina, kad naujausiuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose mirštamumo statistikos atžvilgiu nepastebėta žymaus skirtumo tarp skirtingo gelbstinčių skysčio kiekio ir šis rezultatas taip pat nepriklauso nuo pagrindinės mirtį sukėlusios priežasties. (13,25) Nustatyta, kad pacientų mirštamumą gali sumažinti gelbstinčių skysčių terapijos fazėje kaip gelbstintys skysčiai skiriami subalansuoti kristaloidai (tačiau šio poveikio mirštamumui neturi 0,9% natrio chlorido tirpalas). (42) Kadangi koloidiniai tirpalai retai skiriami kaip monoterapija o pernelyg didelis koloidinio osmosinio slėgio padidėjimas gali sutrikdyti inkstų funkciją, beveik visada praktikoje kartu su koloidiniu tirpalu turėtų būti skiriama kombinacija su kristaloidiniu tirpalu. (27) Toliau 1 lentelėje pateikiamos susistemintos 11 naujausių Europos Intensyviosios Terapijos Medicinos Draugijos (European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)) 2024 m. klinikinės praktikos gairių, dėl skysčių terapijos pasirinkimo suaugusiems kritinės būklės pacientams ir rekomendacijų įrodymų patikimumo lygmenys. (38) 2024 m. gairėse ESICM bendrai kritinių būklių pacientų grupei rekomenduojami pirmo pasirinkimo skysčiai yra subalansuoti kristaloidai, jiems teikiama pirmenybė prieš albuminą (vidutinis įrodymų patikimumo lygmuo), taip pat prieš izotoninį fiziologinį tirpalą, tačiau pastarosios rekomendacijos įrodymų patikimumo lygmuo vertinamas kaip žemas. (38)

1 lentelė. ESICM 2024 rekomendacijos gelbstinčių skysčių terapijos fazės skysčio pasirinkimui.

ESICM 2024 rekomendacijos gelbstinčių skysčių terapijos fazės skysčio pasirinkimui (38)		
Kritinių būklių pacientų grupė	Rekomenduojamas skysčių tipas	Įrodymų patikimumas
Kritinės būklės pacientai (bendrai)	Subalansuoti kristaloidai vietoj albumino.	Vidutinis
	Subalansuoti kristaloidai vietoje izotoninio fiziologinio skysčio.	Žemas
	Izotoniniai kristaloidai, vietoje mažo tūrio hipertoninių kristaloidų tirpalų.	Labai žemas
Pacientai su sepsiu	Kristaloidai vietoje albumino.	Vidutinis
	Subalansuoti kristaloidai vietoje izotoninio fiziologinio tirpalo.	Žemas
Pacientai su ūmiu kvėpavimo nepakankamumu	Kristaloidai vietoje albumino	Labai žemas
Perioperaciniai pacientai ir pacientai su kraujavimo rizika	Kristaloidai vietoje albumino.	Labai žemas
Pacientai su trauminio smegenų sužalojimu	Izotoninis fiziologinis tirpalas vietoj subalansuoto kristaloidų tirpalo.	Labai žemas
	Izotoninis fiziologinis tirpalas vietoj albumino.	Labai žemas
Pacientai su kepenų ciroze	Albuminas vietoje kristaloidų	Labai žemas

Rekomendacijos pateikiamos pagal kritinių būklių pacientų grupes, šalia pateikiama rekomendacija kokio tipo intraveninį tirpalą infuzijai rekomenduojama rinktis, prie rekomendacijų pateikiami ESICM 2024 m. nurodomi įrodymų patikimumo lygmenys.

4.2 Homeostazę palaikantys skysčiai

Remiantis Van Regenmortel et al. 2018 publikuoto tyrimo duomenimis nustatyta, kad „palaikomieji“ (angl. *maintenance*) ir „pakeičiamieji“ (angl. *replacement*) skysčiai, tikslingai skiriami patenkinti ir koreguoti paciento skysčių poreikį, deficitą ar netekimą, sudaro didžiausią dalį (24,7%) vidutinio dienos bendro skysčių tūrio, gerokai viršydami pacientui skiriamą gelbstinčių skysčių (angl. *resuscitation fluid*) dalį. (6,5%). (14) Teigiama, kad palaikomieji skysčiai ITS pacientams taip pat yra vienas pagrindinių šaltinių, iš kurių šie pacientai gauna didžiausius natrio ir chlorido jonų kiekius. (14) Dėl padidėjusio epitelio pralaidumo kasdienis vandens tūrio, natrio ir

chlorido jonų perteklius ypač aktualus sepsiu sergantiems pacientams. (29) Šių pacientų grupėje ne gelbstinčios fazės (palaikomieji, pakeičiamieji ir kt.) skysčiai daro dar didesnę absoliutų poveikį kumuliaciniam skysčių balansui. (16) Renkantis pakeičiamuosius skysčius rekomenduojama, kad skysčių ir elektrolitų kiekis bei skysčio sudėtis būtų kuo labiau artimesni prarasto skysčio sudėčiai. (31)

4.3 “Paslėpti“ skysčiai (*fluid creep*)

Tarptautinėje mokslinėje literatūroje vis dažniau minimas terminas “paslėpti“ skysčiai (angl. *fluid creep*), apibrėžiantis dažnai klinikinėje praktikoje kruopščiai nematuojamą ir į bendrą paciento skysčių balanso apskaitą neįtraukiamų skysčių kiekį, kurie pagal paskirtį naudojami kaip nešikliai ir yra suleidžiami kartu su vaistais (antibiotikais, analgetikais, medikamentais sedacijai ir kt.) bei enteriniu ar parenteriniu maitinimu. (43) Be to į šią grupę įtraukiami koncentruoti druskų tirpalai, skiriami elektrolitų disbalansui koreguoti, ir enterinio maitinimo zondui ar intraveninei prieigai prižiūrėti leidžiami skysčiai. (43)

Van Regenmortel ir kt. (2018) atlikto tyrimo, į kurį buvo įtraukta 14 654 kritinės būklės pacientų ir išanalizuota 103 098 gydymo ITS dienų duomenys, teigiama, kad pacientai didžiausiąją dalį paslėptų skysčių (angl. *fluid creep*) gauna paraleliai skiriant izotoninius palaikomuosius skysčius. (14) Autoriai, tikslingai išmatavę paslėptų skysčių tūrį, nustatė, kad tyrimo populiacijoje jie sudarė 32,6% vidutinio dienos bendro skysčių tūrio. (14) Tai sudarytų žymią intraveninės skysčių terapijos dalį, lyginant su gydymo ITS metu skirtais palaikomaisiais skysčiais (25%), mitybos skysčiais (33%) ir gelbstinčiais skysčiais (6%). Kartu, tyrėjų teigimu, palaikomieji skysčiai ir paslėpti skysčiai sudaro daugiau nei 60% viso suleistų skysčių kiekio viso gydymo ITS metu. Tai tampa žymiu vandens, natrio ir chlorido jonų šaltiniu, ir verta optimizavimo sritimi kritinių pacientų gydymui, siekiant sekti ar išvengti skysčių perkrovos. (14)

5. Skysčių balanso svarba kritinių būklių pacientams

Kritinės būklės pacientams svarbi skysčių balanso pusiausvyra: tiek skysčių trūkumas, tiek perkrova yra susiję su neigiamomis pacientų gydymo išeitimis. (37) Pavyzdžiui, esant hipovolemijai, sutrinka konvekcinis skysčių apytakos ir pasiskirstymo organizme procesas ir oksigenuoto kraujo tiekimas į audinius. (37) Dėl hipovolemijos sumažėjęs širdies minutinis tūris ir audinių hipoperfuzija sukelia įvairių organų sistemų sutrikimus, tarp jų inkstų nepakankamumą, anastomozių nesandarumą, didina galvos smegenų ir vidaus organų išemijos riziką, negydoma veda prie dauginio organų funkcijos nepakankamumo. (27) Tuo tarpu, esant skysčių perkrovai komplikacijos taip pat gali išsivystyti, nes intersticinė edema padidina atstumą tarp kapiliarų ir ląstelių, dėl ko apribojamas deguonies ir metabolizmo produktų difuzinis procesas. [(37)] Intersticinė edema padidina spaudimą

visuose keturiuose pagrindiniuose kūno kompartmentuose, t.y. galvoje, krūtinėje, pilve ir galūnėse, tolimesnė patologinio proceso raida yra siejama su šiuose kompartmentuose esančių organų viduje didėjančiu veniniu pasipriešinimu ir mažėjančiu perfuziniu slėgiu, o šis procesas veda prie organų funkcijos nepakankamumo progresavimo. (32) Optimalią skysčių pusiausvyrą dėl kritinės būklės sukkelto padidėjusio kapiliarų pralaidumo yra sudėtinga, todėl vienas iš siūlomų sprendimų gydant ITS pacientus yra laipsniškas skysčių bei vazopresorių arba inotropų titravimas. (37)

5.1 Skysčių perkrova

Skysčių perkrova apibrėžiama kaip fiziologinius poreikius viršijantis bendro kūno skysčių (tame tarpe vandens ir elektrolitų) kiekio padidėjimas organizme, darantis neigiamą poveikį organų funkcijai. (43) Skysčių kaupimosi procentas apskaičiuojamas kumuliacinį skysčių balansą litrais padalijus iš paciento pradinio kūno svorio ir padauginus iš 100, remiantis šiuo dydžiu, skysčių kaupimosi forma gali būti klasifikuojama kaip lengva (5%), vidutinė (5–10%) arba sunki (>10%). (44) Remiantis tyrimų rezultatais, nuo 10% kūno svorio padidėjimo slenkstį viršijantis kumuliacinis skysčių balansas yra susijęs su padidėjusia komplikacijų ir nepalankių klinikinių baigčių rizika. (1,4,5,8,11,45,46) Nors kasdienis ITS pacientų svėrimas būtų reikšmingos informacijos apie skysčių kūne kaupimąsi ir galimą skysčių perkrovą teikiantis metodas, rutiniškai yra retai atliekamas dėl ribotų personalo ar įrangos išteklių. (44)

5.2 Skysčių perkrovos diagnostika

Skysčių perkrovos diagnostika yra sudėtinga, nes nėra sukurta tiesioginių ar tikslių skysčių perkrovos diagnostikos priemonių. (13) Klinikinėje praktikoje skysčių perkrovai nustatyti dažniausiai naudojami netiesioginiai parametrai, pavyzdžiui, kaip skysčių balansas, kūno svorio padidėjimas ir klinikiniai sutrikusio skysčių balanso požymiai, kaip edemos ar stazės. (13)

Visuotiniu susitarimu, paros skysčių balansas yra apskaičiuojamas kaip skirtumas tarp visų per 24 valandas paciento gautų ir pašalintų skysčių kiekio. (43) Kumuliacinis skysčių balansas, apibrėžiamas kaip bendras per visą gydymo laikotarpį sukaupytų skysčių kiekis ir yra apskaičiuojamas sudedant visus paciento paros skysčių balansus užfiksuotus gydymo eigoje. (43) Tačiau šie būdai leidžia įvertinti paciento skysčių būklę tik matematiškai ir turėtų būti vertinami kartu su klinikiniais parametrais.

Kritinių būklių pacientų išskiriamas paros šlapimo kiekis, kaip skysčių perkrovos rodiklis, gali būti nespecifinis, tačiau, teigiama, kad atsako į literatūroje aprašomą provokacinį furozemido testą rezultatai gali padėti įvertinti pacientui kylančią ūminio inkstų pažeidimo (angl. *acute kidney injury*, AKI) riziką bei priimti sprendimą, ar paciento būklė yra tinkama pereiti prie deresuscitacijos režimo. (44) Testo metu pacientui skiriama furozemido dozė paskaičiuojama pagal kūno masę 0,1

mg/kg, paciento atsakas vertinamas teigiamai, kai per 2 valandas nuo testo pradžios surinktas šlapimo kiekis yra didesnis nei 200 ml. (47)

Tarp laboratorinių tyrimų verčių taip pat nėra nepriklausomų tūrio būklės biomarkerių, padidėjusį vandens kiekį kraujo plazmoje galima atpažinti nebent kraujo tyrimų rezultuose nustatčius hemodiliuciją, pamatavus santykinės hemoglobino ir hematokrito koncentracijas bei nustatčius bendrojo baltymo ir albumino koncentracijų sumažėjimą. Pažymėtina, kad šie rodikliai nėra pakankamai specifiški. (44)

Vienas iš instrumentinių tyrimų, kuriuos būtų galima naudoti klinikinėje praktikoje skysčių balanso rodikliams įvertinti, yra bioelektrinio impedanso tyrimas (angl. *bioelectrical impedance analysis, BIA*). Bioelektrinio impedanso tyrimo metu nedidelė elektros srovės pagalba nustatomas bendras kūne esančio vandens kiekis (angl. *Total body water, TBW*), ekstraląstelinio ir intraląstelinio vandens kiekis (angl. *extracellular / intracellular water, ECW/ICW*) bei skysčio tūrio pertekliaus rodikliai (angl. *extravascular fluid/ intravascular fluid, EVF/IVF*) (19). Šiuo metu technologijos prieinamumas yra ribotas, tikimasi, kad ateityje ši technologija bus prieinamesnė klinikinėje ITS praktikoje. (48)

Informatyvūs klinikinės apžiūros metu skysčių perkrovą rodantys požymiai yra periferinės edemos ir plaučių edema (žr. 2 lentelė). (49) Vienu iš kliniškai greičiausiai pastebimų skysčių perkrovos sukeltų pasekmių yra laikoma plaučių edema, kurios fone greitai pasireiškia sutrikęs dujų mainų procesas. (27) Plaučių edemą rodo blogėjantys kvėpavimo funkcijos rodikliai, dėl skysčių perkrovos sukeltos intersticinės edemos besivystantis kvėpavimo nepakankamumas. Minkštosios periferinės edemos taip pat rodo skysčių kaupimąsi kūne, tačiau apatinių galūnių edemos gali būti mažiau specifiškas rodiklis, ypač pacientams sergantiems širdies ligomis, gali rodyti besivystantį lėtinį širdies nepakankamumą.

2 lentelė. Klinikiniai skysčių perkrovos kaupimosi organizme požymiai: periferinės ir plaučių edemų charakteristikos.

Svarbiausi klinikiniai skysčių kaupimosi organizme požymiai	
Periferinės edemos	Galūnių, įskaitant pėdas, kulkšnis, kojas, rankas ar plaštakas, patinimas
Plaučių edema	Plaučių edema rentgenologiškai ir/arba klinikiniai hipoksemijos požymiai – hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas (<i>deguonies saturacija <90 proc</i>)

5.3 Skysčių perkrovos įtaka gydymo ITS baigtims

Kritinių būklių pacientams didėjantis kumuliacinis skysčių balansas, ypač peržengęs 10% ribą, yra reikšmingas blogesnių gydymo baigčių rodiklis, susijęs su gydymo komplikacijomis, ilgesne gydymo ITS trukme, bei didesniu pacientų mirštamumu. (1,4,5,7,9,33,45,46) Messmer ir kt. 2020 m. sisteminės metaanalizės duomenimis nustatyta, kad tiek skysčių perkrova, tiek didesnis kumuliacinis skysčių balansas buvo susiję su didesniu ITS pacientų mirštamumu: po 3 dienų gydymo ITS pacientų su skysčių perkrova koreguota santykinė mirštamumo rizika 8,83 (95% PI 4,03–19,33), o didesniai kumuliaciniam skysčių balansui 2,15 (95% PI 1,51– 3,07). (1) Nustatytas ryšys tarp skysčių perkrovos ir didesnio pacientų mirštamumo pacientų su ūminiu inkstų pažeidimu grupėje, taip pat pacientų grupėje po chirurginės intervencijos. (1) Didėjantis kumuliacinis skysčių balansas buvo susijęs su didesniu mirštamumu pacientų grupėse su sepsiu, ūminiu inkstų pažeidimu, kvėpavimo funkcijos nepakankamumu. (1)

Prastesnes gydymo išėitis galima paaiškinti komplikacijomis, kylančiomis dėl infuzinės skysčių terapijos sąveikos su prasidėjusiu intersticinės edemos procesu, kas lemia tolimesnį organų disfunkcijos vystymąsi ir sudaro sąlygas didesnio laipsnio skysčių kaupimuisi. (44) Itin opia komplikacija, išstingančia sepsiniu šoku sergančius pacientus, yra laikomas globalus padidėjusio pralaidumo sindromas (angl. *global increased permeability syndrome, GIPS*), apibrėžiamas kaip skysčių perkrova, lydimą naujai atsiradusio organų nepakankamumo. Padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir endotelio gliukokalikso pažeidimas sukuria uždara uždegiminį ciklą, vadinamą „trečiuoju šoko smūgiu“ (angl. *the third hit of shock*). (44)

Skysčių perkrovos sukelta intersticinė audinių edema yra ypač pavojinga kapsulinės struktūros organams, pavyzdžiui kepenims ar inkstams, dėl kapsulės negalintiems laisvai keisti savo tūrio. (8) Šiuose organuose didėjant intersticiniam slėgiui sutrinka audinių perfuzija, todėl ilginiui sutrinka ir organų veikla. Inkstuose veninio spaudimo padidėjimas siejamas su ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo išsivystymu. (27) Didelių tūrių gelbstinčių skysčių infuzoterapija (angl. *fluid resuscitation*) gali sukelti greitą intraabdominalinio slėgio padidėjimą (angl. *intra-abdominal pressure, IAP*), po kurio toliau seka intraabdominalinio polikompartmento sindromo (angl. *polycapartment syndrome*) išsivystymas ir tolimesnis kepenų bei inkstų funkcijos blogėjimas. (44)

6. Skysčių perkrovos valdymas

6.1 Skysčių perkrovos prevencija

Intraveninę skysčių terapiją pradėti tikslinga tuo atveju, jei į cirkuliuojančio intravaskulinio skysčių tūrio padidėjimą yra stebimas teigiamas paciento organizmo atsakas, kurį galima patikrinti naudojant pasyvaus kojų pakėlimo testą (angl. *passive leg raise test*), arba pacientams, ventiliuojamiems dirbtine plaučių ventiliacija, galima naudoti iškvėpimo pabaigos „uždarymo“ testą

(angl. *end-expiratory occlusion test*). (44) Tolimesniam efektyviam skysčių terapijos taikymui pasiūlyta „skysčių valdymo“ (angl. *fluid stewardship*) koncepcija, kuri teigia, kad skysčių terapija privalo būti parenkama ir monitoruojama kaip bet kuris kitas gydymas farmakologiniais medikamentais. (33) Gydančiam gydytojui priimant sprendimą dėl skysčių terapijos skyrimo, koregavimo ar nutraukimo, siūloma atsižvelgti 4 pagrindinius kintamuosius: vaistas, dozė, trukmė, deeskalacija (angl. *4D's: drug, dose, duration, de-escalation*). (33) Taikant tikslingą intraveninę skysčių terapiją, svarbu identifikuoti tinkamus terapijos pradžios ir pabaigos taškus. Kai pacientas patiria šoką ir egzistuoja organizmo atsakas į skysčių terapiją, rekomenduojama vadovautis ankstyvos tinkamos skysčių terapijos gairėmis (angl. *Early Adequate Fluid Management, EAFM*). (31) Pakankama skysčių terapija „*Surviving Sepsis Guidelines 2024*“ (liet. „*Sepsio išgyvenimo gairės*“) yra apibrėžiama, kaip 30ml/kg kūno svorio skiriama skysčių infuzija per pirmąsias 3 valandas nuo gydymo pradžios. (50)

Iki šiol kaip veiksmingiausia strategija skysčių kaupimosi prevencijai yra laikoma tinkamai įvykdyta skysčių terapijos dalis - deeskalacija (angl. *de-escalation of fluid therapy*), kuri taikoma siekiant sumažinti de-resuscitacijos, t.y. aktyvaus skysčių pašalinimo, proceso poreikį. (44,51–53) Nutraukti skysčių terapiją rekomenduojama remiantis vėlyvos konservatyvios skysčių terapijos metodu (angl. *Late Conservative Fluid Management, LCFM*) - išnykus pradiniam šoko ir hipotenzijos ženklams hemodinamiškai stabiliam pacientui metodas turėtų būti pritaikytas jau pirmąją gydymo ITS savaitę, pasiekiant 2 iš eilės neigiamo skysčių balanso paras. (31) Remiantis Murphy ir kt. 2009 m. tyrimo rezultatais, sepsių sergančiųjų pacientų grupėje LCFM metodo naudojimas buvo susijęs su pagerėjusia organų funkcija ir didesniu išgyvenamumu (mirštamumas 41,9%), lyginant su pacientų grupe, kurioje nebuvo pasiekta LCFM (mirštamumas 77,1%). (54)

Intraveninės skysčių terapijos skyrimo metodai, skirti sumažinti skysčių kaupimosi riziką, sistemuotai pateikiamos 3 lentelėje pagal kiekvieną ROSE modelio fazę: (31) Svarbiausiu principu laikomas tikslingas skysčių skyrimas, kai paciento jautrumas papildomam skysčių kiekiui buvo įrodytas teigiamo organizmo atsako į cirkuliuojantį kraujo tūrį testu. Gelbstinčių skysčių (angl. *fluid resuscitation*) fazėje akcentuojama skysčių ir vazopresorių titravimas – skiriami maži boliusai. Optimizavimo fazėje siūloma pagal poreikį skirti albumino tirpalus, kadangi koloidai pasižymi stipresnėmis plazmos tūrį didinančiomis savybėmis. Optimizacijos ir de-eskalacijos fazėse pagrindinis terapijos principas yra mažinti skiriamų intraveninių tirpalų kieki.

3 lentelė. Veiksmai ROSE modelio fazėse, mažinantys skysčių kaupimosi riziką.

Gelbstinčių skysčių fazė	Maži i.v. skysčių boliusai skiriami 4 ml/kg, kai pacientas yra jautrus skysčiams. Anksti skiriamas norepinefrinas.
Optimizavimo fazė	Prieš skiriant papildomus boliusus, įvertinama paciento reakcija į skysčių terapiją. Esant papildomam boliusų poreikiui, skiriamas 20–25 % albuminas.
Stabilizavimo fazė	Mažinamas palaikomųjų skysčių kiekis.
De-eskalacijos fazė	Tikrinamas bendras paciento skysčių balansas. Skiriami diuretikai arba ultrafiltracija, pagal poreikį albumino infuzija.

Literatūroje siūlomas restriktinės skysčių terapijos algoritmas (angl. *restrictive fluid therapy*) tačiau dėl jo taikymo klinikinėje praktikoje dar nėra vienareikšmiškai nuspręsta, kadangi šios terapijos taikymo tyrimų rezultatai, ypač sepsių sergančiųjų pacientų grupėje, iki šiol išlieka prieštaringi. Aštuoniose Vakarų Europos valstybėse 2018 – 2021 metais vykdytas randomizuotas pilotinis tyrimas CLASSIC (įtraukęs 1554 sepsių sirgusių pacientų) pastebėjo mažiau nepageidaujamų gyvybei pavojingų įvykių (angl. *serious adverse events*) grupėje, kuriems buvo taikyta restriktinė skysčių terapija. (15) Tarp pacientų grupės, kuriai taikytas restriktinis skysčių terapijos režimas, nepastebėta 90 dienų mirštamumo skirtumo, lyginant su grupe, kuriai buvo taikytas įprastinis gydymas. (15) Siekiant padidinti ITS pacientų išgyvenamumą ir pagerinti ligos išėitis, ieškoma laboratorinių tyrimų - markerių, į kuriuos būtų galima atsižvelgti skiriant skysčių terapiją kritinių būklių pacientams metu, tarp jų kraujo serumo laktato koncentracija, tačiau šios srities tyrimai dar yra duomenų rinkimo stadijose. (52)

6.2 Aktyvus susikaupusių perteklinių skysčių pašalinimas (deresuscitacija)

Deresuscitacija yra aktyvus perteklinių organizme susikaupusių skysčių pašalinimo gydymo būdas, taikomas hemodinamiškai stabiliems klinikiškai skysčių perkrovos požymių turintiems pacientams. (44) Aktyvus skysčių šalinimas gali vykti titruojant kilpinius diuretikus arba taikant ultrafiltracijos metodą (nuolatinę inkstų pakaitinę terapiją, mažo efektyvumo hemodializę). (33) Atlikti tyrimai pagrindžia šių de-resuscitacijos metodų skysčių pašalinimo efektyvumą:

- a) Deresuscitacija suleidžiant 40 mg furozemido boliuso infuziją, vėliau furozemido infuzija leidžiama titruojant iki maksimalios 40 mg/h dozės (metodas tinkamas ir kitiems kilpiniams diuretikams). (55)
- b) Pacientams su ūmiu dekompenсуotu širdies nepakankamumu kartu su standartiniu kilpinių diuretikų režimu galima skirti kartą per parą 500 mg acetazolamido intraveniškai, šioje pacientų grupėje stebėtas efektyvesnis perteklinių skysčių pasišalinimas. (56)

- c) Nuolatinę inkstų pakaitinę terapiją arba mažo efektyvumo hemodializę siūloma naudoti pasireiškus nepakankamum atsakui į gydymą kilpiniais diuretikais arba sunkiam šalutiniam kilpinio diuretikos poveikiui, taip pat esant anurijai bei reguliariu režimu dializuojamiems pacientams. (31,44,57)

Svarbu paminėti, kad Martin ir kt. 2005 m. tyrimo rezultatai parodė, kad kartu su tradiciniu de-resuscitacijos režimu pacientui skiriant hiperonkotinio albumino tirpalo (20% ar 25%) buvo pastebėtas sinerginis poveikis tarp skysčių terapijos ir medikamentų, naudotų skysčių pertekliui pašalinti. (58) Remiantis nagrinėta literatūra, didžiausia teigiamas deresuscitacijos efektas gaunamas pradedant deresuscitaciją jau pirmąją gydymo ITS savaitę. (8) Deresuscitaciją siūloma nutraukti sėkmingai pasiekus neigiamą arba neutralų skysčių balansą, arba anksčiau, pasireiškus hemodinaminiam nestabilumui ar išryškėjus hipovolemijos požymiams. (53)

III. METODOLOGIJA

Nuo 2024–08–28 iki 2025–01–14 atliktas perspektyvusis stebėsenos tyrimas „Intraveninės skysčių terapijos skyrimas kritinių būklių pacientams“ (toliau – Tyrimas) tretinio lygio VUL Santaros klinikų Anesteziologijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centro I, II ir III reanimatologijos ir intensyviosios terapijos skyriuose (RITS). Tyrimui buvo gauti visi reikalingi VUL Santaros klinikų bei Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimai, taip pat visi pacientai, įtraukti į tyrimą buvo išsamiai supažindinti ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą (IASF).

Mano, kaip baigiamąjį darbą rengiančios medicinos studentės, darbas šiame tyrime buvo:

- pagalba rengiant dokumentus ligoninės ir regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimams gauti;
- schemų rengimas;
- tekstų vertimas;
- nuasmenintų duomenų rinkimas;
- įvedimas ir sisteminimas;
- dalyvavimas susitikimuose su projekto kolegomis – tyrėjais;
- nuasmenintų duomenų apdorojimas;
- duomenų bazės sukūrimas statistiniams skaičiavimams;
- statistinės analizės atlikimas;
- rezultatų analizė ir interpretavimas.

1. Tiriamųjų apibūdinimas

Tyrimui buvo naudota nuosekliai įtraukta tiriamųjų imtis (angl. *consecutive sampling*), įtraukti visi per 14 kalendorinių dienų laikotarpį nuo paskelbtos tyrimo ITS skyriuje pradžios naujai į ITS skyrių atvykę pacientai atitikę žemiau pateiktus įtraukties kriterijus (tikslios etapų vykdymo datos pateiktos 4 lentelėje, tyrimo plano aprašymo skirsnyje). Dėl tinkamumo tyrimui tikrinti 66 pacientai, iš jų reikalavimus atitiko ir IASF pasirašė 65. Iš viso į tyrimą įtraukti 65 pacientai, nei vienas pacientas eigoje iš tyrimo nepasitraukė ar nebuvo pašalintas dėl kitų priežasčių.

- Tiriamųjų įtraukimo į biomedicininį tyrimą kriterijai:
 - Suaugę pacientai, vyresni nei 18 metų amžiaus;
 - Pacientai naujai paguldyti į RITS dėl būklės pablogėjimo ar netikėtos kritinės ligos;
 - Paciento ar paciento artimųjų pasirašyta IASF.
- Neįtraukimo į biomedicininį tyrimą kriterijai:

- jaunesni nei 18 metų amžiaus asmenys;
- pacientai, anksčiau dalyvavę šiame tyrime;
- pacientai iš anksto suplanuotai perkelti į RITS (pvz., iš karto po planinio gydymo, operacijos);
- pacientai su dideliu nudegimu pažeistos odos plotu.

2. Pagrindinės ir antrinės vertinamosios baigtys

Pirminė baigtis – klinikinės skysčių perkrovos (angl. *fluid overload*) dažnis tarp gydytų pacientų ir jos sąsajos su intraveniniu būdu skiriamu skysčių kiekiu per 24h; skysčių kiekiu skirtu per visą gydymo ITS laikotarpį. **Antrinės baigtys** – skysčių perkrovos (nustatytos 3-čiąją gydymo ITS dieną ir arba paskutiniąją gydymo ITS dieną) ir kumuliacinio skysčių balanso ryšys su:

- gydymo trukme ITS (paromis),
- 28 ir 90 dienų mirštamumu.

Kaip pirminė vertinamoji baigtis buvo vertinamas pacientų su nustatyta skysčių perkrova skaičius (3-čią ir paskutinę gydymo dieną) ir jo sąryšis su gydymo metu pacientui skirtu vidutiniu skysčių kiekiu per 24h, skysčių kiekiu gautu per visą gydymo ITS laikotarpį.

Antrinės vertinamos baigtys:

1. Gydymosi ITS parų skaičius ir gydymo trukmės ryšys su skysčių perkrova (3-čią ir/ arba paskutinę gydymo dieną) bei kumuliaciniu skysčių balansu.
2. Mirštamumas praėjus 28 d. ir 90 d. nuo paguldymo į ITS dienos ir jo ryšys su skysčių perkrova (3-čią ir/ arba paskutinę gydymo dieną) bei kumuliaciniu skysčių balansu.

3. Tyrimo plano aprašymas

Šis Tyrimas vykdytas trimis etapais VšĮ Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Anesteziologijos, intensyvios terapijos ir skausmo gydymo centre. Kiekvieno etapo laikotarpis pateikiamas žemiau esančioje 4 lentelėje, čia pateikiamos kiekviename RITS skyriuje vykusių naujų pacientų įtraukimo intervalų pradžios ir pabaigos datos, taip pat duomenų rinkimo pabaigos data.

4 lentelė. Tyrimo vykdymo I, II ir III RITS etapai.

Etapas	Vykdantis skyrius	Pradžia	Naujų pacientų įtraukimo pabaiga	Duomenų rinkimo pabaiga	Trukmė
I	II RITS	2024-08-28	2024-09-10	2024-11-26	90 dienų
II	I RITS	2024-10-04	2024-10-17	2025-01-02	90 dienų
III	III RITS	2024-10-16	2024-10-24	2025-01-14	90 dienų

Į biomedicininį tyrimą buvo kviečiami pacientai, per 14 dienų nuo nustatytos Tyrimo etapo pradžios naujai hospitalizuoti dėl ūmių ligų ar netikėtos kritinės ligos į VšĮ Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Anesteziologijos, intensyvios terapijos ir skausmo gydymo centro I, II ir III RITS. Pacientai buvo įtraukiami į Tyrimą pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus. Atrankos kriterijus atitikusiems pacientams pasiūlyta dalyvauti Tyrime ir gaunamas jų sutikimas (IASF) prieš numatomą stebėjimą, asmuo į Tyrimą buvo įtraukiamas tik pasirašius IASF. Įtraukimo metu kiekvienam pacientui suteiktas individualus identifikacinis Tyrimo numeris, duomenų rinkimo metu duomenys jau buvo užkoduoti. Siekiant užtikrinti Tyrimo duomenų vientisumą, sektos pacientų pakartotinės hospitalizacijos į aktyvų įtraukimo periodą vykdančių RITS skyrių, tačiau kiekvienas pacientas RITS skyriuje per visą tyrimo laikotarpį gydytas tik kartą.

Visiems Tyrimo pacientams buvo pritaikytos visos įprastos VUL Santaros klinikose patvirtintos sveikatos priežiūros priemonės, ištyrimo metodai, kuriuos vykdė skyriuje dirbantys gydytojai ir slaugos personalas. Įtraukti į tyrimą pacientai, paguldymo į intensyvios terapijos skyrių metu buvo patikrinti dėl skysčių perkrovos (angl. *fluid overload*). Skysčių perkrovą įvertino tyrimą tuo metu atliekantis tyrėjas, pasiremdamas vienu ar daugiau toliau nurodytais parametrais (žr. 5 lentelė). Nors tyrimo tikslumui skaičiuojant skysčių kaupimosi kūne procentą būtų buvę naudinga sekti kasdienio pacientų svorio pokyčius, dėl techninių priemonių ir personalo trūkumo bei nenorint iškraipyti įprastos RITS taikomos pacientų gydymo praktikos, nuspręsta pacientų kasdien nesverti.

5 lentelė. Tyrime naudoti parametrai, skirti įvertinti paciento skysčių būklę.

Tyrime naudoti parametrai, skirti įvertinti paciento skysčių būklę		
Skysčių apskaitos parametrai	Kumuliacinis skysčių balansas	Suminis skysčių balansas mililitrais paciento gydymo ITS laikotarpiu.
	Paros skysčių balansas	Suminis skysčių balansas mililitrais per 24 val
Klinikiniai požymiai:	Periferinės edemos	Galūnių (pėdų, kulkšnų, kojų, rankų ar plaštakų) patinimas
	Plaučių edema	Plaučių edema stebima krūtinės ląstos rentgenogramoje, kompiuterinės tomografijos tyrime ar ultragarsiniame krūtinės ląstos tyrime.
		Klinikiniai hipoksemijos požymiai: hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas (<i>deguonies saturacija <90%</i>)

Kiekvieną gydymo intensyviosios terapijos skyriuje iki paciento išrašymo arba mirties momento buvo renkami duomenys apie paciento suvartojamų skysčių kiekį (ml), visą iš organizmo pašalinamą skysčių kiekį (ml) ir bendrą paciento kūne esančių skysčių būklę. Paros skysčių balansas buvo apskaičiuojamas iš bendro per gydymo parą suvartoto skysčių tūrio (ml) atimant bendrą paros skysčių išskyrimą. Pirminės duomenų analizės metu po 28 ir 90 dienų nuo hospitalizacijos RITS iš elektroninių duomenų bazių (ELI, ESPBI) buvo surenkami duomenys apie 28 ir 90 dienų išgyvenamumą.

4. Klinikinių duomenų rinkimas

Tyrimo duomenys buvo surinkti elektroniniame paciento aplankale (eCRF) Tyrimo elektroninėje duomenų rinkimo platformoje (angl. *Research Electronic Data Capture, REDCap*) iš įprastai prieinamų duomenų šaltinių (medicininis įrašų elektroninėje ligos istorijoje, ELI) paciento gydymo intensyviosios terapijos skyriuje metu. 28-os ir 90-tos dienų stebėjimo duomenys (angl. *follow-up*) buvo surinkti vertinant paciento medicininius įrašus ELI. Tyrimo statistinei analizei buvo naudojami tik užkoduoti pacientų duomenys.

6 lentelė. Klinikiniai tiriamųjų duomenys, kurie buvo surinkti tyrimo metu.

Duomenų tipas	Renkami duomenys	Šaltinis
Demografiniai ir antropometriniai duomenys	Amžius, lytis, ūgis, svoris	ELI
Laboratoriniai tyrimai	Bendras kraujo tyrimas, biocheminiai kraujo tyrimai.	ELI
Instrumentinių tyrimų duomenys	Krūtinės ląstos rentgenograma, kompiuterinės tomografijos tyrimas, ultragarsiniai krūtinės ląstos tyrimai.	ELI
Duomenys apie taikytą medikamentinį ir intervencinį gydymą	Gydymo reanimacijos skyriuje trukmė.	ELI
28 d. ir 90 d antrinės baigtys	Išgyvenamumas	ELI

Lentelėje nr. 6 pateikiama klinikinių duomenų išsklotinė, kurie buvo reikalingi tyrimo vykdymui. Amžius, lytis, ūgis, svoris surinkti siekiant įvertinti populiacijos demografinius ir antropometrinius duomenis statistinės analizės metu panaudojant aprašomosios statistikos metodus. Bendras kraujo tyrimas, biocheminiai kraujo tyrimai naudoti įvertinti paciento būklę atvykimo į RITS metu. Plaučių edemos, kaip charakteringo skysčių perkrovos požymio, įvertinimui rinkti paciento

duomenys apie krūtinės ląstos rentgenogramas, kompiuterinės tomografijos, ultragarsinių krūtinės ląstos tyrimų rezultatus. Gydomo RITS trukmė, bei 28 ir 90 dienų išgyvenamumas naudoti įvertinti antrinėms tyrimo baigtims.

5. Skysčių terapijos apskaita

Duomenų rinkinys apėmė kasdienes duomenis apie kiekvieno paciento būklę gydymo RITS laikotarpiu – nuo hospitalizacijos iki išrašymo – ir detalai fiksavo visus infuzuotus skysčius (kristaloidus, koloidus, kraujo produktus, enterinius ir parenterinius maisto papildus) bei geriamąsias formas (vanduo, arbata, sriuba ir kt.). „Paslėpti skysčiai“ (angl. *fluid creep*) tyrimo metodologijoje apibrėžti, kaip šie skysčių tūriai:

- 1) skysčiai suleisti kaip tirpiklis vaistams pernešti,
- 2) skysčiai panaudoti intraveninėms prieigoms bei enteriniam zondui priežiūrai,
- 3) koncentruoti kristaloidiniai tirpalai skirti koreguoti elektrolitų disbalansą.

Skysčiai duomenų rinkinyje suskaidyti į penkias kategorijas: gelbstintys (angl. *resuscitation fluid*) skysčiai, palaikomieji/pakeičiamieji, į organizmą patenkantys su mityba, kraujo produktai ir „paslėpti skysčiai“. Lentelėje nr. 7 pateikiamas detali surinktos informacijos apie skirtus skysčius išklotinė, išskirstyta pagal skysčių terapijos indikacijų kategorijas bei kiekvienoje įtraukiamus intraveninių skysčių ir tirpalų tipus (kristaloidų ar koloidų rūšys).

7 lentelė. Tyrimo metu renkami duomenys apie pacientams skiriamus skysčius.

Tyrimo metu renkami duomenys apie pacientams skiriamus skysčius	
Gelbstintys skysčiai	Gelbstintys skysčiai: izotoninis NaCl 0,9% tirpalas.
	Gelbstintys skysčiai: balansuoti kristaloidai.
	Gelbstintys skysčiai: koloidai.
Palaikomieji skysčiai	Palaikomieji skysčiai: izotoniniai kristaloidai/
	Palaikomieji skysčiai: balansuoti kristaloidai.
	Palaikomieji skysčiai: kiti kristaloidai.
	Palaikomieji skysčiai: sterilus vanduo nasogastrinio zondo priežiūrai.
	Palaikomieji skysčiai: išgertas vanduo.
	Palaikomieji skysčiai: albuminas.
"Paslėpti" skysčiai	Vaistų tirpikliai, prieigų "praplovimo" skysčiai, koncentruoti kristaloidų tirpalai.
Su mityba gaunami skysčiai	Enterinės ir parenterinės mitybos produktai.
Kraujo ir jo komponentų transfuzijos	Kraujo, eritricitų masės, trombocitų koncentrato, plazmos, krioprecipitato transfuzijos.

6. Duomenų apdorojimas ir rezultatų pateikimas

Duomenų analizė ir statistinė apdorojimo procedūra buvo atlikta naudojant Microsoft Excel 2025, versija 16.95.3, ir IBM SPSS Statistics 2025 versija 16.95.3. Statistinių testų reikšmingumui vertinti buvo taikyta įprasta reikšmingumo riba $p < 0,05$. Tendencija reikšmingumui laikyta p reikšmė intervale 0,05–0,1. Skaičiavimų vidurkiai pateikti su standartiniais nuokrypiais (*standard deviation*, SD), o medianos – su tarpkvartiliniais diapazonais (*interquartile range*, IQR). Statistinei analizei atlikti buvo taikyti 95% patikimumo intervalai (PI), atitinkantys biomedicinos moksluose įprastai taikomą standartą. Rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, jei PI neapėmė neutralios reikšmės ($OR \neq 1$). Grafikai ir vizualizacijos buvo kuriami SPSS aplinkoje naudojant programavimo kalbą Python, taikant paketus „Matplotlib“ ir „seaborn“, siekiant vizualizuoti statistinės analizės rezultatus.

7. Kintamųjų apskaičiavimas

Lentelėje nr. 8 pateikiami kiekvieno kintamojo apskaičiavimo SPSS sistemoje metodai. Skaitiniai kintamieji, kurių apskaičiavimui buvo reikalingi tik vienos gydymo paros duomenys, buvo skaičiuojami įvedant standartines formules (pvz. ***Paros skysčių balansas***,). Skaitiniai kintamieji, kurių apskaičiavimui buvo reikalingi tik kelių gydymo parų duomenys, skaičiuoti agreguojant paciento kelių gydymo parų duomenis (***kumuliacinis gydymo ITS skysčių balansas, paciento kasdienio skysčių balanso vidurkis, visas gautas skysčių kiekis ITS***). Kategorinis kintamasis ***pacientai su klinikiniais skysčių perkrovos požymiais gydymo ITS eigoje*** skaičiuotas agregavimo būdu kiekvienos gydymo paros duomenų formoje ieškant maksimalios reikšmės “taip”, reiškiančios skysčių perkrovos klinikinių požymių buvimą.

Skysčių perkrovai nustatyti buvo naudojamas tradicinis skysčių perkrovos, kaip kumuliacinio skysčių balanso padidėjimas $>10\%$ paciento pirminio kūno svorio. Atlikus pirminę duomenų analizę, nustatyta, kad didžioji dalis, t.y. 57 iš 65 pacientų (87,7%) bent vieną dieną intensyviosios terapijos skyriuje patyrė skysčių perkrovą, todėl remiantis mokslinėje literatūroje atliktų tyrimų duomenimis, nutarta įvesti papildomus kintamuosius: ***pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo dieną*** ir ***pacientai su skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną***. Detalus apskaičiavimo planas pateikiamas žemiau esančioje lentelėje nr. 8.

8 lentelė. Naudotų kintamųjų lentelė su kiekvieno kintamojo apskaičiavimo metodais.

Statistinėje analizėje naudoti kintamieji skysčių balansui įvertinti	
Kintamasis	Apskaičiavimas SPSS
Kumuliacinis gydymo ITS skysčių balansas	SPSS agreguojant kiekvienos gydymo paros duomenis, skaičiuojama suma visų paros skysčių balansų per visą gydymo ITS laikotarpį, ml.
Paros skysčių balansas	Skaičiuojami paciento paros duomenys pagal formulę: visų gautų skysčių suma ml – visų pašalintų skysčių suma, ml.
Paciento kasdienio skysčių balanso vidurkis	Skysčių balansų suma padalinta iš gydymo ITS dienų skaičiaus, gautas visų kasdieninių balansų vidurkis, ml.
Visas gautas skysčių kiekis ITS	SPSS programoje susumuoti visų gydymo parų metu gauti skysčių kiekiai, ml.
Pacientai su klinikiniais skysčių perkrovos požymiais gydymo ITS eigoje	Remiantis gydančio gydytojo sprendimu, skysčių perkrovos klinikinis pasireiškimas paciento paros formose buvo įvedama kaip nominalus kintamasis. Išvestinis kintamasis „Pacientai su klinikiniais skysčių perkrovos požymiais gydymo ITS eigoje“ apskaičiuotas kaip maksimali reikšmė (stebėtas pasireiškimas žymėtas reikšmė taip (1)), rodo, ar gydymo eigoje pacientui skysčių perkrova buvo pasireiškus kliniškai.
Pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo dieną	Skaičiuojamas 3 pirmųjų gydymo ITS dienų kumuliacinis skysčių balansas, ir palyginamas su pradiniu paciento svoriu, užfiksuotu atvykus į ITS. Jei 3 dienų kumuliacinis skysčių balansas yra didesnis, nei 10% pradinio kūno svorio, nustatoma skysčių perkrova.
Pacientai su skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną	Skaičiuojamas paciento viso gydymo laikotarpio kumuliacinis skysčių balansas, ir palyginamas su pradiniu paciento svoriu, užfiksuotu atvykus į ITS, jei paskutinę gydymo dieną kumuliacinis skysčių balansas yra didesnis, nei 10% pradinio kūno svorio, nustatoma skysčių perkrova.

8. Statistinės analizės metodų parinkimas

Statistinio duomenų apdorojimo metu naudoti šie testai:

1) Populiacijos aprašymo lentelių sukūrimui (lentelės nr. 9, 10, 11) naudota dviejų krypčių lentelės skaičiavimo funkcija, suskaičiuoti kiekvieno kintamojo bei atitinkamo kintamojo pacientų grupėse pasiskirstymai pateikiami skaičiumi su procentine išraiška, vidurkiu su standartiniais nuokrypiais, mediana su tarkvartiliniais intervalais.

2) Visiems skaitiniams kintamiesiems, patikrinti ar skaitiniai kintamieji pasiskirstę pagal normalųjį dėsningumą, priklausomai nuo kintamųjų imties dydžio buvo taikyti šie testai:

- kai imtis < 50 , Shapiro–Wilko testas,
- kai imtis ≥ 50 , Kolmogorovo–Smirnov testas.

3) Neparametrinei duomenų analizei (nenormalusis duomenų pasiskirstymas) skaitinio kintamojo pasiskirstymo (*gelbstintys skysčiai, palaikomieji skysčiai, paslėpti skysčiai, su mityba gaunami skysčiai, vidutinis gaunamas paros skysčių kiekis, paros diurezė, kiti pašalinti skysčiai, visi gydymo ITS metu gauti skysčiai, ml*) tarp 2 nepriklausomo nominalaus kintamojo grupių (*pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo ITS dieną ir be jos*) palyginimui naudotas Mann-Whitney U testas.

4) Neparametrinei duomenų analizei (nustačius nenormalųjį duomenų pasiskirstymą) skaitinio kintamojo pasiskirstymo (*gydymo ITS trukmė (paromis)*) tarp 2 nepriklausomo nominalaus kintamojo grupių (*pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo dieną arba paskutinę gydymo dieną ir be jos*) palyginimui naudotas Mann-Whitney U testas.

5) Neparametrinei duomenų analizei (nustačius nenormalųjį duomenų pasiskirstymą) skaitinio kintamojo priklausomybės nuo nepriklausomojo skaitinio kintamojo įvertinimui naudota Spearman'o koreliacija (*kumuliacinis skysčių balansas, ml, ir gydymo ITS trukmė, paromis*).

7) Neparametrinei duomenų analizei (nustačius nenormalųjį duomenų pasiskirstymą) skaitinio kintamojo pasiskirstymo (*kumuliacinis skysčių balansas, ml*) tarp 2 nepriklausomo nominalaus kintamojo grupių (*išgyvenę ir mirę pacientai 28 dienų intervale, išgyvenę ir mirę pacientai 90 dienų intervale*) palyginimui naudotas Mann-Whitney U testas. Vėliau atlikta logistinė regresija, kumuliacinio skysčių balanso įtakai mirštamumo tikimybei pagrįsti.

8) Fisher tikslusis testas buvo taikytas ištirti, ar dviejų kintamųjų pasiskirstymas yra nepriklausomas, tirtas kintamųjų *pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo dieną, pacientai su skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną* pasiskirstymas su kintamųjų *28 dienų mirštamumas, 90 dienų mirštamumas* pasiskirstymu. Toliau skaičiuota santykinė rizika (angl. relative risk, RR), šansų santykis (angl. Odds ratio, OR).

IV REZULTATAI

4.1 Populiacijos aprašymas

Į tyrimą buvo įtraukti 65 tyrimo atrankos kriterijus atitikę pacientai. Tiriamųjų populiaciją sudarė 36 vyrai (55,4%) ir 29 moterys (44,6%). Pacientų amžiaus mediana buvo 68 metai (IQR 61–80 metų). Kūno masės mediana siekė 76,6 kg (IQR 65–85 kg), kūno masės indekso (KMI) mediana – 25,7 kg/m² (IQR 23,0–28,7 kg/m²). Šie skaičiai pateikiami žemiau esančioje lentelėje nr. 9, taip pat išsami populiacijos aprašymo lentelė pateikiama prieduose (žr. Priedas nr. 1).

Vertinant pacientų pasiskirstymą pagal ligos ir teikiamo gydymo tipą, nustatyta, kad dauguma tyrime dalyvavusių pacientų buvo gydomi dėl terapinio pobūdžio susirgimų (n=43, 66,2%), 20 (30,8%) pacientų į ITS paguldyti po skubios chirurginės intervencijos, tik 2 (3,1%) pacientai pateko į ITS pablogėjus būklei po planinio chirurginio gydymo.

Populiacija taip pat palyginta pagal sepsio statusą vertinant 24 val. laiko intervalą nuo atvykimo į ITS: dauguma pacientų per pirmąsias 24 val. neturėjo sepsio požymių (n=55, 84,6%); su sepsiu registruoti 2 pacientai (3,1%); sepsinis šokas atvykimo į ITS metu diagnozuotas 8 pacientams (12,3%).

9 lentelė Tiriamųjų apibūdinimas pagal demografinius, antropometrinius rodiklius bei klinikinį kontekstą atvykus į ITS.

Tiriamųjų populiacijos aprašymas								
		Visa tiriamųjų populiacija	Pagal chirurginį/ terapinį paciento profilį			Sepsio statusas per 24 val. nuo atvykimo į ITS		
			terapinis	planinė chirurgija	skubi chirurginė intervencija	Nėra sepsio	Sepsis	Sepsinis šokas
		n=65	n=43 (66,2%)	n=2 (3,1%)	n=20 (30,8%)	n=55 (84,6%)	n=2 (3,1%)	n=8 (12,3%)
Lytis (n, %)	Moterys	29 (44,6%)	16 (37,2%)	1 (50,0%)	12 (60,0%)	28 (50,9%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	Vyrai	36 (55,4%)	27 (62,8%)	1 (50,0%)	8 (40,0%)	27 (49,1%)	2 (100,0%)	7 (87,5%)
Amžius, metai, mediana (IQR)		68 (61 - 80)	67 (61 - 74)	64 (60 - 68)	74 (60 - 83)	67 (55 - 80)	70 (67 - 72)	69 (61 - 77)
Kūno masė (kg), mediana (IQR)		76,6 (65 - 85)	77 (66 - 85)	78 (60 - 95)	77 (65 - 88)	75 (65 - 85)	76 (71 - 80)	80 (77 - 111)
BMI (kg/m2), mediana (IQR)		25.7 (23.0 - 28.7)	25.3 (23.2 - 27.9)	25 (22.3 - 27.8)	26.4 (22.9 - 31.8)	25.2 (22.8 - 29.4)	24 (21.9 - 26.1)	27.7 (25.3 - 35.5)

10 lentelė Duomenys apie skysčių perkrovą bei klinikines baigtis tiriamųjų populiacijoje.

Gydymo intensyviosios terapijos skyriuje baigtys pagal pacientų klinikinius profilius								
		Visa tiriamųjų populiacija	Pagal chirurginį/ terapinį profilį			Sepsio statusas per 24 val. nuo atvykimo į ITS		
			terapinis	planinė chirurgija	skubi chirurginė intervencija	Nėra sepsio	Sepsis	Sepsinis šokas
		n=65	n=43 (66,2%)	n=2 (3,1%)	n=20 (30,8%)	n=55 (84,6%)	n=2 (3,1%)	n=8 (12,3%)
Klinikiniai skysčių perkrovos požymiai atvykus	Nėra	48 (73,8%)	28 (65,1%)	1 (50,0%)	19 (95,0%)	44 (80,0%)	1 (50,0%)	3 (37,5%)
	Yra	17 (26,2%)	15 (34,9%)	1 (50,0%)	1 (5,0%)	11 (20,0%)	1 (50,0%)	5 (62,5%)
Gydymo trukmė ITS (dienomis)		3 (2 - 8)	3 (2 - 8)	3 (3 - 3)	2 (1 - 6)	3 (1 - 8)	15 (3 - 27)	5 (3 - 10)
28 dienų ITS mirtingumas		13 (20,0%)	11 (25,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	9 (16,4%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)
90 dienų mirtingumas		17 (26,2%)	13 (30,2%)	1 (50,0%)	3 (15,0%)	12 (21,8%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)
Pacientų su klinikiniais skysčių perkrovos požymiais gydymo eigoje skaičius	Nėra	31 (47,7%)	17 (40,0%)	1 (50,0%)	13 (65,0%)	30 (54,5%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	Yra	34 (52,3%)	26 (60,0%)	1 (50,0%)	7 (35,0%)	25 (45,5%)	2 (100,0%)	7 (87,5%)
Pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo dieną		42 (64,6%)	30 (69,8%)	0 (0,0%)	12 (60,0%)	36 (65,5%)	1 (50%)	5 (62,5%)
Pacientai su skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną		39 (60%)	26 (60,5%)	1 (50,0%)	12 (60,0%)	33 (60,0%)	0 (0,0%)	6 (75,0%)

Lentelėje nr. 10 pateikiamos populiacijos išeitys. Bendros tiriamųjų grupės gydymosi ITS trukmė, išreikšta mediana, buvo 3 dienos (IQR 2–8), ši tendencija tolygiai pasikartojo smulkesnėse

tiriamųjų grupėse (išskyrus „sepsio“ grupėje, tačiau dėl imties dydžio $n = 2$, imtis laikoma nereprezentatyvia). Ilgesnis gydymo laikas stebėtas sepsinio šoko pacientų grupėje (mediana 5, IQR 3–10). Bendras visos pacientų grupės 28 dienų mirtingumas buvo 20,0% (13 pacientų), o 90 dienų mirtingumas siekė 26,2% (17 pacientų). Didesnė procentinė mirštamumo dalis lyginant su bendra tyrimo populiacija taip pat stebima pacientų su septiniu šoku grupėje (28 dienų mirštamumas $n=4$ (50%), 90 dienų mirštamumas $n=5$ (62,5%)).

Taip pat remiantis kasdieninėse paciento stebėjimo formose įvestais duomenimis, buvo paskaičiuotas vidutinis visų ITS gydymo metu pacientui skirtų skysčių kiekis, grupės reikšmė pateikiama mediana su tarpkvartiliniu diapazonu (IQR). Į visų gautų skysčių vidurkio skaičiavimą įtraukti gelbstintys, palaikomieji, „paslėpti“ bei su mityba gauti skysčiai, šie vidutiniai dydžiai taip pat pateikiami ir atskirai, išskirstyti pagal aukščiau aptartas pacientų grupes. Bendros populiacijos paros gelbstinčių (angl. *resuscitation fluid*) skysčių mediana buvo 0 ml (IQR 0–83 ml), palaikomųjų skysčių – 951 ml (IQR 633–1333 ml), paslėptų skysčių – 295 ml (IQR 104–554 ml), o mitybinių skysčių – 42 ml (IQR 0–289 ml). Bendras paros metu gautų skysčių kiekis vienam vidutiniam pacientui sudarė 1805 ml (IQR 1245–2301 ml). Lyginant analizuojamas grupės žymių svyravimų tarp gaunamų skysčių kiekio medianų nestebima, tačiau sepsinio šoko grupėje pastebimas didžiausias gelbstinčių skysčių poreikis (mediana 79 ml, IQR 25–216 ml), kurį galima paaiškinti šių skysčių skyrimu pagal sepsio gydymo gaires.

Paciento paros diurezės mediana buvo 1239 ml (IQR 775–2056 ml), kitų pašalintų skysčių (su drenais ar kt.) kiekio mediana – 0 ml (IQR 0–80 ml). Tyrimo populiacijos mastu bendras paros skysčių balansas buvo teigiamas, jo mediana yra 164 (–379) – 625), didžiausias paros skysčių balansas bei jo IQR režių svyravimas taip pat stebėtas septinio šoko pacientų grupėje (mediana 438 ml, IQR (–96) – 1327 ml).

11 lentelė Skysčių terapijos komponentai ir paros balanso duomenys pagal chirurginį profilį ir sepsio būklę.

Tiriamųjų skysčių terapijos struktūra ir balansas							
	Visa tiriamųjų populiacija	Pagal chirurginį/terapinį profilį			Sepsio statusas per 24 val. nuo atvykimo į ITS		
		terapinis	planinė chirurgija	skubi chirurginė intervencija	Nėra sepsio	Sepsis	Sepsinis šokas
Vidutinė paciento paros rodiklio reikšmė:	n=65	n=43 (66,2%)	n=2 (3,1%)	n=20 (30,8%)	n=55 (84,6%)	n=2 (3,1%)	n=8 (12,3%)
Gelbstintys skysčiai, ml, mediana (IQR)	0 (0 - 83)	0 (0 - 83)	125 (0 - 250)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	45 (0 - 89)	79 (25-216)
Palaikomieji skysčiai, ml, mediana (IQR)	951 (633 - 1333)	944 (643 - 1275)	981 (300 - 1663)	1123 (553 - 1450)	951 (633 - 1340)	1479 (1025 - 1934)	667 (400-1129)
Paslėpti skysčiai, ml, mediana (IQR)	295 (104 - 554)	297 (104 - 554)	944 (498 - 1391)	211 (25 - 507)	278 (67 - 528)	531 (280 - 782)	488 (368 - 838)
Su mityba gauti skysčiai, ml, mediana (IQR)	42 (0 - 289)	63 (0 - 289)	476 (0 - 951)	21 (0 - 215)	42 (0 - 289)	82 (0 - 164)	78 (0 - 695)
Paros skysčių gavimas, ml, mediana (IQR)	1805 (1245 - 2301)	1841 (1254 - 2322)	2526 (1749 - 3304)	1721 (1003 - 2228)	1737 (1133 - 2248)	2237 (2008 - 2467)	1837 (1494 - 2617)
Paros diurezė, ml, mediana (IQR)	1239 (775 - 2056)	1317 (767 - 2133)	2260 (270 - 4250)	1038 (779 - 1738)	1275 (775 - 2000)	2437 (228 - 2646)	994 (360 - 1752)
Kiti pašalinti skysčiai, ml, mediana (IQR)	0 (0 - 100)	0 (0 - 80)	480 (0 - 960)	0 (0 - 106)	0 (0 - 100)	224 (0 - 449)	0 (0 - 44)
Paros skysčių balansas, ml, mediana (IQR)	164 (-379 - 625)	187 (-508 - 604)	-214 (-947 - 519)	148 (-193 - 812)	148 (-406 - 733)	-424 (-669 - 179)	438 (-96 - 1327)

4.2 Skysčių perkrovos dažnis tiriamųjų populiacijoje

Apskaičiavus kiekvienos dienos kumuliacinį skysčių balansą, palyginus jį su pradiniais paciento svoriu ir nustatius $>10\%$ kumuliacinio skysčių balanso padidėjimą, nustatyta, kad per visą gydymosi ITS trukmę skysčių perkrovą patyrė 87,7% pacientų.

Skaiciuojant skysčių perkrovą pagal kumuliacinį skysčių balansą, trečią gydymo parą 42 iš 65 pacientų (apie 64,6 %) patyrė skysčių perkrovą, perkrovos procentinis dažnis gana tolygiai pasiskirstė tarp visų pacientų grupių ir nežymiai svyravo nuo 60,0% (skubios chirurginės intervencijos grupėje) iki 69,8% (terapinėje grupėje). Paskutinę gydymo dieną skysčių perkrova remiantis kumuliaciniu skysčių balansu nustatyta 39 pacientams (60%), šis skaičius tolygiai stebėtas tarp grupių, kiek didesnis pasireiškimas fiksuotas sepsinio šoko pacientų grupėje (75%).

Analizuojant pacientus pagal klinikinius skysčių perkrovos požymius jiems atvykus į ITS, nustatyta, kad 17 (26,2 %) pacientų turėjo skysčių perkrovą jau atvykimo metu. Daugiausiai jų buvo tarp terapinio profilio pacientų – net 15 iš 43 (34,9 %). Skubios chirurginės intervencijos grupėje 19 iš 20 pacientų (95,0 %) turėjo skysčių perkrovą atvykus. Pagal sepsio statusą, daugiausiai skysčių perkrovą turinčių pacientų atvykus buvo nustatyta tarp pacientų su sepsiniu šoku – 5 iš 8 (62,5 %), tuo tarpu tarp pacientų be sepsio tokių buvo 11 iš 55 (20,0 %).

Vertinant pacientus, kuriems intensyviosios terapijos eigoje pasireiškė klinikiniai skysčių perkrovos požymiai, bendrai nustatyta, kad tokių pacientų buvo 34 (52,3 %). Daugiausiai jų buvo terapinio profilio grupėje – 26 iš 43 (60,0 %), tuo tarpu planinės chirurgijos grupėje tik 1 iš 2 (50,0 %), o skubios chirurgijos grupėje – 7 iš 20 (35,0 %). Pagal sepsio būklę, visi pacientai su sepsiu (2 iš 2) ir didžioji dalis pacientų su sepsiniu šoku (7 iš 8; 87,5 %) turėjo skysčių perkrovos požymių gydymo metu. Tarp pacientų be sepsio tokių buvo 25 iš 55 (45,5 %).

4.3 Gydymo ITS paros metu vidutiniškai skiriamų skysčių analizė

Remiantis kasdieniniais pacientų skysčių skyrimo duomenimis, buvo apskaičiuotas vidutinis vienam pacientui gydymo *paros* (24h) metu skiriamas skysčių kiekis, suskirstytas pagal skysčių paskirtį bei rūšį (žr. lentelė nr. 12). Bendras vidutinis *per parą* pacientui skiriamų skysčių kiekis siekė vidutiniškai 2035 ml (SD 1258 ml) (mediana 2060 IQR 1210–2730 ml).

12 lentelė Vienam pacientui per gydymo ITS parą vidutiniškai skiriamų skysčių kiekis.

Vienam pacientui per gydymo ITS parą vidutinis skiriamų skysčių kiekis					
	Procentinė dalis (%)	Vidurkis, ml	Standartinis nuokrypis (SD)	Mediana	Tarkvantinis diapazonas (IQR)
Bendras gelbstinčių skysčių kiekis	4,3%	87	413	0	0
Gelbstintys skysčiai: izotoninis NaCl 0,9% tirpalas	0,2%	5	58	0	0
Gelbstintys skysčiai: balansuoti kristaloidai	3,6%	74	380	0	0
Gelbstintys skysčiai: koloidai	0,4%	8	69	0	0
Bendras palaikomųjų skysčių kiekis	48,9%	995	954	895	1200
Palaikomieji skysčiai: izotoniniai kristaloidai	1,2%	25	109	0	0
Palaikomieji skysčiai: balansuoti kristaloidai	27,8%	565	751	425	1000
Palaikomieji skysčiai: kiti kristaloidai	3,7%	76	235	0	0
Palaikomieji skysčiai: sterilus vanduo nasogastrinio zondo priežiūrai	1,5%	31	116	0	0
Palaikomieji skysčiai: išgertas vanduo	13,7%	278	420	0	500
Palaikomieji skysčiai: albuminas	0,9%	19	54	0	0
"Paslėpti" skysčiai	22,8%	465	508	310	629
Su mityba gaunami skysčiai	22,0%	447	555	200	910
Kraujo ir jo komponentų transfuzijos	2,1%	42	171	0	0
Vidutinis paciento gaunamas skysčių kiekis	100,0%	2035	1258	2060	1520

Lentelėje nr. 12 matome, kad didžiausią, t. y. beveik pusę (48,9%), skirtų paros skysčių dalį sudarė palaikomieji skysčiai – vidutiniškai 995 ml (SD 954 ml, mediana 895 ml, IQR 1200 ml). Pagal šią paskirtį, dažniausiai buvo skirti balansuoti kristaloidai – vidutiniškai 565 ml per parą (27,8%), toliau seka paciento išgertas vanduo – 278 ml (13,7%), bei mažiau naudojami kiti kristaloidai – 76 ml (3,7%). Retesniais atvejais pacientams skirtas sterilus vanduo nasogastrinio zondo priežiūrai (31 ml, 1,5%), izotoninis NaCl 0,9 % tirpalas (25 ml, 1,2%) bei albuminas (19 ml, 0,9%).

Antrą didžiausią paciento per parą gaunamų skysčių dalį sudarė „paslėpti skysčiai“, kurių vidutinis kiekis buvo 465 ml per parą (22,8%) (mediana 310 ml (IQR 629 ml)). Reikšmingą dalį taip pat sudarė su mityba gaunamų skysčių dalis – vidutiniškai 447 ml (22,0%, SD 555 ml, mediana 200 ml, IQR 910 ml). Šie skysčiai buvo gaunami enteriniu būdu ar kitais papildomos mitybos metodais, prisidedančiais prie bendro paciento skysčių balanso.

Gelbstinčių skysčių vidurkis tirtos populiacijos mastu apskaičiuotas nedidelis – vidutiniškai 87 ml (4,3%, SD 413 ml, mediana – 0 ml). Šioje grupėje dažniausiai naudoti buvo balansuoti kristaloidai (vidutiniškai 74 ml per parą).

Kraujo komponentų transfuzijos kaip atskira grupė sudarė vidutiniškai tik 42 ml per parą (2,1%, SD 171 ml, mediana – 0 ml), tai rodo bent tyrimo metu buvusią santykinai nedažną šių komponentų naudojimą kasdienėje ITS praktikoje lyginant su kitomis intraveninės skysčių terapijos rūšimis.

Apibendrinant lentelės analizę, matome, kad didžiąją dalį kasdieninio skysčių poreikio stabilios būklės ITS pacientams užtikrina palaikomųjų skysčių grupė, taip pat ženkliai prisideda

“paslėpti” ir su mityba gaunami skysčiai, tuo tarpu gelbstintys skysčiai ir kraujo komponentų transfuzijos sudaro mažesnę bendrojo skysčių kiekio dalį, skiriami esant hemodinaminiam nestabilumui.

4.4 Skysčių terapijos skirtumai pacientų su skysčių perkrova ir be skysčių perkrovos grupėse

Atsižvelgiant į gydymo ITS trukmės medianą (3 paros), buvo lyginami ITS pacientų vidutiniai paros skysčių suvartojimo rodikliai tarp dviejų grupių: pacientų, patyrusių skysčių perkrovą 3-čiąją gydymo ITS parą, ir be skysčių perkrovos. Buvo tikimasi, kad pacientų grupė su skysčių perkrova išsiskirs didesniu bendru per visą gydymo trukmę gautų skysčių kiekiu, bei didesnėmis vidutinėmis atskirų kategorijų paros skysčių infuzijomis. Kadangi analizuoti kintamieji buvo pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį, pacientų grupių su klinikiniais skysčių perkrovos požymiais ir be jų palyginimui taikytas neparametrinių duomenų analizei taikomas Mann–Whitney U testas (testo rezultatai pateikiami lentelėje nr. 13).

Mann-Whitney-U kriterijaus reikšmė parodė, kad statistiškai reikšmingai didesnę vidutinę *paslėptų skysčių* (angl. *fluid creep*) per parą gaudavo pacientai su skysčių perkrova (412,8 ml), palyginti su tais, kuriems perkrova nebuvo nustatyta (168,2 ml; $U = 321,5$; $p = 0,027$). Taip pat buvo nustatyta, kad bendras *vidutinis per parą gaunamų skysčių kiekis* buvo reikšmingai didesnis perkrovos grupėje (2006,3 ml) nei grupėje be skysčių perkrovos (1301,7 ml; $U = 292,0$; $p = 0,009$). Taip pat, pacientai, patyrę skysčių perkrovą 3-čią gydymo parą, viso gydymo metu gavo reikšmingai daugiau skysčių (5375,0 ml), palyginti su pacientais be perkrovos (3000,0 ml; $U = 330,5$; $p = 0,037$).

Mann-Whitney-U kriterijaus reikšmė parodė, kad pacientų su perkrova *paros diurezė* buvo mažesnė (995,0 ml), lyginant su pacientais be perkrovos (1700,0 ml), ir šis skirtumas taip pat buvo statistiškai reikšmingas ($U = 691,0$; $p = 0,004$).

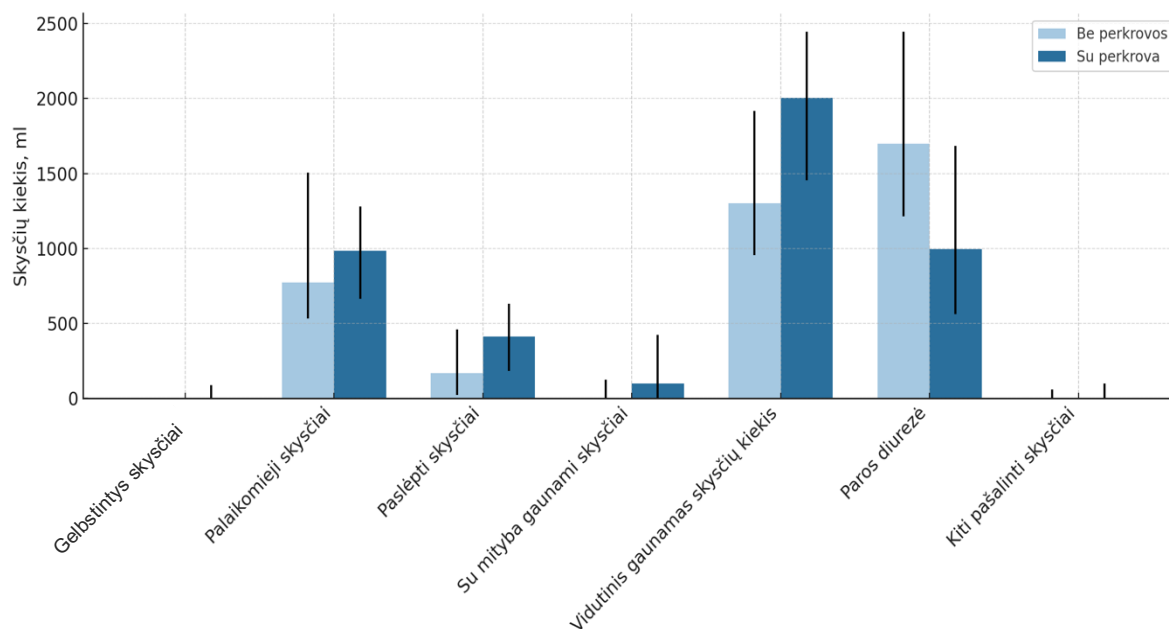
Tuo tarpu, remiantis p reikšmėmis, statistiškai reikšmingi skirtumai tarp pacientų grupių nenustatyti skiriant *palaikomuosius skysčius* ($p = 0,700$), *gelbstinčius skysčius* ($p = 0,279$), *kartu su mityba gaunamų skysčius* ($p = 0,059$) bei *kitų pašalintų skysčių (su drenais ir kt.) kiekyje* ($p = 0,662$).

Diagramoje žemiau (žr. pav. nr. 1) vizualiai pateikiami vidutiniai paros skysčių suvartojimo rodikliai tarp šių grupių: pacientų, patyrusių skysčių perkrovą 3 gydymo ITS parą, ir be skysčių perkrovos 3 gydymo parą (pateikiamos grupių medianos su tarpkvartilinį diapazoną vaizduojančiais rėžiais, IQR).

13 lentelė Mann-Whitney-U testo rezultatai skysčių skyrimo rodiklių palyginimui tarp grupių patyrusių ir nepatyrusių skysčių perkrovos 3-čiąją gydymo ITS dieną.

Vidutinis paciento paros (24h) rodiklis, ml	Skysčių perkrova 3 gydymo dieną		Mann–Whitney U kriterijaus reikšmė	p reikšmė
	Pacientai be perkrovos (n=23)	Pacientai su perkrova (n=42)		
Gelbstintys skysčiai	0,0	0,0	418	0,279
Palaikomieji skysčiai	774,3	985,0	454,5	0,700
Paslėpti skysčiai	168,2	412,8	321,5	0,027
Su mityba gaunami skysčiai	0,0	100,5	353,5	0,059
Vidutinis gaunamas paros skysčių kiekis	1301,7	2006,3	292	0,009
Paros diurezė	1700,0	995,0	691	0,004
Kiti pašalinti skysčiai	0,0	0,0	454	0,662
Visi gydymo ITS metu gauti skysčiai, ml	3000,0	5375,0	330,5	0,037
Vidutinio paros skysčių pasiskirstymas tarp pacientų grupių su ir be skysčių perkrovos 3 ITS parą.				

1 pav. Vidutinių paros skysčių rodiklių palyginimas tarp pacientų grupių su ir be skysčių perkrovos 3-čiąją gydymo ITS parą.



4.5 Antrinės tyrimo baigtys

4.5.1 Kintamųjų įtaka gydymo ITS trukmei

Buvo iškelta hipotezė, kad didesnis kumuliacinis skysčių balansas bei skysčių perkrova patirta 3-čiąją gydymo parą ar paskutinę gydymo parą, bus susiję su ilgesne gydymo ITS trukme.

Tikėtasi, kad didesnis kumuliacinis skysčių balansas bus susijęs su ilgesne gydymo ITS trukme. Dviejų nenormaliai pasiskirsčiusių skaitinių kintamųjų tarpusavio ryšio tyrimui buvo atlikta Spearman'o koreliacijos analizė (žr. lentelė nr. 14). Spearman'o koreliacijos testas parodė labai silpną teigiamą koreliaciją tarp kumuliacinio skysčių balanso ir gydymo ITS trukmės paromis ($\rho = 0.079$), tačiau ši tendencija nebuvo statistiškai reikšminga ($p = 0.532$). Daroma išvada, kad kumuliacinio skysčių balanso skirtumai neturėjo statistiškai reikšmingo ryšio su pacientų gydymo ITS trukme.

Taip pat tikėtasi, kad skysčių perkrova, nustatyta 3 gydymo parą arba gydymo ITS pabaigoje (paskutinę gydymo ITS parą), bus susijusi su ilgesniu gydymu ITS. Nenormaliai pasiskirsčiusiojo kintamojo gydymo ITS trukmei analizuoti tarp grupių su ir be skysčių perkrovos atitinkamu laiko momentu (3-čiąją gydymo dieną ar paskutinę gydymo dieną), naudotas neparametrinis Mann-Whitney U testas (žr. lentelė nr. 15). Siekta įvertinti, ar gydymo ITS parų skaičius statistiškai reikšmingai skiriasi tarp pacientų, turėjusių arba neturėjusių skysčių perkrovos. Nustatyta, kad skysčių perkrova, patirta trečią gydymo parą, taip pat skysčių perkrova paskutinę gydymo parą nėra statistiškai reikšmingai susiję su ilgesne gydymo trukme (p reikšmės atitinkamai $p = 0.242$ ir $p = 0.813$).

Daroma išvada, kad analizuoti kintamieji mūsų tyrtyje populiacijoje neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio stacionarinio gydymo ITS ilgumui, gydymo trukmė galėjo būti veikiamą kitų kintamųjų ar gydymo eigos protokolų.

14 lentelė Spearmano koreliacijos testo rezultatai kumuliacinio skysčių balanso, ml, ryšiui su gydymo ITS trukme nustatyti.

Kumuliacinio skysčių balanso įtaka gydymo ITS trukmė		
Kintamasis	Spearmano koreliacijos testas, ρ	p reikšmė
Kumuliacinis skysčių balansas, ml	0,079	0,532

15 lentelė Mann-Whitney U testo rezultatai: skysčių perkrovos ryšys su gydymo ITS trukme.

Skysčių perkrovos įtaka gydymo ITS trukmei		
Kintamasis	Mann Whitney U kriterijaus reikšmė	p reikšmė
Pacientai su skysčių perkrova 3-čiąją gydymo dieną	398	0,242
Pacientai su skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną	489	0,813

4.5.2 Kintamųjų įtaka 28 ir 90 dienų mirštamumui

Buvo iškelta hipotezė, kad kintamieji: skysčių perkrova 3 gydymo dieną, skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną, bei didesnis kumuliacinis skysčių balansas, ml, turės neigiamą įtaką paciento 28 ir 90 dienų išgyvenamumui.

Nominaliųjų kintamųjų *skysčių perkrova 3 gydymo dieną, skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną* ryšio įvertinimui su 28 ir 90 dienu mirštamumu naudotas Fisher testas (žr. 16 lentelė) parodė, kad statistiškai reikšmingas ryšys egzistuoja tarp šių kintamųjų:

- Skysčių perkrovos trečiąją gydymo dieną ir 28 dienų mirštamumo: ($p = 0.002$);
- Perkrova paskutinę gydymo dieną rodė reikšmingą ryšį ir su 28 dienų mirštamumas: ($p < 0.001$), ir su 90 dienų mirštamumu ($p = 0.008$).

Kumuliacinio skysčių balanso, ml, skirtumams tarp 28 ir 90 dienų išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų grupių palyginimui naudotas Mann – Whitney – U testas.

Mann–Whitney U testas buvo taikytas įvertinant, kaip kumuliacinis skysčių balansas ir bendras visų ITS metu gautų skysčių kiekis yra susiję su 28 ir 90 dienų mirštamumu (žr. 16 lentelė). Rezultatai parodė, kad kumuliacinis skysčių balansas turėjo reikšmingą sąsają su mirštamumu. Pacientams, mirusiems per 28 dienas nuo atvykimo į ITS pradžios, šis rodiklis buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei išgyvenusiems ($U = 128$; $p = 0,001$). Panašus rezultatas nustatytas ir analizuojant 90 dienų mirštamumą – pacientams, mirusiems per 90 dienų, kumuliacinis skysčių balansas taip pat buvo reikšmingai didesnis ($U = 233$; $p = 0,009$). Šie rezultatai leidžia manyti, kad didesnis kaupiamasis skysčių balansas gali būti susijęs su blogesne prognoze.

16 lentelė Statistinių testų kintamųjų ryšiui su mirštamumu įvertinimui.

Statistinių testų rezultatai kintamųjų ryšio su 28 ir 90 dienų mirštamumu įvertinimui				
Mann–Whitney U testas rezultatai				
	su 28 dienų mirštamumu		su 90 dienų mirštamumu	
	U kriterijus	p reikšmė	U kriterijus	p reikšmė
Kumuliacinis skysčių balansas, ml	128	0,001	233	0,009
Fisher tikslaus testo rezultatai				
	su 28 dienų mirštamumu		su 90 dienų mirštamumu	
	p reikšmė		p reikšmė	
Pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo dieną	0,002		0,087	
Pacientai su skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną	0,001		0,008	

Dėl per mažos tiriamųjų imties (65 pacientai) ir per stiprios kintamųjų, aprašančių skysčių perkrovą, koreliacijos, atlikta logistinė analizė negalėjo pateikti koeficientų ir šansų santykio reikšmių

skysčių perkrovos daromos įtakos mirštamumo tikimybei įvertinti. Tolimesnis santykinės rizikos ir šansų santykių skaičiavimas buvo atliktas rankiniu būdu (žr. 17 lentelė).

Reliatyvios rizikos skaičiavimo rezultatai parodė, kad visi per 28 dienų neišgyvenę pacientai turėjo skysčių perkrovą 3-čiąją gydymo dieną, ir didžioji dauguma gydymo pabaigoje, todėl santykinės rizikos apskaičiuoti nebuvo galima. Santykinės rizikos skaičiavimo metu tik *skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną* buvo statistiškai reikšmingą ryšį su didesniu 90 dienų mirštamumu (RR= 5, 95% PI 1,25 - 20,06, p = 0,008).

Šansų santykio skaičiavimo rezultatai parodė, kad *skysčių perkrova trečią gydymo dieną* buvo reikšmingai susijusi su *28 dienų mirštamumu* – pacientams, turėjusiems skysčių perkrovą trečią parą, mirties tikimybė buvo reikšmingai mažesnė (OR = 0,05; 95 % PI: 0,00–0,86; p = 0,002). Tuo tarpu *skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną* buvo susijusi su reikšmingai didesne mirties tikimybe (OR = 26,0; 95 % PI: 1,46–461,53; p = 0,001).

Analizuojant 90 dienų mirštamumą, nustatyta, kad skysčių perkrova trečią parą nepasiekė statistinio reikšmingumo ir turėjo tik tendenciją didesnei mirties rizikai (OR = 3,33; p = 0,087), tačiau skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną buvo statistiškai reikšmingas rizikos veiksnys (OR = 7,50; 95 % PI: 1,54–36,42; p = 0,008).

Šie rezultatai rodo, kad skysčių perkrova gydymo pabaigoje labiau susijusi su padidėjusiu mirštamumu, o ankstyva (3 parą) – tik epizodiškai svarbi, ir kai kuriais atvejais gali būti susijusi net su mažesne rizika.

17 lentelė. Skysčių perkrovos įtaka 28 ir 90 dienų mirštamumui.

Santykinės rizikos ir šansų santykių analizė: skysčių perkrovos įtaka 28 ir 90 dienų mirštamumui					
	Santykinė rizika, RR	95% PI	Šansų santykis, OR	95% PI	p reikšmė
28 dienų mirštamumas					
Skysčių perkrova 3 gydymo dieną	∞	∞	0.05	0.00 - 0.86	0,002
Skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną	∞	∞	26.0	1.46 - 461.53	0.001
90 dienų mirštamumas					
Skysčių perkrova 3 gydymo dieną	2,56	0,82 - 7,98	3.33	0.84 -13.15	0.087
Skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną	5,00	1,25 - 20,06	7.50	1.54 - 36.42	0.008

Siekiant išanalizuoti tikslią kumuliacinio skysčių balanso daromą įtaką mirštamumo tikimybei, atlikta logistinė analizė (žr. 18 lentelė). Logistinė regresinė analizė parodė, kad kaupiamasis skysčių balansas yra statistiškai reikšmingas nepriklausomas 28 dienų mirštamumo

prediktorius ($\beta = 0,000192$; OR = 1,0002; 95 % PI: 1,000–1,000; $p = 0,008$). Nors efektas atrodo mažas, net nedidelis papildomas skysčių kiekis buvo susijęs su padidėjusia mirties rizika.

Tuo tarpu 90 dienų mirštamumui kumuliacinis balansas statistiškai nebuvo reikšmingas, turėjo tik tendenciją reikšmingumui ($p = 0,084$), ir nebuvo laikytinas nepriklausomu rizikos veiksniu (OR = 1,000; 95 % PI: 1,000–1,000).

18 lentelė. Logistinės regresijos modelis kumuliacinio skysčių balanso įtakai 28 ir 90 dienų mirštamumui prognozuoti.

Logistinės regresijos modelis kumuliacinio skysčių balanso įtakai 28 ir 90 dienų mirštamumui prognozuoti				
Kintamasis	β Koeficientas	Šansų santykis, OR	95% PI	p reikšmė
28 dienų mirštamumui				
Intercept	-1,827	0,161	0,072 - 0,351	<0,001
Kumuliacinis skysčių balansas, ml	0.000192	1.0002	1.000 - 1.000	0.008
90 dienų mirštamumui				
Intercept	-1,240	0,2893	0,155 - 0,540	<0,001
Kumuliacinis skysčių balansas, ml	<0,001	1,000	1,000 - 1,000	0,084

4.6 Rezultatų aptarimas

4.6.1. Skysčių perkrovos dažnio tyrimo populiacijoje aptarimas

Mūsų gautas pacientų su skysčių perkrova skaičius (trečią gydymo parą 64,6 %, o gydymo pabaigoje 60%) yra truputį didesnis, nei kitų, panašių tyrimų rezultatuose pateikiami skysčių perkrovos dažniai. Dėl ribotų techninių galimybių, mūsų Tyrime pacientai nebuvo sveriami kasdien, o tiriamojo kūno svorį įvertindavo pacientą gydantis gydytojas ELI duomenų pagalba. Toks duomenų surinkimo būdas, bei vėlesnis apdorojimas skaičiuojant kumuliacinio skysčių balanso pokytį, galėjo palikti paklaidų rezultatuose.

Tačiau ir nagrinėtoje literatūroje skysčių perkrovos pacientams dažnis pateikiamas įvairus, to priežastis yra naudojami skirtingi skysčių perkrovos apibrėžimai, skysčių perkrova taip pat tirama skirtingais gydymo etapais. Pavyzdžiui, Gomes ir kt. 2015 m. 158 pacientų ITS populiacijoje skysčių perkrovą nustatė 8,2% ITS pacientų, remiantis kumuliacinio skysčių balanso padidėjimu daugiau nei 10% nuo pradinio kūno svorio. (5) Mitchell ir kt. 2015 m. naudodami tą patį skysčių perkrovos apibrėžimą kaip Gomes ir kt. (2015), savo pacientų populiacijoje nustatė 35% skysčių perkrovos dažnį. (59) Vaara ir kt. (2012) nustatė, kad iš 283 pacientų, tyrimo metu 76 pacientams (26,9 %) nustatyta skysčių perkrova (angl. *fluid overload*). (46) Waskowski ir kt. (2022) tyrime, nagrinėjusiame 2 158 pacientus su ūminiu širdies nepakankamumu ar kardiogeniniu šoku, teigia, kad iš jų 8,6% pacientų išrašymo dieną turėjo skysčių perkrovą (naudotas kumuliacinio skysčių balanso padidėjimas daugiau nei 5% nuo pradinio kūno svorio). (60) Į daugumą skysčių terapiją ITS

analizuojančių tyrimų įtraukiami pacientai jau turintys skysčių perkrovą. Vieningai teigiama, kad ITS pacientų populiacijoje skysčių perkrova yra dažnas reiškinys.

Tačiau anot Messmer ir kt. 2020 m., nors daugumoje šiuolaikinių tyrimų kumuliacinis skysčių balansas naudojamas kaip skysčių perkrovos pakaitinis rodiklis, teigiamas kumuliacinis skysčių balansas pats savaime nerodo skysčių perkrovos. (1) Idealiu atveju, tyrimuose turėtų būti analizuojami klinikiniai skysčių perkrovos ženklai kartu su pradinį kūno svorį $>10\%$ viršijančiu kumuliaciniu skysčių balansu, šios metaanalizės autoriai pabrėžia ryškų tokių studijų stygių. (1)

Analizuojant pacientus pagal klinikinius skysčių perkrovos požymius, šiuos požymius atvykimo į ITS metu turėjo 26,2 %, gydymo eigoje toks skaičius siekė 52,3%. Rezultatai artimi Kelm ir kt. 2015 m. tyrimo rezultatams. Kelm ir kt. (2015) analizuodamas skysčių perkrovą rėmėsi klinikiniais požymiais (pavyzdžiui: naujai atsiradusią periferinę ar plaučių edemą laikė klinikiniu skysčių perkrovos požymiu). Nustatyta, kad skysčių perkrova pirmąją dieną buvo rasta 271 pacientui (67 %), o 182 pacientams (48 %) ji išliko ir toliau. (61) Svarbu paminėti, kad mūsų Tyrime matematiškai įvertinus skysčių perkrovą pagal kumuliacinio skysčių balanso pokytį, gautas panašus rezultatas. Paciento skysčių perkrovos nustatymas įvertinant tik klinikinius skysčių perkrovos požymius nėra tikslus metodas skysčių perkrovai nustatyti.

Tačiau remiantis Šiaurės Europos šalyse vykdyto FFAKI tyrimo išvadomis, nepaisant šio metodo nepakankamo tikslumo, jis yra dažniausiai naudojamas klinikinėje praktikoje (13) Stipresnė tendencija į skysčių perkrovą mūsų Tyrime pastebėta tarp terapinio pobūdžio pacientų, bei pacientų su sepsiniu šoku. Žinant, kad terapinio profilio pacientai dažnai serga lėtinėmis ar ūmiomis vidaus organų ligomis, kurios sutrikdo skysčių pasišalinimą iš organizmo (pvz., širdies, inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu), galima teigti, kad šių pacientų grupėje klinikinių skysčių perkrovos ženklai nebūtinai rodė ūmią, infuzoterapijos sąlygotą skysčių perkrovą. Arba priešingai - ši pacientų grupė galėjo būti labiau linkusi į skysčių kaupimą ir į greitesnę skysčių perkrovos išsivystymą gydymo ITS metu.

4.6.2 ITS paciento gaunamų paros skysčių analizės aptarimas

Remiantis pateiktais rezultatais, galima daryti kelias svarbias išvagas apie skysčių skyrimo praktiką intensyviosios terapijos skyriuje (ITS).

Pirma, gauti duomenys patvirtina, kad stabilios būklės pacientams didžiausią gaunamų paros skysčių dalį sudaro palaikomieji skysčiai, kurių vidutinis kiekis per parą Tyrimo duomenimis sudarė daugiau kaip 48,7 % viso vidutinių pacientui skiriamų per parą skysčių kiekio. Šiuos kiekius galime tiesiogiai palyginti su van Regenmortel ir kt. 14 654 pacientų imties 2018 m. atlikto tyrimo rezultatais, kuriuose palaikomieji skysčiai vidutiniškai sudarė 24.7% vieno ITS gydomo paciento skysčių kiekio. (14)

Gelbstinčių skysčių (angl. *resuscitation fluid*) mūsų Tyrime pacientai gavo mažiau, nei minėto 2018 m. van Regenmortel ir kt. tyrimo populiacija. Tai galėtume bandyti paaiškinti populiacijos kritinių būklių pasiskirstymu: gydančių gydytojų įvestais duomenimis per 24 val. nuo atvykimo į ITS sepsis nustatytas 3,1% pacientų, 12,3% nustatytas sepsinis šokas (neturime duomenų dėl sepsio išsivystymo vėlesniame gydymo ITS laikotarpyje). Todėl galima manyti, kad didžiajai daugumai pacientų aktyvios gelbstinčių skysčių terapijos poreikis buvo epizodinis ar ribotas.

Nustatyta pacientui tenkanti paros „paslėptų“ skysčių (angl. *fluid creep*) paros dalis 22,8% yra šiek tiek mažesnė, tačiau atitinka kitų literatūroje aprašomų tyrimų rezultatus (van Regenmortel ir kt. 2018 m. pateikia 32,6%). (14) Lindén-Søndersø ir kt. 2019 taip pat nustatė, kad nuo antrosios gydymo ITS dienos su gelbstinčių skysčių terapija nesusiję skysčiai sudaro didžiausią paciento per parą gaunamų skysčių dalį, o „paslėptų“ skysčių kategorijai priskiriami skysčiai, sudarė didžiausią su gelbstinčių skysčių skyrimu (angl. *non-resuscitation fluid*) nesusijusią skysčių dalį per 5 dienų stebėjimo periodą (2400 [1270–4030] ml). (16) Verta paminėti, kad Tyrimo metodologijoje „paslėptų“ skysčių kategorijai priklausančių tirpalų registravimas slaugos lape ir įtraukimas į paciento skysčių balansų skaičiavimą buvo įprastinė VUL SK RITS praktika dar prieš pradedant šį Tyrimą, galėjusi daryti ilgalaikę įtaką skyriaus „skysčių valdymo“ (angl. *fluid stewardship*) strategijai.

Apibendrinant paros vidutinio skysčių kiekio pasiskirstymo tarp skiriamų skysčių grupių rezultatus, galima teigti, kad mūsų tyrimo rezultatai atitinka šiuolaikinės intensyvios terapijos praktikos tendencijas. Didesnės palaikomųjų skysčių procentinės dalies priežastimi galime laikyti tai, kad pacientų būklei stabilizavusis ir nebesant poreikio tęsti ūmios gelbstinčių skysčių skyrimo režimą (angl. *resuscitation*), skysčiai buvo skiriami organizmo homeostazės palaikymui ir elektrolitų pusiausvyros užtikrinimui.

4.6.3 Skysčių terapijos skirtumų tarp pacientų su skysčių perkrova ir be jos aptarimas

Išskirsčius pacientus pagal 3-čiąją gydymo ITS dieną patirtos skysčių perkrovos statusą, ir palyginus vidutinį gaunamą skysčių kiekį per gydymo ITS parą (24h), nustatytos trys pagrindinės tendencijos.

Visų pirma, pacientai su skysčių perkrova gaudavo statistiškai reikšmingai didesnę vidutinę *paslėptų skysčių* (angl. *fluid creep*) kiekį. Antra, nustatyta, kad bendras *vidutinis per parą gaunamų skysčių kiekis* buvo reikšmingai didesnis perkrovos grupėje (2006,3 ml). Trečia, pacientai su perkrova 3-čią gydymo parą, taip pat viso gydymo metu gavo reikšmingai daugiau skysčių, palyginus su pacientais be perkrovos. Galima manyti, kad pacientų su skysčių perkrova būklė buvo sudėtingesnė ir reikalavo intensyvesnio medikamentinio gydymo, kuris buvo skiriamas intraveniniu būdu. Tą matome didesnėje pacientų su skysčių perkrova gautoje „paslėptų skysčių“ dalyje. Būklės sudėtingumą rodo ir šios grupės mažesnis išskiriamas paros šlapimo kiekis, lyginant su grupe be

skysčių perkrovos. Rezultatai koreliuoja su van Regenmortel (2018), Lindén-Søndersø (2019) tyrimų rezultatais, nurodančiais paslėptus skysčius kaip vieną iš svarbiausių ITS pacientų gaunamų skysčių šaltinių.

Nors paslėpti skysčiai sudaro didelę ITS pacientų gaunamų skysčių dalį, negalima teigti, kad jų kiekio sumažinimas visoms pacientų grupėms bus vienareikšmiškai susijęs su geresnėmis gydymo išeitimis. Boulet ir kt. 2024 m. tyrė optimizuotos restrikcinės skysčių terapijos poveikį sepsiui sergančių pacientų kumuliaciniam skysčių balansui ir gydymo išeitimams, tačiau nustatyta, kad po 28 dienų mirtingumas ir dienų be gyvybės palaikymo priemonių skaičius abiejose grupėse nesiskyrė. (62) Daroma išvada, kad ITS pacientams, sergantiems septiniu šoku, optimizuota ribojanti skysčių terapijos strategija, nukreipta į paslėptų skysčių mažinimą, nebuvo efektyvi mažinant bendrą skysčių balansą. (62) Todėl negalima kategoriškai teigti, kad būtent paslėpti skysčiai visiems pacientams bus susiję su skysčių perkrova ir blogesnėmis gydymo išeitimis.

4.6.4 Antrinių tyrimo baigčių aptarimas

Mūsų tyrime didesnis kumuliacinis skysčių balansas bei skysčių perkrovos, patirtos 3-čią arba paskutinę gydymo dieną, nebuvo statistiškai reikšmingai susiję su ilgesne gydymo ITS trukme. Tačiau šie rezultatai prieštarauja daugelio kitų tyrimų duomenims, pvz. Silversides (2018) tyrime didesnis skysčių balansas buvo susijęs su ilgesniu gydymu ITS skyriuje. (7) Mūsų Tyrimo rezultatą galime paaiškinti ribota tiriamųjų imtimi ir, galimai, ligoninės praktika anksti perkelti ITS lygmens priežiūros nebereikalaujančius hemodinamiškai stabilus pacientus gydymui į kitus ligoninės skyrius.

Mūsų rezultatai rodo, kad skysčių perkrova 3-iąją gydymo dieną buvo susijusi su reikšmingai mažesne 28 dienų mirštamumo rizika, tačiau 95% pasikliautinis intervalas šiuo atveju labai platus ir neleidžia laikyti rezultato patikimu ($OR = 0,05$; 95 % PI: 0,00–0,86; $p = 0,002$). Taip pat vertinant 90 dienų mirštamumą, 3-iosios dienos skysčių perkrova nebuvo statistiškai reikšminga ir rodė tik tendenciją didesnei rizikai ($p = 0,087$). Mūsų gautas rezultatas prieštarautų Silversides ir kt. (2018) tyrimo išvadoms, kuriose pažymėta, kad teigiamas skysčių balansas 3-ąją dieną yra nepriklausomas rizikos veiksnys mirštamumui, o deresuscitacija (aktyvus skysčių pašalinimas) susijusi su pagerėjusia išeitimi. Taip pat, mūsų gautas rezultatas prieštarautų Messmer 2020 m. metaanalizės rezultatams, kurioje nustatyta, kad po 3 ITS gydymo dienų dėl skysčių perkrovos kylanti pakoreguota santykinė mirtingumo rizika siekė 8,83 (95 % PI: 4,03–19,33). (1) Kadangi tiriamųjų imtis buvo gana siaura (65 pacientai), mūsų gautą rezultatą galima paaiškinti nepakankamu atvejų skaičiumi.

Remiantis mūsų gautais rezultatais, skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną yra susijusi su reikšmingai padidėjusia 28 dienų mirštamumo rizika ($RR = 5$, 95% PI 1,25 - 20,06, $OR = 26,0$; 95 % PI: 1,46–461,53; $p = 0,001$), ir 90 dienų mirštamumo rizika ($OR = 7,50$; 95 % PI: 1,54–36,42; $p =$

0,008). Pažymėtina, kad abiejų rezultatų pasikliautiniai intervalai yra labai platūs. Palyginus su kitų tyrimų rezultatuose stebimomis tendencijomis, daroma išvada, kad mūsų Tyrime stebimas ryšys tarp gydymo pabaigoje fiksuojamos skysčių perkrova ir padidėjusio mirštamumo yra pagrįstas.

Atlikus logistinės regresijos analizę Tyrime nustatyta, kad kumuliacinis skysčių balansas turėjo statistiškai reikšmingą ryšį su 28 dienų mirštamumu ($\beta = 0,000192$; OR = 1,0002; 95% PI 1.000 -1.000 $p = 0,008$). Net nedidelis papildomas skysčių kiekis gali būti kliniškai reikšmingas. Mūsų rezultatus patvirtina Messmer ir kt. (2020) metaanalizės išvados, kuriose teigiama, kad bet kuriuo laikotarpiu skysčių perkrovos pakoreguota santykinė rizika padidėjusiam mirštamumui buvo 2,79 (95 % PI: 1,55–5,00), o kumuliacinio skysčių balanso – 1,39 (95 % PI: 1,15–1,69). (1) Teigiama, kad mirštamumo rizika padidėdavo 1,19 karto (95 % PI: 1,11–1,28) kiekvienam papildomam litrai teigiamo kumuliacinio skysčių balanso.

4.7 Tyrimo apribojimai

Nepaisant gautų statistiškai reikšmingų rezultatų, šis tyrimas turi keletą svarbių apribojimų.

Pirmiausia, ribotas imties dydis ($n = 65$) mažina tyrimo metu naudotų statistinių testų statistinę galią ir didina tikimybę, kad kai kurie ryšiai tarp kintamųjų galėjo būti įvertinti nepakankamai tiksliai. Į tai reikėtų atsižvelgti vertinant logistinės regresijos skaičiavimų rezultatus, kurių pasikliautiniai intervalai kai kuriais atvejais buvo platūs, o tai reiškia, kad efektų dydžių patikimumas gali būti ribotas.

Dauguma į tyrimą įtrauktų pacientų priklausė vyresnei amžiaus grupei (amžiaus mediana 68, IQR 61 - 80). Galima manyti, kad į ITS patekusių pacientų būklę buvo apsunkinta gretutinių ligų, kurios galėjo sąlygoti ir papildomą skysčių kaupimąsi organizme. Tokiu atveju skysčių perkrova nebūtinai atspindi skysčių terapijos skyrimo efektyvumą, bet ir sunkią paciento būklę.

Trečia, egzistuoja gana didelė žmogiškojo faktoriaus subjektyvaus vertinimo klaidų rizika, priskiriant skysčių terapijos skysčius tinkamoms kategorijoms, skaičiuojant jų kiekius ar nustatant klinikinius skysčių perkrovos požymius. Tam tikri skysčių perkrovos klinikiniai požymiai vertinančio personalo galėjo būti interpretuojami nevienodai. Didesnį rezultatų tikslumą būtų buvę galima išgauti naudojant kasdienį pacientų kūno masės svėrimą, kaip papildomą kriterijų skysčių kaupimuisi organizme įvertinti.

Ketvirta, tiriamieji nebuvo suskirstyti pagal klinikinės būklės sunkumą (pavyzdžiui, naudojant APACHE II skalę). Negalima atmesti galimybės, kad sąryšiai tarp skysčių perkrovos, didesnio kumuliacinio skysčių balanso ir gydymo išėčių iš dalies atsirado dėl neišmatuotų ligos sunkumo skirtumų.

Galiausiai, nors Tyrime vertintas vidutinis paciento paros skysčių kiekio suvartojimas, išskirstytas pagal tipą (gelbstintys, palaikomieji, paslėpti, mitybiniai), ir jų kiekio ryšys skysčių

perkrovos išsivystymui, egzistuoja galimybė skiriamą skysčių terapiją paanalizuoti pagal kiekvienos gydymo paros skysčių vidurkį. Tokiu atveju būtų naudinga išskirti ir atskirą sepsiniu šoku sergančių pacientų grupę, kad galėtume geriau įvertinti gelbstinčių skyrimo skysčių praktiką.

V IŠVADOS

- 1) Naudojantis kumuliacinio skysčių balanso padidėjimu $>10\%$ nuo pradinio kūno svorio nustatyta, kad skysčių perkrova 3-iąją gydymo dieną pasireiškė $64,6\%$ pacientų, o skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną – 60% pacientų. Bent vieną dieną per visą gydymo ITS trukmę skysčių perkrovą patyrė $87,7\%$ pacientų.
- 2) Teigiamas ryšys nustatytas tarp skysčių perkrovos išsivystymo 3-čiąją gydymo ITS parą bei šiems pacientams skirto didesnio „paslėptų“ skysčių kiekio, didesnio vidutinio paros skysčių kiekio, taip pat didesnio viso gydymo metu gaunamų skysčių kiekio. Pacientų, patyrusių skysčių perkrovą 3-čiąją gydymo dieną grupės vidutinio per 24 h gaunamo skysčių kiekio mediana buvo didesnė ($2006,3\text{ ml}$) nei grupėje be skysčių perkrovos ($1301,7\text{ ml}$; $U = 292,0$; $p = 0,009$).
- 3) Teigiamas ryšys nustatytas tarp skysčių perkrovos išsivystymo 3-čiąją gydymo ITS parą ir viso gydymo ITS metu skiriamo bendro skysčių kiekio, ml, grupės su perkrova vidutinio viso gydymo metu gaunamo skysčių kiekio mediana siekė 5375 ml , pacientų be perkrovos 3000 ml . ($U = 330,5$; $p = 0,037$).
- 4) Skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną buvo reikšmingai susijusi su didesniu 28 dienų mirštamumu ($OR = 26,0$; $p = 0,001$), taip pat su didesniu 90 dienų mirštamumu ($OR = 7,50$; $p = 0,008$). Tuo tarpu skysčių perkrova 3-iąją dieną nebuvo susijusi su ilgalaikiu mirštamumu ir net koreliavo su mažesne 28 dienų mirčių rizika ($OR = 0,05$; $p = 0,002$), tačiau šio rezultato dėl plataus 95% PI bei mažos tiriamųjų imties negalime laikyti patikimu.
- 5) Kumuliacinį skysčių balansą galime laikyti nepriklausomu 28 dienų mirštamumo prediktoriumi, kuris buvo patvirtintas logistinės regresijos modelyje ($OR = 1,0002$; $p = 0,008$), tačiau 90 dienų prognozėje šis kintamasis parodė tik tendenciją reikšmingumui ($p = 0,084$).
- 6) Tyrimo duomenys patvirtina, kad skysčių terapijos valdymas yra svarbus prognozuojant gydymo baigtis, todėl būtina atidžiai vertinti ne tik pacientams skiriamus pradinis skysčių kiekius, bet ir ilgalaikę jų dinamiką.

VI REKOMENDACIJOS

Rekomendacijos skysčių terapijos optimizavimui intensyviosios terapijos skyriuose:

- 1) Racionalizuoti skysčių terapijos skyrimą stabilizavus paciento būklę, ypač atsižvelgiant į tai, kad skysčių perkrova stebima paskutinę gydymo ITS dieną buvo reikšmingai susijusi su padidėjusiu 28 ir 90 dienų mirštamumu.
- 2) Įtraukti paslėptų skysčių (angl. *fluid creep*) kiekį į kasdienę skysčių balanso analizę, nes remiantis gautais rezultatais bei literatūros apžvalga, šis komponentas buvo reikšmingai didesnis tarp pacientų su išsivysčiusia skysčių perkrova.
- 3) Sistemingai vertinti kumuliacinį skysčių balansą viso gydymo metu kaip galimą prognostinį rodiklį trumpalaikiai baigčiai (28 d. mirštamumui), ypač pacientams, kuriems stebimas progresuojantis teigiamas balansas.
- 4) Skysčių terapiją skirti dinamiškai – etapais, taikant skysčių terapijos deeskalacijos ir deresuscitacijos metodus hemodinamiškai stabiliems pacientams.
- 5) Vykdyti gydytojų ir slaugytojų mokymus apie skysčių perkrovos rizikas bei jos įtaką mirštamumui, siekiant didinti sąmoningumą ir sprendimų tikslumą klinikinėje praktikoje.

LITERATŪRA

1. Messmer AS et al. Zingg C, Müller M. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med.* 2020 m.;48(12):1862–70.
2. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol.* 2018 m. rugsėjo;14(9):541–57.
3. Mayerhöfer T, Shaw AD, Wiedermann CJ, Joannidis M. Fluids in the ICU: which is the right one? *Nephrol Dial Transplant.* 2023 m. liepos 1 d.;38(7):1603–12.
4. Salahuddin N et al. Sammani M, Hamdan A. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol.* 2017 m.;18:45.
5. Gomes J et al. Pesavento ML, De Freitas FFM. Fluid Overload and Risk of Mortality in Critically Ill Patients. *Dimens Crit Care Nurs.* 2019 m.;38(6):293–9.
6. Bouchard J et al. Soroko SB, Chertow GM. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009 m.;76(4):422–7.
7. Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, Lapinsky SE, Nisenbaum R, Hemmings N, ir kt. Deresuscitation of Patients With Iatrogenic Fluid Overload Is Associated With Reduced Mortality in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2018 m. spalio;46(10):1600–7.
8. Malbrain MLNG et al. Marik PE, Witters I. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014 m.;46(5):361–80.
9. Wang M et al. Zhu B, Jiang L. Dose–response association between fluid overload and in-hospital mortality in critically ill patients: a multicentre, prospective, observational cohort study. *BMJ Open.* 2020 m.;10(12):e039875.
10. Berthelsen RE et al. Perner A, Jensen AK. Fluid accumulation during acute kidney injury in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018 m.;62(6):780–90.
11. Mitchell KH et al. Carlbom D, Caldwell E. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 m.;12(12):1837–44.
12. Seitz KP HC Caldwell ES. Fluid management in ARDS: an evaluation of current practice and the association between early diuretic use and hospital mortality. *J Intensive Care.* 2020 m.;8(1):78.
13. Zeuthen E, Wichmann S, Schønemann-Lund M, Järvisalo MJ, Rubenson-Wahlin R, Sigurðsson MI, ir kt. Nordic survey on assessment and treatment of fluid overload in intensive care. *Front Med.* 2022 m. lapkričio 25 d.;9:1067162.
14. Van Regenmortel N, Verbrugghe W, Roelant E, Van den Wyngaert T, Jorens PG. 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 m. balandžio;44(4):409–17.

15. Meyhoff TS et al. Hjortrup PB, Wetterslev J. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2022 m.;386(26):2459–70.
16. Lindén-Søndersø A, Jungner M, Spångfors M, Jan M, Oscarson A, Choi S, ir kt. Survey of non-resuscitation fluids administered during septic shock: a multicenter prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2019 m. lapkričio 27 d.;9:132.
17. Nihlén S et al. Kawati R, Rasmusson J. Hidden sources of fluids, sodium and potassium in stabilized Swedish ICU patients: A multicentre retrospective observational study. *Eur J Anaesthesiol EJA*. 2021 m.;38(6):625.
18. Vincent JL, Creteur J. Chapter 1 - The Critically Ill Patient. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, sudarytojai. *Critical Care Nephrology (Third Edition)* [Prieiga per internetą]. Philadelphia: Elsevier; 2019 [žiūrėta 2025 m. sausio 6 d.]. p. 1-4.e1. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449427000017>
19. Nawaz FA, Deo N, Surani S, Maynard W, Gibbs ML, Kashyap R. Critical care practices in the world: Results of the global intensive care unit need assessment survey 2020. *World J Crit Care Med*. 2022 m. gegužės 9 d.;11(3):169–77.
20. Messina A, Bakker J, Chew M, De Backer D, Hamzaoui O, Hernandez G, ir kt. Pathophysiology of fluid administration in critically ill patients. *Intensive Care Med Exp*. 2022 m. lapkričio 4 d.;10(1):46.
21. Singer M et al. Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 m.;315(8):801–10.
22. Singer M. Critical illness and flat batteries. *Crit Care*. 2017 m. gruodžio;21(S3):309.
23. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, ir kt. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014 m. gruodžio 1 d.;40(12):1795–815.
24. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann Transl Med*. 2020 m. birželio;8(12):794.
25. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 m. gegužės 1 d.;199(9):1097–105.
26. Zampieri FG, Bagshaw SM, Semler MW. Fluid Therapy for Critically Ill Adults With Sepsis: A Review. *JAMA*. 2023 m. birželio 13 d.;329(22):1967–80.
27. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int*. 2019 m. liepos 1 d.;96(1):52–7.
28. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, ir kt. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 m.;362(9):779–89.
29. Pfortmueller CA, Dabrowski W, Wise R, van Regenmortel N, Malbrain MLNG. Fluid accumulation syndrome in sepsis and septic shock: pathophysiology, relevance and treatment—a comprehensive review. *Ann Intensive Care*. 2024 m. liepos 20 d.;14:115.
30. Vincent JL, Grimaldi D. Novel Interventions: What’s New and the Future. *Crit Care Clin*. 2018 m. sausio 1 d.;34(1):161–73.

31. Malbrain MLNG, Mekeirele M, Raes M, Hendrickx S, Ghijselings I, Malbrain L, ir kt. The 4-indications of Fluid Therapy: Resuscitation, Replacement, Maintenance and Nutrition Fluids, and Beyond. Malbrain MLNG, Wong A, Nasa P, Ghosh S, sudarytojai. Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [žiūrėta 2025 m. sausio 7 d.]. p. 167–202. Adresas: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42205-8_8
32. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, ir kt. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*. 2012 m. gruodžio;2(S1):S1.
33. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, ir kt. 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 m. gegužės 22 d.;8(1):66.
34. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 | SCCM [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 13 d.]. Adresas: <https://www.sccm.org/clinical-resources/guidelines/guidelines/surviving-sepsis-guidelines-2021>
35. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, ir kt. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*. 2010 m.;14(5):R185.
36. Hammond NE, Taylor C, Finfer S, Machado FR, An Y, Billot L, ir kt. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2017 m. gegužės 12 d.;12(5):e0176292.
37. Hahn RG. Fluid Physiology Part 2: Regulation of Body Fluids and the Distribution of Infusion Fluids. Malbrain MLNG, Wong A, Nasa P, Ghosh S, sudarytojai. Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [žiūrėta 2025 m. sausio 13 d.]. p. 75–96. Adresas: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-42205-8_3
38. Arabi YM, Belley-Cote E, Carsetti A, De Backer D, Donadello K, Juffermans NP, ir kt. European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med*. 2024 m. birželio 1 d.;50(6):813–31.
39. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid–base change during acute normovolaemic haemodilution. *Intensive Care Med*. 2004 m. liepos;30(7):1432–7.
40. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013 m. gruodžio 19 d.;369(25):2462–3.
41. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, ir kt. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2012 m. liepos 12 d.;367(2):124–34.
42. Hammond DA et al. Lam SW, Rech MA. Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2020 m.;54(1):5–13.

43. Malbrain MLNG, Wong A, Malbrain L, Nasa P, Wilkinson J. Terms and Definitions of Fluid Therapy. Malbrain MLNG, Wong A, Nasa P, Ghosh S, sudarytojai. Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [žiūrėta 2025 m. sausio 8 d.]. p. 3–46. Adresas: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-42205-8_1
44. Malbrain MLNG, Wilkinson J, Malbrain L, Nasa P, Wong A. Fluid Accumulation and Deresuscitation. Malbrain MLNG, Wong A, Nasa P, Ghosh S, sudarytojai. Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [žiūrėta 2025 m. sausio 13 d.]. p. 495–526. Adresas: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-42205-8_25
45. Wichmann S et al. Schönemann Lund M, Perner A. Goal-directed fluid removal with furosemide versus placebo in intensive care patients with fluid overload: A randomised, blinded trial (GODIF trial—First version). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 m.;67(4):470–8.
46. Vaara ST et al. Korhonen AM, Kaukonen KM. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012 m.;16(5):R197.
47. Wilkinson J, Yates L, Nasa P, Malbrain MLNG, Miller A. A Logical Prescription of Intravenous Fluids. Malbrain MLNG, Wong A, Nasa P, Ghosh S, sudarytojai. Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [žiūrėta 2025 m. balandžio 1 d.]. p. 567–95. Adresas: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42205-8_28
48. Cleymaet R, Scheinok T, Maes H, Stas A, Malbrain L, De Laet I, ir kt. Prognostic value of bioelectrical impedance analysis for assessment of fluid overload in ICU patients: a pilot study. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021 m.;53(1):10–7.
49. Vincent JL, Pinsky MR. We should avoid the term “fluid overload”. *Crit Care*. 2018 m. rugsėjo 11 d.;22(1):214.
50. [surviving_sepsis_campaign__international.21.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2021/11000/surviving_sepsis_campaign_international.21.aspx) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 13 d.]. Adresas: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2021/11000/surviving_sepsis_campaign_international.21.aspx
51. Silversides JA, McMullan R, Emerson LM, Bradbury I, Bannard-Smith J, Szakmany T, ir kt. Feasibility of conservative fluid administration and deresuscitation compared with usual care in critical illness: the Role of Active Deresuscitation After Resuscitation-2 (RADAR-2) randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2022 m. vasario 1 d.;48(2):190–200.
52. Ahlstedt C, Sivapalan P, Kriz M, Jacobson G, Sylvest Meyhoff T, Skov Kaas-Hansen B, ir kt. Effects of restrictive fluid therapy on the time to resolution of hyperlactatemia in ICU patients with septic shock. A secondary post hoc analysis of the CLASSIC randomized trial. *Intensive Care Med*. 2024 m. gegužės;50(5):678–86.
53. Malbrain MLNG, Martin G, Ostermann M. Everything you need to know about deresuscitation. *Intensive Care Med*. 2022 m.;48(12):1781–6.
54. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, ir kt. The Importance of Fluid Management in Acute Lung Injury Secondary to Septic Shock. *Chest*. 2009 m. liepos;136(1):102–9.

55. Berthelsen RE, Perner A, Jensen AK, Rasmussen BS, Jensen JU, Wiis J, ir kt. Forced fluid removal in intensive care patients with acute kidney injury: The randomised FFAKI feasibility trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018 m.;62(7):936–44.
56. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, ir kt. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022 m. rugsėjo 29 d.;387(13):1185–95.
57. Ghosh S. Four Phases of Fluid Resuscitation. Ghosh S, sudarytojas. *Handbook of Intravenous Fluids* [Prieiga per internetą]. Singapore: Springer; 2022 [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.]. p. 165–81. Adresas: https://doi.org/10.1007/978-981-19-0500-1_10
58. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005 m. rugpjūčio;33(8):1681–7.
59. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 m. gruodžio;12(12):1837–44.
60. Waskowski J, Michel MC, Steffen R, Messmer AS, Pfortmueller CA. Fluid overload and mortality in critically ill patients with severe heart failure and cardiogenic shock—An observational cohort study. *Front Med* [Prieiga per internetą]. 2022 m. lapkričio 17 d. [žiūrėta 2025 m. balandžio 3 d.];9. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.1040055/full>
61. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid Overload in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Treated With Early Goal-Directed Therapy Is Associated With Increased Acute Need for Fluid-Related Medical Interventions and Hospital Death. *Shock*. 2015 m. sausio;43(1):68.
62. Boulet N, Quenot JP, Serrand C, Antier N, Garnier S, Buzancais A, ir kt. Impact on fluid balance of an optimized restrictive strategy targeting non-resuscitative fluids in intensive care patients with septic shock: a single-blind, multicenter, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care*. 2024 m. gruodžio 21 d.;28:429.

PRIEDAI

Priedas nr. 1 Populiacijos aprašymo lentelės išsklotinė.

Bendra aprašomosios statistikos lentelė populiacijos įvertinimui									
	Bendra populiacija	Pagal chirurginį/ terapinį profilį			Sepsio statusas per 24 val. nuo atvykimo į ITS				
		terapinis	planinė chirurgija	skubi chirurgija	Nėra sepsio	Sepsis	Sepsinis šokas		
		n = 43 (66,2%)	n = 2 (3,1%)	n = 20 (30,8%)	n = 55 (84,6%)	n = 2 (3,1%)	n = 8 (12,3%)		
Lytis (n, %)	Moterys	29 (44,6%)	16 (37,2%)	1 (50,0%)	12 (60,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)		
	Vyrai	36 (55,4%)	27 (62,8%)	1 (50,0%)	8 (40,0%)	2 (100,0%)	7 (87,5%)		
Amžius, metais, Mediana (IQR)		68 (61 - 80)	67 (61 - 74)	64 (60 - 68)	74 (60 - 83)	70 (67 - 72)	69 (61 - 77)		
Kūno masė (kg), Mediana (IQR)		76,6 (65 - 85)	77 (66 - 85)	78 (60 - 95)	77 (65 - 88)	76 (71 - 80)	80 (77 - 111)		
BMI (kg/m2), Mediana (IQR)		25,7 (23,0 - 28,7)	25,3 (23,2 - 27,9)	25 (22,3 - 27,8)	26,4 (22,9 - 31,8)	24 (21,9 - 26,1)	27,7 (25,3 - 35,5)		
Klinikiniai skysčių perkrovos požymiai atvykus	Yra	17 (26,2%)	15 (34,9%)	1 (50,0%)	1 (5,0%)	1 (50,0%)	5 (62,5%)		
	Gydymo trukmė ITS (dienomis)	3 (2 - 8)	3 (3 - 3)	2 (1 - 6)	3 (1 - 8)	15 (3 - 27)	5 (3 - 10)		
28 dienų ITS mirtingumas		13 (20,0%)	11 (25,0%)	0 (0,0%)	9 (16,4%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)		
90 dienų mirtingumas		17 (26,2%)	13 (30,2%)	1 (50,0%)	12 (21,8%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)		
Klinikiniai skysčių perkrovos požymiai eigoje	Yra	34 (52,3%)	26 (60,0%)	1 (50,0%)	7 (35,0%)	2 (100,0%)	7 (87,5%)		
	Pacientai su skysčių perkrova 3 gydymo dieną	42 (64,6%)	30 (69,8%)	0 (0,0%)	12 (60,0%)	1 (50%)	5 (62,5%)		
Pacientai su skysčių perkrova paskutinę gydymo dieną		39 (60%)	26 (60,5%)	1 (50,0%)	12 (60,0%)	0 (0,0%)	6 (75,0%)		
	Gelbstintys skysčiai, ml, Mediana (IQR)	0 (0 - 83)	0 (0 - 83)	125 (0 - 250)	0 (0 - 0)	45 (0 - 89)	79 (25-216)		
Palaikomieji skysčiai, ml, Mediana (IQR)		951 (633 - 1333)	944 (643 - 1275)	981 (300 - 1663)	1123 (553 - 1450)	1479 (1025 - 1934)	667 (400-1129)		
	Pasilepti skysčiai, ml, Mediana (IQR)	295 (104 - 554)	297 (104 - 554)	944 (498 - 1391)	211 (25 - 507)	531 (280 - 782)	488 (368 - 838)		
Su mityba gaunami skysčiai, ml, Mediana (IQR)		42 (0 - 289)	63 (0 - 289)	476 (0 - 951)	21 (0 - 215)	82 (0 - 164)	78 (0 - 695)		
Paros skysčių skyrimas, ml, Mediana (IQR)		1805 (1245 - 2301)	1841 (1254 - 2322)	2526 (1749 - 3304)	1721 (1003 - 2228)	2237 (2008 - 2467)	1837 (1494 - 2617)		
Paros diurezė, ml, Mediana (IQR)		1239 (775 - 2056)	1317 (767 - 2133)	2260 (270 - 4250)	1038 (779 - 1738)	2437 (228 - 2646)	994 (360 - 1752)		
Kiti pašalinti skysčiai, ml, Mediana (IQR)		0 (0 - 100)	0 (0 - 80)	480 (0 - 960)	0 (0 - 106)	224 (0 - 449)	0 (0 - 44)		
Paros skysčių balansas, ml, Mediana (IQR)		164 (-379 - 625)	187 (-508 - 604)	-214 (-947 - 519)	148 (-193 - 812)	-424 (-669 - 179)	438 (-96 - 1327)		