

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ

Георгиянц М.А., Шилова Е.В., Корсунов В.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Реферат. В статье обсуждается проблема метаболических нарушений, возникающих в периоперационном периоде у детей. Рассмотрены механизмы развития ацетонемического синдрома, нарушения метаболизма глюкозы, формирования гиперметаболизма и лактатацидоза. Дана характеристика новому инфузионному раствору «Ксилат». Теоретически обоснованы и предложены новые направления коррекции метаболических нарушений при ацетонемическом синдроме у детей в периоперационном периоде с использованием инфузионных растворов, содержащих сахароспирт ксилитол.

Ключевые слова: инфузионная терапия, дети, ацетонемический синдром, ксилитол.

Вступление. Корректная инфузионная терапия (ИТ) периоперационного периода является важным компонентом анестезиологического пособия и интенсивного ухода за хирургическим пациентом. К основным заданиям ИТ в периоперационном периоде у детей следует отнести такие: устранение имеющегося дефицита жидкости и электролитов, коррекция волевических нарушений и нарушений КОС, компенсация кровопотери во время оперативного вмешательства, поддержание текущих потребностей в жидкости и электролитах, обеспечение гомеостаза и энергетических запросов организма. Особенностью детского возраста является высокая потребность в углеводах для обеспечения энергетического обмена [1, 2]. Их депривация почти неизбежно приводит к развитию кетоза, липемии, ацидоза и рвоты, которые отягощают течение послеоперационного периода. В ургентной хирургии нередко уже до начала анестезиологического пособия ребенок имеет комплекс расстройств гомеостаза в виде гиповолемии, дегидратации, дизэлектролитных нарушений и кетоацидоза, способных негативно повлиять как на анестезиологическое пособие, так и на результаты хирургического вмешательства. Острота проблемы усугубляется еще и тем, что в условиях операционного стресса развивается гиперметаболизм на фоне существенного снижения толерантности к глюкозе и повышения ее токсичности [3]. Известно, что при аэробном окислении из одной молекулы глюкозы в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) образуется 36 молекул АТФ. Для того чтобы обеспечить непрерывный транспорт глюкозы в клетку, существует стройная система перфузии тканей и органов кровью, содержащей от 3,3 до 5,5 ммоль/л глюкозы, инсулин и контринсулярные гормоны (кортизол, катехоламины, глюкагон, гормон роста). Кроме этого, существует система инсулиновых рецепторов и нескольких видов инсулиннезависимых транспортных систем для глюкозы (GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3), которые обеспечивают ее эффективный транспорт в клетку. В аэробных условиях глюкоза метаболизируется до пирувата. Пируват при участии

пируватдегидрогеназы метаболизируется в ацетилкоэнзим А (ацетил-КоА) – субстанцию, поступающую в цикл трикарбоновых кислот и подвергающуюся окислительному фосфорилированию.

При гиперметаболизме развивается дисрегуляция гликолиза, глюконеогенеза и утилизации глюкозы не только в связи с нехваткой кислорода, но и в связи с изменением чувствительности инсулиновых рецепторов и транспортных систем глюкозы к инсулину, дисбалансом между инсулином и контринсулярами.

Наибольшую известность в клинической практике получила та часть расстройств метаболизма, которая касается анаэробного гликолиза. Хорошо известно, что в анаэробных условиях пируват не поступает в цикл трикарбоновых кислот, а под действием лактатдегидрогеназы превращается в лактат. При этом анаэробном пути метаболизма образуется лишь 2 молекулы АТФ, которые, отдавая ион водорода, образуют аденозиндифосфат – АДФ, а ион водорода соединяется с лактатом, образуя молочную кислоту. Таким образом, развивается лактат-ацидоз, а повышение уровня молочной кислоты в крови свыше 4 ммоль/л является довольно точным маркером развития органной недостаточности и плохого прогноза [4].

Сегодня хорошо известно, что многие острые состояния (хирургические и инфекционные заболевания, травмы) сопровождаются инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе и гипергликемией, что получило название „травматического диабета”. При этом происходит повышение продукции глюкозы в печени в результате глюконеогенеза, и это – несмотря на гипергликемию и инсулинорезистентность. Вместе с тем, потребление глюкозы в разных тканях изменяется по-разному. Например, в миокарде и скелетных мышцах инсулинозависимое потребление глюкозы

нарушается, а в клетках центральной нервной системы и эритроцитах – возрастает. Первые эффекты гипергликемии – гиперосмолярность и глюкозурия достаточно понятны и нежелательны. Однако, это еще не все. Получены убедительные экспериментальные данные о том, что ряд цитокинов, эндотелин, гипоксия и другие факторы нарушают регуляцию экспрессии транспортных систем для глюкозы в тех типах тканей, которые потребляют глюкозу независимо от инсулина (периферическая нервная система, эндотелий, эпителий, гепатоциты, клетки канальцев почек, клетки иммунной системы). При этом происходит интенсивное поступление глюкозы в клетки и перегрузка ею внутриклеточного компонента. Вследствие этого происходит нарушение работы митохондрий, которые вынуждены производить большее количество энергии (следовательно – потреблять кислород, продуцировать углекислый газ и тепло). При метаболизме избыточного количества глюкозы образуется значительные количества супероксиддисмутазы, пероксинитрита, токсических продуктов (гексоамины, полиолы), которые усиливают апоптоз. Таким образом, следствием гипергликемии и инсулинорезистентности являются не только гиперметаболизм, но и токсическое повреждение жизненно важных клеток и тканей циркулирующей глюкозой, с последующим нарушением функции печени, иммунной системы, эндотелия, почечных канальцев [5, 6]. Свой вклад в гиперметаболизм вносит и озноб, нередко возникающий в периоперационном периоде. Вследствие вышеописанных процессов безопасная скорость утилизации глюкозы при стрессе составляет менее 0,5 г/кг массы тела в час (при максимальной скорости утилизации 0,7-0,9 г/кг массы тела в час) [7].

Таким образом, при проведении инфузионной терапии в периоперационном периоде у детей, анестезиолог оказывается между Сциллой гипогликемии и кетоза, которые возникают вследствие голодания и Харибдой гиперлактатемии, глюкозурии и полиурии, возникающих вследствие введения глюкозы на фоне „травматического диабета” и гиперметаболизма. Следовательно, одним из актуальных направлений в усовершенствовании ИТ периоперационного периода у детей является поиск иных, чем глюкоза, энергетических субстратов. Следует обратить внимание и на другой, немаловажный аспект инфузии гипотонических глюкозосодержащих растворов в качестве жидкости для поддержания водно-электролитного баланса в периоперационном периоде. Столь популярное в педиатрии соотношение глюкозо-солевых растворов 1:4 (0,2% раствор хлорида натрия в 5% растворе глюкозы) было предложено Holliday и Segar еще в 1957 г. [8]. Однако, многочисленные наблюдения, касающиеся применения этой схемы инфузионной терапии у детей, позволили выявить значительные ее недостатки. В частности, по данным

обсервационного исследования американских педиатров, гипонатриемия, сопровождавшаяся снижением уровня натрия менее 136 ммоль/л, обусловленная использованием для поддерживающей инфузионной терапии гипотонических жидкостей, была документирована у 131 ребенка из 1586 обследованных. У двух из этих детей возникли серьезные неврологические осложнения, а один из них погиб [9]. По мнению других американских исследователей, такое частое развитие гипонатриемии обусловлено тем, что стандартная терапия поддержания по формуле Holliday и Segar приводит к аккумуляции в организме ребенка 50 мл/кг/сут. свободной от электролитов воды и снижению концентрации натрия в сыворотке со 140 до 129 ммоль/л за сутки [10, 11]. По мнению авторов этих работ, причиной развития таких нарушений является гиперпродукция антидиуретического гормона, присущая многим патологическим состояниям. Авторы другого исследования отмечают, что помимо гиперпродукции антидиуретического гормона, при патологических состояниях у детей (в том числе и в периоперационном периоде) существенно снижается диурез, уменьшаются потери свободной воды, что вносит свой вклад в развитие гипонатриемии и рекомендуют использовать для поддержания водного баланса только изотонические солевые растворы [12]. В то же время необходимо помнить, что применение только 0,9% раствора хлорида натрия приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза, и, поэтому, целесообразнее применять сбалансированные изотонические солевые растворы, содержащие буферные валентности (ацетат или лактат натрия) [13]. Таким образом, мы отразили другой аспект проблемы периоперационной инфузионной терапии у детей - потребность в препаратах комбинированного действия, способных оказывать желаемое воздействие не только на энергетическое обеспечение, но и на водно-электролитный баланс, кислотно-основное состояние, объем внеклеточного и сосудистого секторов. В этой связи наше внимание привлек новый полиионный сбалансированный солевой раствор «Ксилат», содержащий 50 г/л ксилитола и ацетатный буфер [14]. Имеющиеся теоретические предпосылки дают основание думать о том, что этот препарат может в полной мере отвечать требованиям, предъявляемым для инфузионных растворов, необходимым в периоперационном периоде у детей. Будучи изотоничным и физиологичным по составу ионов, этот препарат является адекватным заменителем внеклеточной жидкости и может эффективно устранять ее дефицит, увеличивая и объем внутрисосудистого сектора. Благодаря ацетату, он способен пополнять пул буферных оснований, увеличивать щелочной резерв и эффективно корректировать метаболический ацидоз. Ксилитол является самым мощным антикетогенным фактором из всех известных сахароспиртов и углеводов (глюкозы, фруктозы, сорбитола). В процессе окисления ксилитола

образується 35 еквівалентів АТФ [14, 15]. Его метаболізм здійснюється по пентозофосфатному шляху, не залежить від інсуліну і дозволяє забезпечувати енергетичні потреби в умовах гіперметаболических станів без ризику розвитку лактацидоза [16, 17].

Цель дослідження. Вивчити стан водно-електролітного обміну, метаболізму і кислотно-основного стану при ацетонемическому синдромі у дітей і можливості інфузійної терапії з використанням ксилітолсодержащего препарату «Ксилат» в їх усунуванні.

Матеріали і методи. Нами було обстежено 70 дітей середнім віком 29,9±2,7 міс., знаходившихся на лікуванні в відділенні інтенсивної терапії (ОІТ) ХОДИКБ. З них дівчаток було 38 (54,3%), хлопчиків – 32 (45,7%). Всім хворим проводилася етіотропна антибактеріальна терапія, що відповідає нозологічній формі захворювання. Для проведення ІТ забезпечувалася периферический або центральний венозний доступ. Восполнение дефіциту рідини проводилося ізотоніческими солевими розчинами (розчин Рінгера з лактатом, 0,9% розчин натрію хлориду, розчин Рінгера) в течение 6-8 годин, і далі об'єм

рідкості призначався в відповідності з фізіологіческою потребою і урахуванням патологіческих втрат.

В залежності від виду антикетогенного розчину, що застосовується для інфузійної терапії, всі хворі були розділені на 2 групи. В основній групі (в подальшому група К) інфузійна терапія проводилася комбінацією 5% розчину глюкози в дозі 57,7±5,7 мл на кг маси тіла в сутки і 5% розчином ксилітола «Ксилат» в дозі 16,3±1,5 мл на кг маси тіла в сутки. В контрольній групі (в подальшому група Г) інфузійна терапія проводилася 5% розчином глюкози в дозі 56,8±6,4 мл на кг маси тіла в сутки. Достовірних відмінностей в кількості введеної глюкози в групах не було (p>0,05). Розчини вводилися з допомогою інфузомата в течение сутки, що визначило швидкість надходження глюкози 0,12±0,01 г/кг/ч (1/3 від максимально утилізуємої дози при стресі), ксилітола 0,04±0,003 г/кг/ч (1/3 від максимально утилізуємої дози). При надходженні хворі в групах за віком, масою тіла, нозологіческими формами, тривалістю захворювання, ступені кетонурії не відзначалися (p>0,05) (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика хворих в групах при надходженні в ОІТ

Признак	Група Г, (n=34)	Група К, (n=36)
Вік, міс. (M±m)	30,5±3,6	29,6±4,9
Маса тіла, кг (M±m)	14,0±0,9	14,0±1,4
Кетонурія, ммоль/л (M±m)	6,4±2,3	9,8±1,4

При надходженні в ОІТ і в динаміці проводилося визначення показників КОС і газів (рН, рСО₂, НСО₃⁻, ВЕ, ВВ, SvO₂) в венозній крові з допомогою аналізатора AVL-995 (Австрія), електролітів плазми (Na⁺, K⁺, іонізований Са⁺⁺) аналізатором AVL-998-4 (Австрія), рівень СГ плазми визначався меркуриметрическим методом, аніонний інтервал (Агар) розраховувався за формулою: Агар=Na⁺-Cl⁻-НСО₃⁻. Рівень лактату венозної крові визначався енізиматическим колориметрическим способом («Ольвекс діагностикум», Росія), рівень кетонів в сечі визначався полуколичесвенним методом з допомогою діагностических смужок («DIAPHAN[®]», Pliva). Стан показників центральної гемодинаміки визначався з допомогою УЗ-сканера «Сономед 400» (частота серцевих скорочень – ЧСС, індекс кінцево-діастоліческого об'єму лівого шлунка – ІКДО, фракція викиду лівого шлунка ФВ, ударний об'єм - УО, серцевий індекс - СІ). Середнє артеріальне тиск (САД) визначався осциллометрическим методом, контролювалася насиченість киснем артеріальної крові (SaO₂) (моніторна система «ЮМ-300»). Доставка (DO₂), витрата (VO₂) і коефіцієнт утилізації кисню (КУО₂) розраховувалися за формулами: DO₂=1,34×Hb×SaO₂×СІ, VO₂=1,34×Hb×(SaO₂-SvO₂)×СІ, КУО₂=VO₂/DO₂. Отримані результати

оброблені з допомогою пакета програм «Statistica 6». Достовірність відмінностей між досліджуєми показателями визначався з допомогою критерію t Ст'юдента.

Результати і їх обговорення. Отримані результати свідчать про те, що стан КОС в групах при надходженні в ОІТ достовірно не відзначався (p>0,05). В обох групах у хворих відзначався декомпенсований метаболіческий ацидоз (рівень рН достовірно відзначався від норми, p<0,05) з достовірно збільшеним Агар (p<0,01). Вміст НСО₃⁻, ВЕ, ВВ було достовірно нижче норми (p<0,05). Не відзначався достовірного зниження рівня рСО₂ порівняно з нормою (p>0,05), що говорить про відсутність ефективної компенсації метаболіческого ацидозу шляхом гіпервентиляції. Рівень лактату венозної крові достовірно від норми не відзначався (p>0,05), що дозволяло зв'язувати порушення КОС у хворих з накопиченням кетонів (табл. 2).

Показники центральної гемодинаміки і кислого транспорту при надходженні в ОІТ між групами достовірних відмінностей не мали (p>0,05).

У хворих обох груп відзначалися ознаки гіповолемії, що характеризувалося достовірним зниженням показника ІКДО порівняно з нормою (p<0,05). За рахунок достовірно зростаючої порівняно з нормою ЧСС (p<0,001), забезпечувалося

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

нормодинамический режим гемодинамики. Показатели САД, ФВ, УО, СИ у больных обеих групп от нормы достоверно не отличались ($p>0,05$).

Показатели кислородного транспорта у больных обеих групп от нормы также достоверно не отличались ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 2

Показатели КОС у больных с АС при поступлении в ОИТ ($M \pm m$)

Показатель	Группа Г	Группа К	Норма
pH	7,3±0,03°	7,3±0,02°	7,4±0,005
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	18,9±1,2°	18,4±1,5°	22,0±0,3
pCO ₂ , мм рт ст	35,9±1,6	35,8±2,1	38,9±0,5
ВЕ, ммоль/л	-5,7±1,7°	-6,1±1,7°	-1,3±0,3
ВВ, ммоль/л	41,1±1,7°	41,3±1,8°	45,9±0,4
Лактат, ммоль/л	2,0±0,4	2,0±0,4	1,4±0,4
Агар, ммоль/л	22,2±1,1°°	22,3±2,1°°	13,5±1,5

Примечание: ° $p<0,05$, °° $p<0,01$ по сравнению с нормой.

Таблица 3

Показатели центральной гемодинамики и кислородного транспорта у больных с АС при поступлении в ОИТ ($M \pm m$)

Показатель	Группа Г	Группа К	Норма
ЧСС, уд/мин.	141,4±3,1°°°	145,4±4,5°°°	107,0±2,9
САД, мм рт.ст.	67,3±1,1	69,1±1,2	65,5±5,5
ИКДО, мл/м ²	54,4±2,5°	50,0±3,7°	71,6±6,5
ФВ, %	60,8±1,8	65,3±2,3	68,0±4,0
УО, мл	23,1±2,1	19,3±1,8	29,4±6,3
СИ, л/мин·м ²	5,0±0,6	4,6±0,4	4,8±1,9
DO ₂ , мл/мин·м ²	790,1±74,2	711,8±64,8	650,0±50,0
VO ₂ , мл/мин·м ²	98,2±25,2	120,8±22,6	135,0±25,0
КУ O ₂ , %	15,4±4,1	20,1±3,6	27,0±5,0

Примечание: ° $p<0,05$, °°° $p<0,001$ по сравнению с нормой. При поступлении в ОИТ уровень кетонурии у больных в группах достоверно не отличался ($p>0,05$) и был достоверно выше нормы ($p<0,001$). На фоне проводимой терапии в группе К уровень кетонурии достоверно снижался по сравнению с показателем при поступлении в ОИТ на 2-е сутки ($p<0,001$), а на

3-и сутки достоверно не отличался от нормы ($p>0,05$). В группе Г достоверное снижение уровня кетонурии по сравнению с показателем при поступлении отмечалось только на 3-и сутки терапии ($p<0,05$) и до 5-х суток достоверно превышало норму ($p<0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Динамика кетонурии у больных в группах на этапах ИТ (ммоль/л) ($M \pm m$)

Группы	При поступлении	Через 12 ч	2-е сут	3-е сут	4-е сут	5-е сут
Г	6,42±2,3°°°	5,93±1,04°°°	4,92±1,04°°°	1,39±0,31*°	0,81±0,22*°	0,25±0,1*
К	9,79±1,42°°°	6,5±1,23°°°	3,08±0,1***°°°	0,63±0,29***	0,3±0,17***	0,03±0,03***

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с показателем при поступлении; ° $p<0,05$, °° $p<0,01$, °°° $p<0,001$ по сравнению с нормой (0,3±0,05 ммоль/л)

Уровень гликемии у больных в обеих группах при поступлении в ОИТ и на этапах ИТ достоверно не отличался ($p>0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

Динамика гликемии в группах больных на этапах ИТ (ммоль/л) ($M \pm m$)

Группы	При поступлении	Через 12 ч	2-е сут	3-е сут	4-е сут	5-е сут
Г	5,9±0,3	5,3±0,2	5,1±0,2	4,5±0,5	4,8±0,4	4,3±0,2
К	5,4±0,4	5,3±0,7	4,6±0,3	4,8±0,5	4,3±0,2	4,3±0,3

Однако, несмотря на отсутствие гипергликемии, у больных в группах при поступлении отмечалась глюкозурия, что говорит о снижении почечного порога для глюкозы. Достоверной разницы между уровнем глюкозурии у

больных при поступлении в ОИТ не отмечалось ($p>0,05$).

На фоне проводимой терапии у больных в группе Г уровень глюкозурии оставался достоверно выше нормы до 3-х суток ($p<0,001$).

Таблица 6

Динамика глюкозурии у больных в группах на этапах ИТ (ммоль/л) ($M\pm m$)

Группы	При поступлении	Через 12 ч	2-е сут	3-е сут	4-е сут	5-е сут	6-е сут
Г	4,1±2,8 ^{°°°}	6,9±3,6 ^{°°°}	4,6±3,3 ^{°°°}	0,4±0,3	0,5±0,1	0,2±0,01	0
К	2,7±1,2 ^{°°°}	0,5±0,4	0,4±0,4	0,3±0,1	0	0	0

Примечание: ° $p<0,05$, °° $p<0,01$, °°° $p<0,001$ по сравнению с нормой (0,5±0,05 ммоль/л)

В группе К уровень глюкозурии достоверно не отличался от нормы уже через 12 часов ($p>0,05$), что можно связать с повышением ассимиляции глюкозы на фоне инфузии ксилитола при стрессе, учитывая отсутствие достоверных отличий в скорости введения глюкозы у больных в обеих группах ($p>0,05$) (табл. 6).

Содержание электролитов плазмы при поступлении и на этапах интенсивной терапии в обеих группах оставалось в пределах нормы и достоверно не отличалось ($p>0,05$).

Уровень общего белка плазмы при поступлении у больных в группе К составлял 66,8±3,0 г/л, в группе Г - 66,3±3,0 г/л ($p>0,05$). На третьи сутки в группе К уровень общего белка плазмы достоверно не отличался от уровня при поступлении (57,1±0,4 г/л) ($p>0,05$), в группе Г отмечалась гипопроотеинемия (48,4±3,0 г/л) ($p<0,05$).

При использовании у детей инфузионного раствора «Ксилат» в дозе 16,3±1,5 мл/кг массы тела в сутки побочных реакций отмечено не было.

Выводы

1. У больных с ацетонемическими состояниями имеется декомпенсированный метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом, обусловленным накоплением кетонных тел в крови.
2. Ацетонемические состояния у детей сочетаются с гиповолемией. За счет тахикардии обеспечивается нормодинамический режим гемодинамики и доставки кислорода. Потребление кислорода при ацетонемических состояниях не изменяется.
3. При использовании с антикетогенной целью инфузии 5% раствора глюкозы в дозе 57,7±5,7 мл/кг

массы тела в сутки в сочетании с 5% раствором ксилитола «Ксилат» в дозе 16,3±1,5 мл/кг массы тела в сутки отмечается более раннее снижение и нормализация уровня кетонурии по сравнению с применением только 5% раствора глюкозы в дозе 56,8±6,4 мл/кг массы тела в сутки и определенный азотсберегающий эффект.

4. Препарат «Ксилат» представляется потенциально полезным средством для инфузионной терапии у детей в периоперационном периоде.

Литература

1. Казак С., Бекетова Г. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей // Ліки України. – 2005. – № 1 – С. 83-86.
2. Курило Л.В. Первичный ацетонемический синдром у детей. // Medicus Amicus. – 2002. – № 5 – С. 4-7.
3. Coss-Bu J.A., Klish W.J., Walding D. et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. // American Journal of Clinical Nutrition. – 2001. – Vol. 74 (5). – P.664-669.
4. Дементьева И.И. Клинические аспекты состояния и регуляции кислотно-основного гомеостаза. – М.: «ЮНИМЕД-пресс». – 2002. – 80 с.