

УДК 616-083.98-085.2

DOI / .,1/4/0-04/4A2646,0A3,0. /6, /.

В.И. Черний

СБАЛАНСИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ В ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ. РЕЗЕРВНАЯ ЩЕЛОЧНОСТЬ. ИДЕАЛЬНЫЙ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами

Резюме

В лекции охарактеризованы различные виды метаболического ацидоза, имеющие различные причины, механизмы формирования и, следовательно, тактику лечения, – кетоацидоз и молочнокислый ацидоз. В свою очередь, кетоацидоз разделяется на диабетический и недиабетический. Диабетический кетоацидоз – это комплекс расстройств метаболизма, характеризующийся гипергликемией, ацидозом и кетонемией, является итогом абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности. Недиабетический кетоацидоз связан с синдромом циклической рвоты у детей и взрослых (Cyclic Vomiting Syndrome). Лактат-ацидоз – универсальное патологическое состояние, которое развивается в условиях гипоксии (как острой, так и хронической). Существуют другие причины метаболического ацидоза: гиперхлоремический, лекарственно индуцированный, при отравлениях (салицилаты) и т.д. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание (бикарбонат), создают дилуционный ацидоз. Неконтролируемая инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными плазмозаменителями также способна привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. Дилуционный ацидоз можно предотвратить, используя адекватные концентрации предшественников бикарбоната – метаболизируемых анионов для замещения НСО₃-. В качестве метаболизируемых оснований (носителей резервной щелочности) используются следующие анионы органических кислот: ацетат (уксусная кислота), лактат (молочная кислота), малат (яблочная кислота). Использование только кристаллоидных растворов связано с повышенным риском увеличения объема межклеточной жидкости, что может привести к органной недостаточности при проведении анестезии и интенсивной терапии. Длительное использование больших объемов коллоидных растворов связано с повышенным риском развития различных побочных эффектов, при наличии показаний они должны применяться только в рекомендуемых дозировках. Наиболее эффективными и безопасными при заболеваниях, сопровождающихся развитием метаболического ацидоза, являются комплексные инфузионные растворы, содержащие натрия лактат (Реосорбилакт, Сорбилакт) и натрия ацетат (Ксилат, Глюксил), натрия ацетат и малат (Рингер Малат). До настоящего времени не создан «идеальный» состав «сбалансированного» плазмозаменителя.

Ключевые слова: сбалансированные растворы, коллоидные растворы, кристаллоидные растворы, резервная щелочность, гиперхлоремический ацидоз.

ВВЕДЕНИЕ

В своей практике анестезиолог и врач интенсивной терапии часто сталкиваются с двумя основными видами метаболического ацидоза, имеющими различные причины, механизмы формирования и, следовательно, тактику лечения, – кетоа-

цидозом и молочнокислым ацидозом. В свою очередь, кетоацидоз разделяется на диабетический и недиабетический [1].

Диабетический кетоацидоз – это комплекс расстройств метаболизма, характеризующийся гипергликемией, ацидозом и кетонемией, является ито-

гом абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности.

Существующие представления об этиологии недиабетического кетоацидоза, связанного с синдромом циклической рвоты у детей и взрослых (Cyclic Vomiting Syndrome), базируются на понимании главного триггерного фактора, а именно — относительного или абсолютного недостатка углеводов и/или преобладании кетогенных аминокислот и жирных кислот в обеспечении энергетических потребностей организма.

Лактат-ацидоз — универсальное патологическое состояние, которое развивается в условиях гипоксии (как острой, так и хронической). Лактат образуется путем расщепления пирувата с помощью фермента лактатдегидрогеназы:

Пируват + НАД_{восстановленный} = Лактат + НАД⁺ [1].

Существуют другие причины метаболического ацидоза: гиперхлоремический, лекарственно индуцированный, при отравлениях (салицилаты) и т.д.

Несомненный клинический интерес представляет гиперхлоремический ацидоз. Причины гиперхлоремического ацидоза могут быть почечными и внепочечными [2-4]. При простом гиперхлоремическом ацидозе происходят реципрокные изменения концентраций HCO_3^- и Cl^- , и анионный интервал не увеличивается. Повышение анионного интервала свидетельствует о смешанном нарушении кислотно-основного состояния (КОС).

Чтобы выяснить причину гиперхлоремического ацидоза, вычисляют анионный интервал мочи = $(\text{Na}^+) \text{ мочи} + (\text{K}^+) \text{ мочи} - (\text{Cl}^-) \text{ мочи}$. Если в моче не повышена концентрация не измеряемых анионов (кетоновых тел, лекарственных средств и их метаболитов), то анионный интервал мочи отражает концентрацию ионов аммония. При повышении их экскреции анионный интервал мочи становится отрицательным, что указывает на внепочечные причины ацидоза (потеря HCO_3^- при поносе) [2]. Другой внепочечной причиной гиперхлоремического ацидоза является парентеральное питание с избытком хлоридов аминокислот и недостатком веществ, при метаболизме которых образуется HCO_3^- (например, ацетата).

Наиболее вероятная причина гиперхлоремического ацидоза без отрицательного анионного интервала мочи — заболевание почек, например почечный канальцевый ацидоз. Почечный дистальноканальцевый ацидоз может быть самостоятельным наследственным заболеванием или возникает вто-

рично, например, при синдроме Шегрена или миеломной болезни. После трансплантации почки возможен как проксимальноканальцевый ацидоз, так и дистальноканальцевый ацидоз. При хроническом отторжении трансплантата чаще возникает дистальноканальцевый ацидоз [5]. Большое значение в развитии гиперхлоремического метаболического ацидоза придается инфузионной терапии, связанной с переливанием больших доз изотонического раствора натрия хлорида. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание (бикарбонат), создают дилуционный ацидоз, поскольку вливание подобного раствора уменьшает концентрацию HCO_3^- (буферного основания) во всем внеклеточном пространстве, тогда как парциальное давление CO_2 (буферной кислоты) остается постоянным. Неконтролируемая инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными плазмозаменителями также способна привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза [5]. Резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что дилуционный ацидоз предсказуем и определяется как ятрогенное нарушение, вызываемое разбавлением бикарбоната во всем внеклеточном пространстве, которое может быть связано с гиперхлоремией, если гемодилюция вызвана вливанием гиперхлоремического раствора.

Для объяснения патогенеза гиперхлоремического ацидоза использована физико-химическая концепция, предложенная Питером Стюартом в 1983 году, существенно дополняющая традиционный подход, основанный на уравнении Гендерсона-Гассельбаха [6]. Главными задачами механизмов кислотно-основного гомеостаза являются уравнивание скорости выведения ионов H^+ из организма с темпами их образования (физиологическая регуляция) и буферирование, поддерживающее концентрацию H^+ в области физиологических значений (физико-химическая регуляция). Наиболее важный внеклеточный буфер организма — бикарбонатная буферная система, основным уравнением которой является уравнение Гендерсона-Гассельбаха:

$$pH = pK + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}.$$

Линеаризованная номограмма Зигаард-Андерсена, при помощи которой производится расчет параметров КОС, является графическим выражением этого уравнения [6]. Поскольку pK (константа диссоциации угольной кислоты), равная 6,1, является постоянной величиной, организм решает проблему поддержания постоянства pH за счет регуля-

ции взаимоотношений между числителем и знаменателем. При

$$\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 20/1 \quad \text{pH}=7,4.$$

Физиологическая регуляция кислотно-основных расстройств основана на изменении скорости производства и элиминации углекислоты и бикарбоната. Изменение pCO_2 крови зависит в первую очередь не от интенсивности образования углекислоты, а от работы внешнего дыхания. Что касается бикарбоната, то его концентрация зависит от большего количества факторов: даже при нормальной скорости образования его и утилизации в биохимических процессах и отсутствии препятствий к выведению концентрация анионов бикарбоната, тем не менее, может изменяться в широких пределах в зависимости от электролитного состояния крови [6]. Тесная взаимосвязь между метаболическими параметрами кислотно-основного гомеостаза и электролитным статусом среды обусловлена положением о равенстве суммарных зарядов катионов и анионов, именуемым «законом электронейтральности».

Исходя из этого, наилучшим способом оценки анионно-катионного состояния и тесно связанного с ним метаболического звена системы КОС является анализ диаграммы Гэмбла [1], которая служит графическим изображением закона электронейтральности. Применительно к плазме крови диаграмма, выраженная в виде формулы, имеет вид:

$$[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [Prot^-] + [anion gap^-] \quad (\text{мэкв/л}),$$

где: $[Prot^-]$ — концентрация ионов белка;

$[anion gap^-]$ — концентрация неопределяемых анионов

С учетом

$$[HCO_3^-] + [Prot^-] = BB_{\text{плазмы}},$$

$$BB_{\text{плазмы}} = NBB_{\text{плазмы}} + BE_{\text{плазмы}},$$

$$[K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] \approx [anion gap^-]$$

формула приобретает вид:

$$[Na^+] = [Cl^-] + NBB_{\text{плазмы}} + BE_{\text{плазмы}},$$

где все члены представлены в молярных концентрационных единицах (ммоль/л).

Как известно, $NBB_{\text{плазмы}} = 42$ ммоль/л [1]. Таким образом, сопоставляя значения $[Na^+]$, $[Cl^-]$ и $BE_{\text{плазмы}}$, можно оценить электролитные предпосылки формирования той или иной формы кислотно-основного дисбаланса (точнее, его метаболического звена). В первую очередь это касается метаболического алкалоза, поскольку в генезе ацидозов ведущее значение имеют гипоксия, образование патологических кислот и недостаточное выведение нелетучих кислот почками, а не ионные диспропорции. Анион бикарбоната, всегда образующийся в достаточных количествах за счет метаболизма, компенсирует дефицит других анионов при потерях хлоридов или избытке натрия. Роль связующего звена между КОС и электролитным балансом бикарбонат выполняет благодаря своей высокой функциональной гибкости: концентрации «фиксированных» ионов (натрий, калий, хлориды, остаточные анионы) не могут быстро изменяться, в то время как уровень HCO_3^- может существенно колебаться в зависимости от дыхания, буферной емкости и наличия катионов.

В 1983 году П. Стюарт применил другой подход к изучению кислотно-основного состояния, который учитывал изменения ряда переменных, независимо регулирующих pH плазмы. При оценке КОС согласно Стюарту выделяют так называемое «рабочее» пространство: интерстиций, плазма и эритроциты (IPE — Interstitium, Plasma and Erythrocytes). Он предположил, что на pH плазмы влияют три независимых фактора: pCO_2 , разность сильных ионов (SID — strong ion difference) — представляет собой разность зарядов между сильными катионами (натрий, калий, магний и кальций) и анионами (хлорид, сульфат, лактат и другие) плазмы и сумма всех отрицательных зарядов слабых кислот плазмы (Atot) (представляет собой общую концентрацию стабильных буферов, альбумина, глобулинов и фосфата) [7]. Уравнение Стюарта можно записать в виде, аналогичном уравнению Гендерсона-Гассельбаха:

$$\text{pH} = \text{pKi} + \log[SID - \text{Atot} / (1 + 10^{\text{pKa} - \text{pH}})] / (S \times pCO_2).$$

При нормальном значении pH плазмы альбумин несет слабый отрицательный заряд, который может влиять на буферизацию ионов водорода. То же утверждение верно и для фосфатов, но их концентрация настолько мала, что они не обладают существенным эффектом буферизации. Соответственно, уравнение Стюарта учитывает роль альбумина, фосфата и других буферов в формировании КОС.

Физиологическое значение SID составляет примерно 40 мэкв/л (зависит преимущественно от разности между ионами натрия и хлора). С учетом

закона электронейтральности (сумма положительных зарядов равна сумме отрицательных зарядов), величина SID также равна сумме зарядов слабых анионов в организме, а именно бикарбоната (HCO_3^-), альбумината и фосфата. Указанное уравнение для раствора, не содержащего белка и фосфата ($\text{Atot} = 0$ и $\text{SID} = \text{HCO}_3^-$), можно представить в виде:

$\text{pH} = \text{pK}_i + \log([\text{HCO}_3^-] / (S \times \text{pCO}_2))$, то есть уравнения Гендерсона-Хассельбаха. Хотя оба уравнения одинаковы с математической точки зрения, они отличаются по существу: только в уравнении Гендерсона-Хассельбаха бикарбонат служит единственной переменной, от которой зависит изменение кислотности, тогда как в уравнении Стюарта этот ион не служит определяющим фактором колебания pH.

Эти различные точки зрения до настоящего времени служат предметом споров в литературе [8, 9]. Тем не менее, в уравнении Стюарта отчетливо показана роль альбумина плазмы, уровень которого часто снижается у пациентов отделений интенсивной терапии, в изменении кислотности плазмы. Более того, если посчитать правильным упрощенное уравнение Стюарта, объяснение развития метаболического ацидоза после введения больших доз изотонического раствора натрия хлорида следующее: так как содержание ионов натрия и хлора в этом растворе одинаково (154 мэкв), SID раствора равна 0. Разбавляя плазму, изотонический раствор натрия хлорида снижает ее SID (в норме равную 40 мэкв/л), что автоматически приводит к снижению pH. С этой точки зрения «сбалансированные» плазмозаменители должны иметь SID 40 мэкв/л. Однако уравнение Стюарта показывает, что разведение плазмы изотоническим раствором натрия хлорида также снижает Atot путем снижения общего альбумина, что приводит к повышению pH. SID «сбалансированного» плазмозаменителя должна, следовательно, составлять около 24 мэкв/л, при этой разнице будет компенсирован алкалоз, связанный со снижением Atot [10].

Следовательно, физико-химическая концепция, предложенная Питером Стюартом, объясняет патогенез инфузионного гиперхлоремического метаболического ацидоза. SID изотонического солевого раствора равна нулю, вливание его в больших количествах приведет к «разбавлению» SID плазмы и снижению значения pH. Таким образом, метаболический гиперхлоремический ацидоз — это снижение SID плазмы, связанное с увеличением концентрации хлорида. Более того, уравнение Стюарта показывает, что инфузия изотонического солевого раствора также приведет к разбавлению альбумина и снижению Atot , что приведет к росту pH. В соответствии с уравнением Стюарта, физио-

логический раствор с SID 40 мэкв/л приведет к развитию метаболического алкалоза. Как показали T.J. Morgan и соавторы, для исключения такого рода эффектов сбалансированный раствор должен иметь SID, равную 24 мэкв/л [7]. Следует отметить, что сбалансированные растворы, содержащие органические анионы (например, лактат, ацетат, глюконат, пируват или малат) в условиях *in vitro* имеют SID, равную 0, как и изотонические солевые растворы. *In vivo* метаболизм этих анионов повышает SID и снижает осмолярность раствора.

Несмотря на наличие разнообразных по составу и свойствам полиионных растворов для внутривенного введения, 0,9% раствор натрия хлорида остается наиболее часто используемым электролитным раствором для инфузионной терапии. Однако известные отрицательные свойства так называемого «физиологического раствора» привели к поиску сбалансированного раствора, который избавляет от риска ятрогенных нарушений. Сбалансированный электролитный раствор должен иметь ионную структуру, аналогичную плазме, быть изотоничным по отношению к плазме, достигать физиологического кислотно-основного баланса бикарбонатными или метаболизирующимися анионами.

Установлено, что при введении пациенту любая инфузионная жидкость, не содержащая бикарбонатный ион (HCO_3^-), создает дилуционный ацидоз. Причем степень дилуционного ацидоза зависит от введенного объема и скорости вливания. Важным показателем инфузионного раствора является потенциальный избыток оснований (BE_{pot} , ммоль/л), показывающий количество бикарбонатного иона (HCO_3^-), которое потенциально может поглощаться или высвобождаться в организме после введения и метаболизма носителей резервной щелочности (метаболизируемых анионов). Эта величина получается путем добавления BE крови (24 ммоль/л) со знаком минус к сумме метаболизируемых анионов в растворе с учетом их валентности. Поэтому BE_{pot} был определен в 2002 году и применен к большому количеству инфузионных растворов [7]. Таким образом, потенциальный избыток оснований (BE_{pot} , ммоль/л) сбалансированного раствора должен стремиться к 0 ммоль/л.

Поскольку бикарбонат с трудом можно поддерживать в стабильном состоянии в обычных инфузионных растворах или хранить во флаконах, в большинстве растворов он был заменен так называемыми предшественниками бикарбоната. Кроме того, бикарбонат натрия нельзя использовать в инфузионных растворах, содержащих кальций, или смешивать с ним, поскольку быстро образуется осадок карбоната кальция.

Дилуціонний ацидоз можна предотвратить, використовуючи адекватні концентрації предшественників бикарбоната — метаболізуємих аніонів для заміщення HCO_3^- . В якості метаболізуємих основань (носітелів резервної щелочності) можуть використовуватися наступні аніони органічних кислот: ацетат (уксусна кислота), лактат (молочна кислота), глюконат (глюкуронова кислота), малат (яблучна кислота) і цитрат (лимонна кислота). Поглинаючи в процесі метаболізму іони H^+ і кисень, ці аніони метаболізуються в неповрежденній печінці (в основному лактат) або в м'язах (в основному ацетат і малат) з отриманням HCO_3^- . При pH 7,4 угольна кислота (H_2CO_3) є єдиним джерелом іонів H^+ для організму (при надходженні в низькій концентрації 1,2 ммоль/л H_2CO_3 може вільно синтезуватися з $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$). Отже, HCO_3^- звільняється в еквівалентних кількостях. З кожного моля окисненого ацетату, глюконату або лактату отримується один моль бикарбонату, тоді як при окисненні кожного моля малату або цитрату отримується 2 або 3 моля бикарбонату відповідно [6].

Якщо інфузійна рідина містить метаболізуємі аніони в концентраціях, перевищують недолік бикарбонату, ймовірно наслідком буде інфузійно індукований алкалоз, називаний «реактивним алкалозом».

В. Tavernier і співавтори відзначають, що в останнє час більше уваги приділяють так званому «сбалансованим розчинам» і «сбалансованим коллоїдним розчинам». Чрезмірне використання ізотонічного розчину призводить до розвитку гіперхлоремічного ацидозу, який вважають можливим побічним ефектом використання всіх рідин на основі ізотонічного розчину. Смертність, пов'язана з використанням цих препаратів, служить в даний час предметом дискусій. Цей ефект має середню вираженість і триває відносно недовго, мінімізувати ймовірність виникнення подібного побічного ефекту можна, використовуючи коллоїдні розчини. На даний час не отримано доказів, що свідчать на користь систематичного використання повністю «сбалансованої» стратегії інфузійної терапії. Нарешті, в даний час не існує «ідеального» замісника плазми [11].

Використання тільки кристаллоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком збільшення об'єму міжклітинної рідини, що може призвести до органної недостаточності при проведенні анестезії і інтенсивної терапії. Довготривале

використання великих об'ємів коллоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком розвитку різних побічних ефектів, при наявності показань вони повинні застосовуватися тільки в рекомендованих дозуваннях [12].

Актуальним є питання про оптимізацію процесу доставки кисню до тканин, який також впливає на прогноз, особливо у важкохворих пацієнтів. Однак показання до використання методів покращення доставки кисню, тривалість їх застосування і необхідні препарати слід дуже уважливо оцінювати, так як надмірна оптимізація може призвести до небажаних наслідків [13].

Відома, що гіперхлоремічний гіперволемічний ацидоз — це побічний ефект проведення інфузійної терапії ізотонічними розчинами кристаллоїдів в великих об'ємах. Ефект тимчасовий і зворотний, розвитку якого легко уникнути, замінивши частину кристаллоїдів на коллоїди. Відсутні достовірні дані про вплив даного побічного ефекту на функцію нирок, систему згортання, кровопотерю, функції ЖКТ [14].

Гіперхлоремічний гіперволемічний ацидоз досить детально описано в British Consensus Guidelines, присвяченому інфузійної терапії у хірургічних хворих. В даному керівництві абсолютно чітко вказано: «...Внаслідок ризику розвитку гіперхлоремічного ацидозу при заміщенні втрати рідини або проведенні масивної інфузійної терапії кристаллоїдами необхідно використовувати сбалансовані розчини, наприклад, Рінгера лактат, ацетат або розчин Хартмана замість 0,9% NaCl, за винятком випадків гіпохлоремії, наприклад, при блювоті або назогастральному дренированні» [15].

Різниця в кількості хлоридів і SID між кристаллоїдними інфузійними середовищами є клінічно значимою, і оптимальна SID для проведення інфузійної терапії становить 24 мекв/л [7]. Фізіологічний розчин є розчином з підвищеним вмістом хлоридів і $\text{SID}=0$. Використовуваний як альтернатива розчин Рінгера містить додаткові солі калію і кальцію, а також ще більше кількість хлоридів, що обмежує його роль в інтенсивній терапії.

В Україні піонером у створенні сбалансованих розчинів була компанія «Юрія Фарм», яка протягом багатьох років

выпускает не только кристаллоидные растворы, содержащие резервную щелочность, но и коллоидные. Среди имеющихся сбалансированных растворов оптимальными с фармакологической точки зрения являются лактат-содержащие (Рингер лактатный раствор, ацесоль, реосорбилакт, сорбилакт, лактоксил, гекотон) и ацетат-содержащие растворы (волютенз, ксилат), удовлетворяющие современным требованиям, содержащие $SID=24-27$ мэкв/л.

Из сбалансированных кристаллоидных растворов приоритетное значение имеет Рингер лактатный раствор, который настоятельно рекомендуется для проведения инфузионной терапии при таких тяжелых заболеваниях, как сепсис и септический шок [18-20]. Рингер лактатный раствор эффективно применяется для коррекции нарушений водно-электролитного баланса при дегидратации вследствие потери жидкости при диарее, при недостаточном поступлении жидкости в организм, желчных и кишечных свищах, а также для восстановления водно-электролитного баланса при подготовке больных к оперативному вмешательству и в послеоперационный период, при метаболическом ацидозе. Важным преимуществом Рингер лактатного раствора является многолетний положительный опыт клинического применения препарата.

Растворы с высоким SID , например трисоль, содержащий бикарбонат, могут приводить к метаболическому алкалозу, и показаны для коррекции метаболического ацидоза (например, регидратация при тяжелой диарее). При больших объемах инфузий Рингер лактатного раствора и его аналогов может развиваться алкалоз «передозировки» — результат разведения слабых кислот и избыточной нагрузки бикарбоната после метаболизма лактата.

В Институте патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины созданы принципиально новые комплексные инфузионные препараты, содержащие лактат. К ним относятся реосорбилакт, сорбилакт и лактоксил. Высокое содержание лактата (330 мМ в реосорбилакте, 169 мМ в сорбилакте и 93,7 мМ в лактоксиле), которое во много раз выше, чем в таких известных растворах, как Рингер-лактат или лактосол (27-30 мМ), содействует ощутимому повышению щелочного резерва карбонатного буфера плазмы крови и обеспечивает высокую эффективность препаратов как средств профилактики и лечения метаболического ацидоза. Уникальный состав этих препаратов обеспечивает им широкие показания к применению. Они оказывают реологическое, противошоковое, дезинтоксикационное действие, восполняют энергетический дефицит [16].

Наиболее эффективными и безопасными при заболеваниях, сопровождающихся развитием метаболического ацидоза, являются комплексные инфузионные растворы, содержащие натрия лактат (Реосорбилакт, Сорбилакт) и натрия ацетат (Ксилат, Глюксил). Изучен опыт применения растворов сахароспиртов как альтернативных средств лечения кетотических состояний. Главное отличие сахароспиртов (сорбитол, ксилитол) состоит в особенностях их метаболизма, а именно его независимости от инсулина и значительно большего антикетогенного воздействия [17]. Реосорбилакт, Сорбилакт и Ксилат объединяют возможности одновременного устранения дефицита жидкости и электролитов, дефицита оснований и мощное антикетогенное действие.

Благодаря умеренной гиперосмолярности (900 мОсмоль/л), Реосорбилакт устраняет гипотонию и способствует быстрому восстановлению перфузии. Наличие в составе раствора ощелачивающего компонента (натрия лактата) способствует быстрой компенсации кетоацидоза, а сорбитол, имеющийся в составе раствора, характеризуется определенным антикетогенным влиянием, которое реализуется без участия инсулина. Как известно, большая часть сорбитола метаболизируется в печени с образованием фруктозы, которая превращается в глюкозу и гликоген. Реосорбилакт вводится внутривенно капельно со скоростью 10-15 мл/кг/час.

В дополнение к базисной терапии недиабетического кетоацидоза целесообразно использовать инфузионный полиэлектролитный раствор с ксилитолом — Ксилат. В 1 литре Ксилата содержится 31,7 ммоль/л ацетата (CH_3COO^-). Осмолярность Ксилата составляет 610 мОсмоль/л. Благодаря многоатомному спирту (полиолу) ксилитолу Ксилат характеризуется мощным антикетогенным действием. К этому необходимо добавить, что толерантность к глюкозе при стрессе у больных уменьшается вдвое, а к ксилитолу — почти не изменяется, что дает возможность использовать его тогда, когда усвоение глюкозы становится ограниченным. Утилизация ксилитола происходит пентозофосфатным путем. Он также стимулирует секрецию инсулина, который улучшает ассимиляцию глюкозы. Наличие в Ксилате ацетатного буфера и сбалансированного состава электролитов способствует восстановлению водно-электролитного баланса и КОС. Как и любому гиперосмолярному кристаллоидному раствору, Ксилату присуще определенное гемодинамическое (объемозаменяющее) действие. Максимальная скорость инфузии регламентируется скоростью метаболизма ксилитола и составляет 0,15 г ксилита на 1 кг массы тела в час, или 210 мл/час для взрослого человека.

С целью коррекции устойчивых декомпенсированных ацидозов используются внутривенные инфузии оснований. Коррекция метаболического ацидоза инфузиями ощелачивающих растворов эффективна лишь при отсутствии электролитных расстройств [17]. Буферированный раствор натрия бикарбоната 4,2% Сода-буфер изготовления «Юрія Фарм» является наиболее эффективным препаратом коррекции метаболических нарушений при различных видах ацидоза, в том числе при диабетическом кетоацидозе. Он содержит основные составляющие бикарбонатного буфера — натрия гидрокарбонат и угольную кислоту в физиологическом соотношении 20:1. Это соотношение обеспечивает поддержание pH раствора на уровне 7,4 и позволяет корректировать и поддерживать постоянный уровень pH организма без резких колебаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время все больше внимание уделяется так называемым сбалансированным электролитным растворам. Коллоиды, которые традиционно растворялись в изотонической солевой среде, в настоящее время активно готовятся в сбалансированных средах электролитов. Считается, что «идеальный» солевой кристаллоидный раствор должен обладать максимально близким к плазме крови здорового человека составом, т. е. быть сбалансированным. Идеальный электролитный раствор создается наподобие плазмы крови: имеет физиологическую ионную структуру, аналогичную плазме в переводе на натрий, калий, кальций, магний, хлорид; изотоничен по отношению к плазме; достигает физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами; отсутствует риск ятрогенных осложнений, за исключением возможности возникновения перегрузки системы кровообращения объемом вводимой жидкости. Таким образом, идеальный электролитный раствор по отношению к плазме крови является изоволемичным (60–70 мл/кг), изогидричным (pH=7,38–7,42), изоонкотичным (25–30 мм рт. ст.), изоионичным (поддержание концентраций катионов и анионов), изотоничным (285–295 мосм/л).

Всеми этими характеристиками в полной мере обладает кристаллоидный полиионный сбалансированный раствор Рингер Малат изотонический, который максимально приближен по своему электролитному составу к плазме крови, имеет сбалансированный потенциальный избыток оснований ($BE=0$ ммоль/л), а также содержит носители резервной щелочности ацетат и малат, которые полностью метаболизируются в эквивалентное количество гидрокарбоната в течение короткого промеж-

утка времени (60–90 минут), при этом затрачивая в 2 раза меньшее количество кислорода по сравнению с метаболизмом лактата. Предполагается, что введение в сосудистое русло больного такого сбалансированного раствора избавляет от риска ятрогенных электролитных и кислотно-основных нарушений, за исключением потенциально возможной объемной перегрузки. Данный сбалансированный раствор предотвращает развитие дилуционного ацидоза за счет введения в сосудистое русло пациента адекватных концентраций предшественников бикарбоната — легко метаболизируемых в организме (печень, мышцы и др. ткани) анионов малата и ацетата. Кроме того, этот процесс не зависит от функционального состояния печени, так как метаболизм малата и ацетата происходит и в мышечной ткани.

Учитывая, что метаболический ацидоз, вызванный введением большого объема изотонического раствора натрия хлорида, действительно возникает, кажется правомерным введение «сбалансированных» кристаллоидных растворов в качестве дополнения или замены изотоническому раствору при наличии у пациентов ацидоза, гиперхлоремии и значительного нарушения функции почек. С другой стороны, в настоящее время нет доказательств улучшения клинического прогноза, которые могли бы свидетельствовать в пользу систематического перехода на полностью «сбалансированную» инфузионную терапию. Также нет причин предполагать, что современные «сбалансированные» плазмозамениватели обладают лучшим соотношением осмолярности, pH и хлорида сыворотки, чем классическая комбинация «лактат-сбалансированного» кристаллоидного и коллоидного растворов. Поэтому 19-й Примерный Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения от апреля 2015 г. рекомендует натрия лактат и комплексные растворы с ним (п. 26.2) в качестве средств для коррекции нарушений водного и электролитного баланса [21]. Стоит упомянуть, что данный перечень представляет собой список приоритетных лекарственных средств базовой системы здравоохранения, в котором перечислены наиболее эффективные, безопасные и экономически рациональные лекарственные средства, в частности Рингер лактатный раствор.

Наконец, до настоящего времени не обнаружен «идеальный» состав «сбалансированного» плазмозаменивателя. Только будущее покажет, существуют ли различия в отношении побочного эффекта и клинических исходов (не обязательно связанные только с кислотностью плазмы) между доступными в практике препаратами, что может позволить сформулировать более определенные показания к их применению [10].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Черний В. И., Шлапак И. П., Георгиянц М. А., Тюменцева С. Г., Куглер С. Е., Прокопенко Б. Б. Этиология, патогенез и интенсивная терапия метаболического ацидоза. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 6 (77). С. 43–56.
2. Гиперхлоремический ацидоз общие сведения. URL: <http://humbio.ru/humbio/har/000abc4d-ref.htm> (дата звернення: 24.09.2017)
3. Yunos N. M., Bellomo R., Hegarty C., et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012. Vol. 308. P. 1566–1572.
4. Yunos N. M., Bellomo R., Story D., Kellum J. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *J. KCrit Care*. 2010. Vol. 14. P. 226.
5. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. Lille University Teaching Hospital. Lille, France. URL: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm (дата звернення 25.09.2017).
6. Черний В. И. Колесников А. Н., Олейников К. Н., Егоров А. А., Биолошапка В. А. Рациональная инфузионная терапия. Донецк: Издатель Заславский А. Ю. 2012. 182 с.
7. Morgan T. J., Venkatesh B., Beindorf A., et al. Acid-base and bio-energetics during balanced versus unbalanced normovolaemic haemodilution. *AnaesthIntensive Care*. 2007. Vol. 35. P. 173–179.
8. Kurtz I., Kraut J., Ornekian V., Nguyen M. K. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008. Vol. 294. P. 1009–31.
9. Doberer D., Funk G. C., Kirchner K., Schneeweiss D. A. A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med*. 2009. Vol. 35. P. 2173–80.
10. Benoît Tavernier M. D., Sébastien Faivre, Caroline Bourdon. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. Lille University Teaching Hospital. Lille, France. URL: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm (дата звернення 25.09.2017).
11. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. Hyperchloremic acidosis during plasma expansion. *Transfus Altern Transfus Med*. 2010. Vol. 11 (Suppl. 3). P. 3–9.
12. Muller L., Lefrant J. Y. Metabolic effects of plasma expanders. *Transfus Altern Transfus Med*. 2010. Vol. 11 (Suppl. 3). P. 10–21.
13. Conte B., L'Hermite J., Ripart J., Lefrant J. Y. Perioperative optimization of oxygen delivery. *Transfus Altern Transfus Med*. 2010. Vol. 11 (Suppl. 3). P. 22–29.
14. Guidet B., Soni N., Della Rocca G., Kozek S., Vallet B., Annane D., James M. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*. 2010. Vol. 14. N 5. P. 325.
15. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP). Cassandra's view. *Anaesthesia*. 2009. 64. P. 235–238. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05886_1.x.
16. Горовенко Н. Г., Гуменюк Н. И., Деркач Н. Н. Использование инфузионных препаратов для коррекции метаболического ацидоза. *Укр. хіміотерапевтичний журнал*. 2002. №1-2. С. 29-33.
17. Черний В. И., Шлапак И. П., Георгиянц М. А., Тюменцева С. Г., Куглер С. Е., Прокопенко Б. Б. Этиология, патогенез и интенсивная терапия метаболического ацидоза. *Медицина невідкладних станів*. 2016. Т. 78. №7. С. 51-68.
18. Myburgh J. A. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med*. 2015. Vol. 277. P. 58–68.
19. Rochwerf B. Fluid Resuscitation in Sepsis. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161. P. 347–355.
20. Marik P., Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. Vol. 116, № 3. P. 339–49.
21. WHO Model List of Essential Medicines. 19th List. April 2015. As amended November 2015. URL: <http://pda.aptka.ua/article/333051>.

REFERENCES

1. Cherniy V. I., Shlapak I., Georgiyants M., Tjumentseva S., Kugler S., Prokopenko B. (2016). Etiology, pathogenesis and intensive care of metabolic acidosis. *J. Emergency medicine*, 6 (77), 43–56.
2. Hyperchloremic acidosis general information. Available at: <http://humbio.ru/humbio/har/000abc4d-ref.htm>
3. Yunos N. M., Bellomo R., Hegarty C., et al. (2012). Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 1, 1566–1572.
4. Yunos N. M., Bellomo R., Story D., Kellum J. (2010). Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *J. KCrit Care*, 14, 226.
5. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Lille University Teaching Hospital, Lille, France. Available at: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm
6. Cherniy V., Kolesnikov A., Oleynikov K., Egorov A., Beloshapka V. (2012). Ratsional'naya infuzionnaya terapiya [Rational infusion therapy]. Donetsk: Izdatel' Zaslav'skiy A. YU, 182.
7. Morgan T. J., Venkatesh B., Beindorf A., et al. (2007). Acid-base and bio-energetics during balanced versus unbalanced normovolaemic haemodilution. *AnaesthIntensive Care*, 35, 173–179.
8. Kurtz I., Kraut J., Ornekian V., Nguyen M. K. (2008). Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol*, 294, 1009–31.
9. Doberer D., Funk G. C., Kirchner K., Schneeweiss D. A. (2009). A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med*, 35, 2173–80.
10. Benoît Tavernier, Sébastien Faivre, Caroline Bourdon. Hyperchloremic acidosis resulting from plasma replacement. Federation of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Lille University Teaching Hospital, Lille, France. Available at: www.critical.ru/actual/infuz/hyperchlor.htm

11. Tavernier B., Faivre S., Bourdon C. (2010). Hyperchloremic acidosis during plasma expansion. *Transfus Altern Transfus Med.*, 11 (Suppl. 3), 3–9.
12. Muller L., Lefrant J. Y. Metabolic effects of plasma expanders (2010). *Transfus Altern Transfus Med.*, 11 (Suppl. 3), 10–21.
13. Conte B., L'Hermite J., Ripart J., Lefrant J. Y. (2010). Perioperative optimization of oxygen delivery. *Transfus Altern Transfus Med.*, 11 (Suppl. 3), 22–29.
14. Guidet B., Soni N., Della Rocca G., Kozek S., Vallet B., Annane D., James M. (2010). A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*, 5, 325.
15. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP) – Cassandra's view. *Anaesthesia*, 64, 235–238. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05886_1.x.
16. Gorovenko N., Gumenuk N., Derkach N. (2002). The use of infusion preparations for the correction of metabolic acidosis. *Ukr. Chemotherapy J.*, 1-2, 29-33.
17. Cherniy V., Shlapak I., Georgiyants M., Tjumentseva S., Kugler S., Prokopenko B. (2016). Etiology, pathogenesis and intensive care of metabolic acidosis. *J. Emergency medicine*, 7, 51-68.
18. Myburgh J. A. (2015). Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med.*, 277, 58–68.
19. Rochweg B. (2014). Fluid Resuscitation in Sepsis. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.*, 161, 347-355.
20. Marik P., Bellomo R. (2016). A rational approach to fluid therapy in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*, 3, 339–49.
21. WHO Model List of Essential Medicines. 19th List. April 2015 as amended November 2015. Available at: <http://pda.apteka.ua/article/333051>.

Резюме

ЗБАЛАНСОВАНІ РОЗЧИНИ В ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ. РЕЗЕРВНА ЛУЖНІСТЬ. ІДЕАЛЬНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН

В.І. Черний

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

В лекції охарактеризовано різні види метаболічного ацидозу, що мають різні причини, механізми формування та, отже, тактику лікування: кетоацидоз і молочнокислий ацидоз. У свою чергу, кетоацидоз розділяється на діабетичний і недіабетичний. Діабетичний кетоацидоз – це комплекс розладів метаболізму, що характеризується гіперглікемією, ацидозом і кетонемією, є підсумком абсолютної або відносної інсулінової недостатності. Недіабетичний кетоацидоз пов'язано із синдромом циклічної блювоти в дітей і дорослих (Cyclic Vomiting Syndrome). Лактат-ацидоз – універсальний патологічний стан, який розвивається в умовах гіпоксії (як гострої, так і хронічної). Існують інші причини метаболічного ацидозу: гіперхлоремічний, індукований лікарськими препаратами, внаслідок отруєнь (саліцилати) тощо. Інфузійні рідини, що не містять фізіологічної буферної основи (бікарбонату), створюють дилуційний ацидоз. Неконтрольована інфузійна терапія колоїдними та кристалоїдними плазмозамінниками також може призвести до розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу. Дилуційному ацидозу можна запобігти, використовуючи адекватні концентрації попередників бікарбонату – аніонів, які метаболізуються для заміщення HCO_3^- . Як носії резервної лужності використовуються такі аніони органічних кислот: ацетат (оцтова кислота), лактат (молочна кислота), малат (яблучна кислота). Використання лише кристалоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком збільшення обсягу міжклітинної рідини, що може призвести до органної недостатності під час анестезії та інтенсивної терапії. Тривале використання великих об'ємів колоїдних розчинів пов'язано з підвищеним ризиком розвитку різних побічних ефектів, за наявності показань вони мають застосовуватися лише в рекомендованих дозах. Найбільш ефективними та безпечними за захворювань, що супроводжуються розвитком метаболічного ацидозу, є комплексні інфузійні розчини, що містять натрію лактат (Реосорбілакт, Сорбілакт) і натрію ацетат (Ксилат, Глюксил), натрію ацетат і малат (Рінгер Малат). До теперішнього часу не розроблено «ідеального» складу «збалансованого» плазмозамінника.

Ключові слова: збалансовані розчини, колоїдні розчини, кристалоїдні розчини, резервна лужність, гіперхлоремічний ацидоз.

Summary

THE USE OF BALANCED SOLUTIONS FOR FLUID THERAPY. THE RESERVE ALKALINITY. THE IDEAL INFUSION SOLUTION

V.I. Cherniy

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

The article describes different types of metabolic acidosis, which has various causes, mechanisms of formation and, consequently, treatment tactics: ketoacidosis and lactic acidosis. In turn, ketoacidosis is divided into diabetic and non-diabetic. Diabetic ketoacidosis is a complex of metabolic disorders, characterized by hyperglycemia, acidosis and ketoneemia, is the result of absolute or relative insulin deficiency. Nondiabetic ketoacidosis is associated with cyclical vomiting syndrome in children and adults (Cyclic Vomiting Syndrome). Lactate acidosis is a universal pathophysiological condition that develops in conditions of hypoxia (both acute and chronic). There are other causes of metabolic acidosis: hyperchloremic, drug-induced, poisoning (salicylates), etc. Infusion liquids that do not contain a physiological buffer base (bicarbonate) create dilutional acidosis. Uncontrolled infusion therapy with colloidal and crystalloidal plasma substitutes can also lead to the development of hyperchloremic metabolic acidosis. Dilution acidosis can be prevented by using adequate concentrations of precursor bicarbonate-metabolizable anions to replace HCO_3^- . The following anions of organic acids are used as metabolizable bases (carriers of reserve alkalinity): acetate (acetic acid), lactate (lactic acid), malate (malic acid). The use of only crystalloid solutions is associated with an increased risk of increasing the volume of the intercellular fluid, which can lead to organ failure during anesthesia and intensive care. Long-term use of large volumes of colloidal solutions is associated with an increased risk of developing various side effects, if indicated, they should be used only at recommended dosages. The most effective and safe in diseases accompanied by the development of metabolic acidosis are complex infusion solutions containing sodium lactate (Reosorbilact, Sorbilact) and sodium acetate (Xylate, Gluccil), sodium acetate and malate (Ringer Malat). Until now, the "ideal" composition of the "balanced" plasma substitute has not been created.

Keywords: balanced solutions, colloidal solutions, crystalloid solutions, reserve alkalinity, hyperchloremic acidosis.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 16.10.2018 р.*