УДК 619: 616-089.5-053.2

ЗАВИСИМОСТЬ ГОМЕОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ПЛАНОВОЙ ИНФУЗИИ

© *Алексей Николаевич Шмаков[1], Кристина Владимировна Бударова[1], Светлана Викторовна Данченко[2]*

[1] ГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[2] Новосибирская Государственная областная клиническая больница.
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Контактная информация: Алексей Николаевич Шмаков — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет. E-mail: smakodav@yandex.ru

Резюме. На основании проспективного сравнения гликемии, концентрации мочевины, калия, натрия в плазме, темпа диуреза и динамики массы тела в зависимости от качественного состава плановой инфузионной регидратации новорожденных продемонстрировано неблагоприятное влияние инфузии как изотонического раствора хлорида натрия, так и бессолевого раствора глюкозы на концентрацию натрия и осмолярность плазмы. Установлен характер корреляционной связи между гликемией и натриемией. Показана связь гипо- или гиперосмолярности плазмы новорожденных с формированием внутрижелудочковых кровоизлияний и инфарктов головного мозга. Сделан вывод о неприменимости изотонического раствора натрия хлорида, а также бессолевых растворов глюкозы в качестве базисных средств инфузионной терапии новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные; инфузия; осмолярность; перивентрикулярная лейкомаляция; внутрижелудочковое кровоизлияние.

DEPENDENCE OF NEWBORN HOMEOSTASIS ON THE QUALITY COMPOSITION OF BASIC INFUSION THERAPY

© *Alexey N. Shmakov[1], Kristina V. Budarova[1], Svetlana V. Danchenko[2]*

[1] Novosibirsk State medical University, MOH of the Russian Federation.
630091, Novosibirsk region, Novosibirsk, Krasny pr., 52
[2] Novosibirsk state regional clinical hospital. 630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

Contact Information: Alexey N. Shmakov – Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive care of the Novosibirsk State Medical University. E-mail: smakodav@yandex.ru

Resume. The data of a prospective comparison of glucose, urea, potassium and sodium serum concentrations, urine output and body weight dynamics depending on the qualitative composition of the basic infusion therapy of newborns demonstrated the negative effect of an isotonic sodium chloride and salt-free glucose fluids on serum sodium concentration and osmolarity. The correlation between glucose and sodium concentrations was characterized. The relationship of serum hypo- or hyperosmolarity with intraventricular hemorrhage and cerebral infarction was shown in newborns. Isotonic sodium chloride and salt-free glucose fluids should be excluded of the long-term infusion therapy in newborns.

Key words: newborns; infusion therapy; osmolarity; periventricular leucomalacia; intraventricular hemorrhage.

В интенсивной терапии новорожденных недостаточно стандартизированы многие мероприятия и методики, отработанные и унифицированные в общей практике интенсивной терапии. Большинство исследователей сходятся на том, что сосудистый доступ должен осуществляться в условиях ультразвуковой навигации [6]. Если в отношении экстренной, противошоковой инфузии можно приближенно говорить о сближении мнений исследователей, то относительно плановой инфузионной регидратации не являются общепринятыми ни состав, ни необходимые объемы инфузии. Но если объем можно регулировать по принципу обратной связи, контролируя массу тела и темп диуреза, то относительно состава существует большое и недостаточно объективно обоснованное разнообразие. Так, несмотря на известный факт избыточной экскреции натрия в периоде новорожденности, в качестве базисных нередко используются бессолевые растворы глюкозы и воспроизводятся рекомендации по использованию в качестве базисного 0,9% раствора натрия хлорида, несмотря на вызываемый им гиперхлоремический ацидоз [1, 2, 3, 9]. В целом, создается впечатление, что базисные инфузионные растворы рутинно рассматриваются как индифферентные среды, состав которых вряд ли способен влиять на течение основного синдрома, в тоже время вся история развития инфузионной терапии доказывает обратное. Уже первые попытки внутривенного введения солевого раствора, предпринятые У.Б. О·Шонесси и Т. Латтой стали причиной гибели десяти из первых пятнадцати пациентов [8]. Мы полагаем, что базисные инфузионные растворы следует воспринимать как фармакологически активные препараты, оказывающие существенное влияние на гомеостаз, а значит и на результаты интенсивной терапии [7]. Рассматривая данное положение как положительную гипотезу, требующую проверки, мы и предприняли данное исследование.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обоснование выбора оптимального базисного раствора для плановой инфузионной регидратации новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное исследование некоторых параметров гомеостаза новорожденных, пролеченных за пять лет с 2013 по 2017 г. в трех клиниках г. Новосибирска. Репрезентативность выборки обеспечивали следующей последовательностью отбора: выбраны дети, перенесшие острую интранатальную гипоксию с оценкой 2–4 балла по шкале Апгар на первой минуте внеутробной жизни. Из общего массива исключены: пациенты с массой менее 1000 г; пациенты с хирургической патологией; больные с сепсисом, подтвержденным прокальцитониновым тестом; пациенты, нуждавшиеся в экстренной регидратации и вазопрессорной поддержке. Таким образом, сформирована однородная выборка из 83 человек, инфузионная терапия у которых проводилась с целью поддержания гидроионного баланса в первые сутки внеутробной жизни. Последняя стадия отбора заключалась в исключении из разработки пациентов, значения регистрируемых показателей у которых выходили за пределы «стресс-нормативного» коридора (табл. 1) до начала инфузии.

Таблица 1

Значения регистрируемых показателей, рассматриваемые как стресс-норма, к началу исследования

Показатели	Коридор «стресс-нормативных» значений
Гликемия	2,3–8 ммоль/л
Мочевина	3,5–8 ммоль/л
Калий в плазме	4,0–6,0 ммоль/л
Натрий в плазме	135–150 ммоль/л
Осмолярность плазмы	285–305 мосм/л

Окончательное число участников — 52 новорожденных. В первые сутки жизни тактика интенсивной терапии была стандартной: функциональный покой для центральной нервной системы (минимизация внешних раздражителей и манипуляций; положение Фаулера «+15–30°»; седация — анальгезия фентанилом в темпе 1 мкг/кг·ч, дополнительная седация мидазоламом при гиперестезии, судорогах); ИВЛ в режиме «SIMV»; равномерная инфузионная регидратация 60 мл/кг в сутки; трофическое питание в назогастральный зонд не более 8мл/кг за сутки. Выделено 4 группы по виду базисного раствора, использованного для инфузионной регидратации: I (n=15) — 0,9% раствор Натрия хлорида; II (n=13) — 10% раствор Глюкозы с дотацией калия, кальция и магния; III (n=10) — раствор Рингера; IV (n=14) — Стерофундин изотонический. Этапы регистрации результатов исследования: 1 — через 2 часа инфузии; 2 — через 24 часа инфузии. Кроме регистрации указанных в таблице 1 показателей, вычисляли минимально возможную осмоляр-

ность плазмы пациентов по формуле: Осм=2(K+Na) + гликемия + мочевина — 8; фиксировали темп диуреза к исходу первых суток и дефицит массы тела за первые сутки жизни.

Результаты представлены в виде «M±σ, однако для анализа использовали только непараметрические критерии: Уилкоксона, χ^2, Манна–Уитни, ранговый корреляционный анализ по Спирмену, для множественных сравнений критерии Крускала–Уоллиса и Данна.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 отражена динамика исследуемых показателей на двух этапах.

В группе I через сутки инфузии 0,9% раствора Натрия хлорида существенно снизились уровни гликемии и калия, повысился уровень мочевины. Концентрация натрия почти не изменилась, поскольку этот показатель уже на этапе 1 приближался к верхней границе нормы. В группе II ко второму этапу гликемия существенно повысилась, а уровень натрия снизился. Характерно, что в этой группе все регистрируемые показатели, кроме гликемии, имели тенденцию к снижению, что выразилось в значимом снижении расчетной осмолярности на этапе 2. В группе III значимой динамики показателей нет, а в группе IV отмечено только повышение уровня гликемии. Выход средних значений показателей за пределы «стресс-нормы» на втором этапе отмечен для натрия и расчетной осмолярности в группе I (превышение стресс-нормы), калия в группе I (ниже нормы) и для осмолярности в группе II (ниже нижнего предела стресс-нормы). Таким образом, 0,9% раствор Натрия хлорида и 10% раствор Глюкозы, использованные как базисные регидратирующие растворы, за сутки инфузии значимо изменили показатели гомеостаза плазмы крови новорожденных. Это отразилось и на физических показателях, как показано в табл. 3.

Критерий Крускала — Уоллиса (H=2,756; p=0,029) свидетельствовал о возможности сравнения показателей по критерию Данна. При сравнении темпа диуреза оказалось, что диурез у пациентов группы I был существенно выше, чем в остальных группах ($p<0,05$). К исходу первых суток у пациентов из группы II констатирована задержка воды, поскольку физиологи-

Таблица 2

Значения регистрируемых показателей у пациентов в выделенных группах на этапах исследования (M±σ)

Группы	Показатели	Этап 1	Этап 2
I (n=15)	Гликемия (ммоль/л)	4,13±0,664	3,39±0,65*
	Мочевина (ммоль/л)	4,71±1,173	6,74±1,444*
	K^+ (ммоль/л)	4,27±0,435	3,73±0,32*
	Na^+ (ммоль/л)	149,7±3,789	150,5±4,673
	Осмолярность (мосм/л)	308,84±7,481	310,53±8,284
II (n=13)	Гликемия (ммоль/л)	4,62±1,138	5,38±1,01*
	Мочевина (ммоль/л)	5,35±1,637	4,9±1,02
	K^+ (ммоль/л)	4,34±0,571	4,18±0,316
	Na^+ (ммоль/л)	140,5±8,099	135±4,378*
	Осмолярность (мосм/л)	291,72±14,87	281,26±9,301*
III (n=10)	Гликемия (ммоль/л)	4,02±0,487	3,95±0,276
	Мочевина (ммоль/л)	5,15±1,341	5,82±0,834
	K^+ (ммоль/л)	4,54±0,353	4,54±0,488
	Na^+ (ммоль/л)	141,7±3,401	144,4±3,373
	Осмолярность (мосм/л)	293,65±6,726	299,65±6,648
IV (n=14)	Гликемия (ммоль/л)	4,33±0,604	5,36±0,753*
	Мочевина (ммоль/л)	5,26±0,743	5,75±1,437
	K^+ (ммоль/л)	4,52±0,613	4,79±0,332
	Na^+ (ммоль/л)	141,4±3,455	138,6±3,567
	Осмолярность (мосм/л)	293,34±6,748	289,84±5,26

Примечание: «*» — статистически значимое отличие от показателя на предыдущем этапе ($p<0,01$; критерий Уилкоксона).

Таблица 3

Темп диуреза и изменение массы тела через сутки инфузии у пациентов в выделенных группах (M±σ)

Показатели	Группы			
	I (n=15)	II (n=13)	III (n=10)	IV (n=14)
Темп диуреза (мл/кг·ч)	2,83±0,476*	1,385±0,389	1,82±0,297	1,686±0,218
Изменение массы тела (% от массы при рождении)	–1,21±1,0329	–0,308±1,149*	–1,28±0,286	–1,18±0,208
* статистически значимое отличие от результатов в других группах (p<0,05), критерий Данна.				

Таблица 4

Коэффициенты ранговой корреляции (r) в паре «гликемия : натриемия» в выделенных группах на этапах исследования

Группы	Этап 1		Этап 2	
	r	p	r	p
Группа I (N=15)	–0,170	0,541	–0,794	0,000
Группа II (N=13)	–0,341	0,091	–0,626	0,022
Группа III (N=10)	–0,249	0,487	–0,548	0,096
Группа IV (N=14)	–0,512	0,061	–0,653	0,011

ческая потеря массы была менее 0,5% за сутки и статистически значимо меньше, чем в остальных группах (p<0,05). Таким образом, использование в качестве базисного изотонического раствора Натрия хлорида привело к полиурии, трактуемой нами как осмодиурез, а использование раствора Глюкозы снизило натрийурез и скорость элиминации фетальной жидкости.

Доказано, что гипонатриемия снижает всасывание глюкозы в кишке против градиента концентрации [4]. Имеются данные о снижении концентрации натрия в плазме на 1,6ммоль/л при повышении концентрации глюкозы на 5,6 ммоль/л [5]. Логично было предположить наличие корреляционной связи между этими показателями. При ранговом корреляционном анализе по Спирмену (табл. 4) оказалось, что к исходу 24 часов инфузии между гликемией и натриемией наблюдается достоверная обратная связь.

Следовало решить, влияло ли изменение осмолярности плазмы на формирование ближайших неблагоприятных результатов, к которым мы отнесли перивентрикулярную лейкомаляцию и (или) внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV (по классификации L. Papile). На втором этапе исследования осмолярность, превышающая 305 мосм/л, констатирована у 11 пациентов из группы I и у 2 из группы III (различие статистически значимое; χ^2=4,868; p=0,027). В других группах осмолярность не превышала установленную границу стресс-нормы. В группе II у 7 пациентов из 13 к исходу суток показатель осмолярности был ниже 285 мосм/л. В других группах гипоосмолярность не выявлена. В зависимости от осмолярности плазмы на этапе 2 вся генеральная совокупность (52 человека) распределена в три группы: А — осмолярность выше 305 мосм/л (N=13); В — осмолярность от 285 до 305 мосм/л (N=32); С — осмолярность ниже 285 мосм/л (N=7). Неблагоприятные результаты констатированы: в группе А у 6 пациентов; в группе В — у 4; в группе С — у 4. Для исключения ложноположительных результатов выполнили проверку распределения детей с массой менее 1500г по группам. В группе А их было 7 (54%); в группе В — 14 (44%); в группе С — 3 (43%). По точному критерию Фишера существенных различий нет. Ультразвуковое сканирование головного мозга выполнено у всех детей на вторые сутки внеутробной жизни.

При сравнении результатов отмечены достоверные различия встречаемости неблагоприятных результатов в сравнении с группой В: у детей группы А (χ^2=4,267; p=0,039) и С (χ^2=4,549; p=0,033). Вычисление отношений шансов (OR) дало следующие результаты: для детей с гиперосмолярностью (выше 305 мосм/л) OR=3,3 (95%CI 1,2–3,9); для детей с гипоосмолярностью (ниже 285 мосм/л) OR=4,7 (95%CI 1,7–5,5). То есть, оба состояния повышали шанс внутрижелудочкового кровоизлияния или инфаркта белого вещества в 3–4 раза. Таким образом, гипотеза подтверждена: тип базисного раствора для инфузии действительно влияет на гомеостаз и течение заболевания.

Выводы:

1. Простой 0,9% раствор Натрия хлорида и бессолевые растворы глюкозы не должны применяться в качестве базисных растворов при плановой инфузионной терапии новорожденных, поскольку их использование изменяет водно-электролитное равновесие.
2. Оптимальными базисными растворами для инфузии у новорожденных являются полиионные изотонические солевые растворы с ионами резервной щелочности.
3. Изменения осмолярности плазмы вследствие массивной инфузии 0,9% раствора Натрия хлорида или бессолевого раствора глюкозы ассоциируются с повышенным риском инфарктов в белое вещество мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний.
4. Обратная корреляционная связь гликемии и натриемии, полученная в нашем наблюдении, требует подтверждения в расширенных исследованиях. Если этот феномен подтвердится, можно будет утверждать, что гипонатриемия снижает толерантность к глюкозе.
5. Мы считаем корректной экстраполяцию полученных данных на все виды патологии новорожденных, при которых существует потребность в объемах инфузионной терапии, сравнимых с физиологической потребностью.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребенников В.А., Диордиев А.В., Жиркова Ю.В., Кочкин В.С. и др. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; Т. 15(2): 67–83.
2. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011; №3: 54–59.
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. СПб.: Изд-во Н-Л; 2013.
4. Амиров Н.Ш. Всасывание из тонкой кишки и ее кровоснабжение. Физиология всасывания. Под ред. А.М.Уголева. Л.: Наука; 1977: 588–618.
5. Вельтищев Ю.Е. Водно-солевой обмен ребенка. М.: Медицина; 1967.
6. Заболотский Д.В., Александрович Ю.С., Ульрих Г.Э., Пшениснов К.В., Иванов М.Д., Быков М.В., Закиров И.И., Пиковский В.Ю. Сосудистый доступ. СПб.: Родная Ладога; 2015.
7. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Прометной Д.В. Младенческая смертность в российской федерации и факторы, влияющие на ее динамику. Педиатр. 2017; Т. 8(3): 5–14.
8. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Александрович В.Ю. История инфузионной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2017: 66–75.
9. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации: пер.с нем. М.: Мед.лит.; 2011.

REFERENCES

1. Aleksandrovich YU.S., Voroncova N.YU., Grebennikov V.A., Diordiev A.V., ZHirkova YU.V., Kochkin V.S. i dr. Rekomendacii po provedeniyu infuzionno-transfuzionnoj terapii u detej vo vremya hirurgicheskih operacij. [Recommendations for infusion-transfusion therapy in children during surgical operations]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2018; T. 15(2): 67–83. (in Russian).
2. Aleksandrovich YU.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. Sovremennye principy infuzionnoj terapii v pediatricheskoj praktike. [Modern principles of infusion therapy in pediatric practice]. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2011; №3: 54–59. (in Russian).
3. Aleksandrovich YU.S., Pshenisnov K.V. Intensivnaya terapiya novorozhdyonnyh. [Intensive care for newborns]. SPb.: «N-L»; 2013. (in Russian).
4. Amirov N.SH. Vsasyvanie iz tonkoj kishki i eyo krovosnabzhenie. Fiziologiya vsasyvaniya. [Absorption from the small intestine and its blood supply. Physiology of suction]. Pod red. A.M.Ugoleva. L.: Nauka; 1977: 588–618. (in Russian).
5. Vel'tishchev YU.E. Vodno-solevoj obmen rebenka. [Water-salt metabolism of the child]. M.: Medicina; 1967. (in Russian).
6. Zabolotskij D.V., Aleksandrovich YU.S., Ul'rih G.EH., Pshenisnov K.V., Ivanov M.D., Bykov M.V., Zakirov I.I., Pikovskij V.YU. Sosudistyj dostup. [Vascular access]. SPb.: Rodnaya Ladoga; 2015. (in Russian).
7. Ivanov D.O., Oryol V.I., Aleksandrovich YU.S., Prometnoj D.V. Mladencheskaya smertnost' v rossijskoj federacii i faktory, vliyayushchie na ee dinamiku. [Infant mortality in the Russian Federation and the factors affecting its dynamics]. Pediatr. 2017; T. 8(3): 5–14. (in Russian).
8. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich YU.S., Aleksandrovich V.YU. Istoriya infuzionnoj terapii. [History of infusion therapy]. Vestnik intensivnoj terapii. 2017: 66–75. (in Russian).
9. Rooz R., Gencel'-Borovicheni O., Prokitte G. Neonatologiya. [Neonatology]. Prakticheskie rekomendacii: per.s nem. M.: Med.lit.; 2011. (in Russian).