

Нассер М.М., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ПОТРЕБНОСТЬ В ГЛЮКОЗЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Научный центр здоровья детей МЗ России;
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)

Nasser M.M., Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V.

INTRAOPERATIVE GLYCEMIC PROFILE AND DEMAND IN GLUCOSE IN NEWBORNS

Scientific Health Center for Children of the Ministry of Health of Russia;
N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Резюме

В статье приведены данные исследования интраоперационного гликемического статуса у 30 новорожденных с врожденными пороками развития. Возраст на момент операции составил Me 72 [48; 168] часов жизни, длительность операции 72,5 [60; 90] минут. Всем детям проводилась общая анестезия (севофлюран+фентанил), интраоперационная инфузионная терапия состояла из солевых растворов. Уровень сахара в крови оценивали до операции, во время операции каждые 30 минут и в конце хирургического вмешательства, при необходимости проводили коррекцию. Выявлена высокая частота встречаемости не-эугликемических состояний, особенно на этапах интубации трахеи и разреза кожи. В большинстве случаев у детей наблюдалась гипогликемия (66,7%), требующая коррекции. В ходе операции уровень сахара крови нормализовывался и оставался в пределах референтных значений. Т.о., интраоперационная гликемия у новорожденных является нестабильным показателем и требует проведения мониторинга для адекватной инфузии глюкозосодержащих растворов с целью избежания гипо- и гипергликемии.

Ключевые слова: анестезия, интраоперационная инфузионная терапия, новорожденные, гликемия, гипогликемия

Abstract

The article sums up the data of the study examining the intraoperative glycemic status in 30 newborns with congenital abnormalities. Median age at the operation amounted to 72 [48; 168] years of life, duration of surgery was 72.5 [60; 90] minutes. All children used general anesthesia (Sevofluran+ Phentanyl), intraoperative infusion therapy consisted of saline solutions. The level of glucose in blood was estimated before the surgery, every 30 minutes during the surgery and at the end of the surgery; correction was performed when needed. High frequency of non-euglycemic conditions was revealed especially at the stages of tracheal intubation and skin incision. In the majority of cases the children had hypoglycemia (66.7%) requiring correction. During the surgery, the blood glucose level was normalized and remained within the reference range. Thus, intraoperative glycemia in newborns is an unstable indicator; it requires monitoring for adequate infusion of glucose-containing solutions to avoid hypo- and hyperglycemia.

Key words: anesthesia, intraoperative infusion therapy, newborns, glycaemia, hypoglycemia

Значительный прогресс в неонатальной хирургии и анестезиологии за несколько последних десятилетий в настоящее время позволяет проводить сложные операции на любых органах даже у глубоко недоношенных новорожденных первых

дней жизни с хорошими результатами. Ввиду незрелости физиологических процессов, гормонального и метаболического ответа анестезиологическое обеспечение у этих детей является особенно сложной задачей. Между тем интраоперационная

инфузионная терапия остается открытым вопросом в неонатальной анестезиологии, особенно у недоношенных детей ввиду нестабильности нейрогуморальной системы, водно-электролитного состава и метаболических реакций. Одним из важных факторов адекватности анестезиологического обеспечения является обеспечение эугликемического состояния. Большинство авторов считает очевидным введение глюкозосодержащих растворов у новорожденных [1, 2]. Однако однозначных рекомендаций по данному вопросу нет.

Целью нашего исследования стала оценка гликемического профиля во время анестезии у новорожденных и определение интраоперационной потребности в введении глюкозосодержащих растворов.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование у 30 новорожденных. Из них 8 детей (26,7%) недоношенных с гестационным возрастом от 24 до 35 недель гестации. Масса при рождении детей $M \pm m$ 3137 [2547; 3500] г. Возраст на момент операций составил $M \pm m$ 72 [48; 168] часов жизни. Хирургические заболевания: атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом ($n=3$), диафрагмальная грыжа ($n=3$), объемные образования различных локализаций ($n=6$), синдром Пьера-Робена ($n=1$), расщелины губы ($n=3$), атрезия ануса ($n=3$), высокая кишечная непроходимость ($n=4$), некротический энтероколит ($n=2$), гидронефроз ($n=1$), спинномозговая грыжа ($n=2$), омфалоцеле ($n=1$), аденоматоз легкого ($n=1$).

У всех детей имелась сопутствующая патология по другим органам систем: ООС 93,2% детей, ОАП у 34,2%, у всех детей имелась церебральная ишемия разной степени, легочная гипертензия 13,3%, недоношенность 26,7%.

Исследование проводилось на следующих этапах: 1-й этап – непосредственно до операции, 2-й этап – интубация трахеи, 3-й этап – разрез, 4-й этап – каждые 30 минут во время операции, 5-й этап – конец операции. Уровень гликемии также фиксировали в течение суток до и после операции.

Целевым уровнем сахара считали от 2,9 до 8,2 ммоль/л. Гипогликемией считали уровень сахара ниже 2,9 ммоль/л (< 55 мг/дл). Сахар крови свыше 8,2 ммоль/л (> 150 мг/дл) расценивался как гипергликемия. При гликемии ниже

2,6 ммоль/л в до-, интра- и послеоперационном периодах проводилась коррекция внутривенным болюсным введением 10% глюкозы в дозе 2 мл/кг. Гипергликемию интраоперационно расценивали как стрессовую реакцию на оперативное вмешательство и углубляли анестезию, коррекция инсулином не проводилась. В до- и послеоперационном периоде гипергликемию выше 13,3 ммоль/л корригировали путем снижения дотации углеводов до 6 г/кг/сут, при неэффективности вводили инсулин внутривенно 0,02 ЕД/кг с последующим титрованием 0,01 ЕД/кг/час.

Во время операции проводили мониторинг жизненно важных функций – ЭКГ, ЧД, ЧСС, АД, SpO_2 , учет диуреза. Оценивали кислотно-основное состояние ребенка непосредственно до и после операции.

Исследовали уровень кортизола в до- и послеоперационном периоде.

Анестезиологическое обеспечение: комбинированная эндотрахеальная анестезия (ингаляционный анестетик, фентанил, миорелаксант). У 3 (10%) детей дополнительно проводили местную анестезию с введением ропивокаина в дозе 2 мг/кг. Интраоперационная инфузионная терапия проводилась только солевыми растворами без введения глюкозосодержащих средств, 10% глюкозу использовали при гипогликемии менее 2,6 ммоль/л внутривенно, болюсно 2 мл/кг.

Интраоперационное измерение глюкозы крови проводилось на глюкометре ЭЛТА Сателлит (Россия). Всего у 30 детей проведено 278 оценок глюкозы крови. Оценивали КОС и электролитный состав венозной крови у детей на аппарате ABL800-Flex компании Radiometer Medical (Дания).

Статическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica – 6. Данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики и выражали в виде медианы (M), интерквартильного ранга (Q_1, Q_2). Оценку достоверности различий осуществляли с помощью непараметрических критериев. Для определения различий использовали критерий Вилкоксона, используемый для независимых выборок. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка уровня сахара в процессе предоперационной подготовки (в течение 24 часов до операции)

проводилась несколько раз, и в среднем гликемия составила 4,6 [3,8; 6,0] ммоль/л. За сутки до операции частота не-эугликемических состояний составила 36,7% (11 эпизодов у 11 детей). Из них 5 детей были недоношенными. Гипогликемия отмечалась в 16,7% случаев (5 эпизода у 5 детей), гипергликемия в 20% случаев (6 эпизодов у 6 детей) с проведением соответствующей коррекции.

Средние значения сахара крови непосредственно до операции (1-й этап) составили 4,9 [3,6; 6,5] ммоль/л (таблица). Однако у 2 детей отмечена гипогликемия, у 3 детей – гипергликемия. У остальных детей (83,3%) сахар крови оставался в пределах нормальных значений.

Оценка уровня сахара крови в течение операции показала, что у только 8 детей (26,7%) сохранялся нормальный гликемический профиль на исследуемых этапах. У 6,6% детей зафиксирована гипергликемия (2 эпизода у 2 детей), в 66,7% случаев – гипогликемия (40 эпизодов у 20 детей).

Изучение уровня сахара на 2-м этапе (интубация трахеи) выявило достоверно значимое

снижение уровня глюкозы крови до 2,8 [1,9; 3,7] ммоль/л по сравнению с дооперационным уровнем ($p=0,009$). Аналогичные изменения отмечены на этапе разреза – 3,0 [2,0; 4,0] ммоль/л (критерий Вилкоксона, $p=0,0017$). Через 30 минут после операции уровень гликемии, как правило, оставался стабильным и в среднем составил 3,0 [2,8; 4,5] ммоль/л ($p=0,0010$). Глюкоза крови через час и 90 минут после начала операции несколько увеличивалась, при этом средние значения были в пределах нормы ($p=0,527$).

На этапе сразу после операции средние значения гликемии составили 5,2 [4,2; 6,9] ммоль/л. При этом только у 3 детей выявлены нарушения уровня глюкозы: 1 эпизод гипогликемии и 2 эпизода повышенного сахара крови.

Наиболее часто изменения уровня сахара крови отмечались на этапах интубации трахеи и разреза кожи. Выявлено, что данные этапы операции достоверно чаще сопровождалась гипогликемией (29 эпизодов у 20 детей), требующей коррекции при уровне сахара менее 2,6 ммоль/л у 17 ново-

Таблица. Динамика сахара крови в периоперационном периоде у новорожденных (ммоль/л)

	До операции (n=30)	Интубация (n=30)	Разрез (n=30)	30' (n=3)	60' (n=14)	90' (n=5)	120' (n=1)	150' (n=1)	После операции (n=30)
Min	2,3	1,8	1,8	2,0	1,8	3,4			1,9
Max	10,2	5,2	13,2	13,2	6,8	5,0			10,1
Me	4,9	2,8	3,0	3,3	4,7	3,8			5,2
Mo	4,8	1,8	1,8	3,0	4,7	3,5			5,0
Ср. зн.	5,1	3,0	3,7	4,0	4,3	4,0	5,0	1,9	5,5
Ср. откл.	1,5	1,1	2,7	2,4	1,4	0,6			1,9
Q1	3,9	2,0	2,2	2,9	3,8	3,7			4,2
Q2	6,5	3,5	3,9	4,4	4,8	4,3			6,9

рожденных (27 эпизодов). В ходе операции через 30 и 60 минут, как правило, сахар крови нормализовывался и оставался в пределах референтных значений.

Средние значения гликемии в первые послеоперационные сутки составили 5,2 [4,5; 7,6]. Гипогликемия зафиксирована в 13,3% случаев (6 эпизодов у 6 детей), гипергликемия – в 33,3% случаев (14 эпизодов у 10 новорожденных). Такое значимое повышение частоты встречаемости гипергликемии в первые сутки после операции в сравнении с дооперационным мониторингом, вероятнее всего, связано с активацией катехоламинового стресса либо с запуском контринсулярных механизмов, приводящих к повышению сахара крови (постгипогликемическая гипергликемия).

При выявлении гипогликемии менее 2,6 ммоль/л проводили коррекцию введением 10% раствора глюкозы внутривенно болюсно 2 мл/кг. Интраоперационное введение раствора глюкозы потребовалось 17 детям. Т.е., в среднем одному ребенку потребовалось 3,4 мл/кг 10% раствора глюкозы для коррекции гипогликемии интраоперационно (4,7 мг/кг/мин) или 1,7 мл/кг 10% глюкозы крови в пересчете на всех детей (2,3 мг/кг/мин).

Корреляции между дооперационным уровнем сахара крови и интраоперационной гликемией установить не удалось. Т.е. не все дети, имеющие интраоперационно не-эугликемические состояния, имели нарушения углеводного обмена на до- и послеоперационном этапах исследования.

У 6 из 8 недоношенных детей с гестационным возрастом от 24 до 34 недель отмечены не-эугликемические состояния за сутки до операции – 4 эпизода гипергликемии и 3 эпизода гипогликемии – и во время операции (1 и 17 эпизодов соответственно). У 5 из них сохраняется нестабильный уровень сахара крови в первые послеоперационные сутки (5 эпизодов гипергликемии и 2 гипогликемии).

Также отмечается средняя корреляция частоты встречаемости не-эугликемических состояний во время и в раннем послеоперационном периоде с недоношенностью ($r=0,76$), проведением открытых высокотравматичных операций ($r=0,81$) и с использованием инотропных препаратов ($r=0,67$).

Для оценки периоперационного стресса изучали кортизол венозной крови. До операции составил 158,4 [61,2; 517,7] нмоль/л, после операции

129,6 [15,0; 304,4] нмоль/л ($p=0,027$). Значения кортизола оставались в пределах референтных и статистически достоверно снижались, что говорит о нормальной адаптационной способности детей и адекватности анестезиологического обеспечения [3].

Обсуждение

По данным разных источников литературы, нормальные значения глюкозы крови у новорожденных разного гестационного и постнатального возраста существенно отличаются. На сегодняшний день принято считать гипогликемией глюкозу крови менее 45–50 мг/дл (2,5–2,7 ммоль/л) в первые 24 часа и менее 50–60 мг/дл (2,7–3,3 ммоль/л) в последующие дни. Гипергликемией считают уровень сахара 140–150 мг/дл (7,7–8,2 ммоль/л) в крови. Минимальной поддерживающей дозой углеводов в интенсивной терапии новорожденных принято считать 5–7 мг/кг/мин [4]. Однако данные, касающиеся интраоперационной потребности в глюкозе, неоднозначны. Ограничение запасов гликогена и неадекватность инсулинового ответа делают поддержание эугликемии достаточно трудным процессом в периоде новорожденности [5]. Операционный стресс, метаболические эффекты анестетиков и анальгетических средств в сочетании с более высоким уровнем гормональной перестройки [6] увеличивают риск развития не-эугликемических состояний, которые могут привести к различным осложнениям. Доказано, что новорожденные, у которых были частые гипо- или гипергликемии, имеют более неблагоприятные исходы заболеваний, чем другие дети [4,6].

В периоперационном периоде гипергликемия является часто встречающимся осложнением ввиду преобладания эффектов контринсулярных гормонов, снижения инсулинзависимого усвоения глюкозы, использования глюкозосодержащих инфузионных сред. Гипергликемия приводит к возрастанию риска развития ВЖК, осмотического диуреза, усугублению дегидратации, повышению риска развития некротического энтероколита и сепсиса [4, 5, 7]. Некоторые авторы связывают данное состояние с повышением смертности и снижением выживаемости пациентов [1].

В свою очередь низкий уровень сахара крови у новорожденных и особенно у недоношенных детей наряду с гипотензией и длительной гипокапа-

нией у новорожденных сопровождается риском развития энцефалопатии, что в последующем приводит к судорогам, отставанию в психомоторном развитии и к задержке роста [2, 5, 8].

Таким образом, гомеостаз глюкозы у новорожденных является очень сложным процессом ввиду высокого метаболизма и энергетических потребностей, особенно при врожденных пороках развития и оперативном вмешательстве.

Напряженность всех систем организма во время операции в совокупности с нейрогуморальной незрелостью новорожденного ребенка делает особенно трудной задачей выбор препаратов для интраоперационной инфузии. По данным зарубежной литературы, наиболее часто встречаются сведения об использовании глюкозосодержащих растворов с целью избежания развития гипогликемии [8, 9]. Чаще применяются 1% растворы глюкозы, реже 2,5% в сочетании с изотоническими солевыми растворами, что обеспечивает электролитный и метаболический баланс [9, 10, 11]. Хотя некоторые авторы предпочитают использовать лишь корректирующую терапию при возникновении гипогликемии, контролируя уровень глюкозы крови интраоперационно [5]. Встречаются и противоположные сведения о применении растворов глюкозы у новорожденных при абдоминальной хирургии, в которых показано развитие гипергликемии при использовании 5,5% глюкозы [12] и стабильный уровень сахара крови при использовании 1% глюкозы [11, 13]. Таким образом, четкая потребность и необходимость в интраоперационной инфузии глюкозы не определена, необходимо мониторировать уровень гликемии для оценки потребности инфузии глюкозосодержащих растворов.

В нашем исследовании выявлено, что в 66,7% случаев новорожденные имели гипогликемию во время оперативных вмешательств и потребовали введения глюкозы. Во время операции инфузионную терапию проводили только солевыми растворами, 10% глюкозу вводили при возникновении гипогликемии: 2 мл/кг болюсно внутривенно, в соответствии с рекомендациями по коррекции гипогликемии у новорожденных [4]. Отмечается значимая закономерность снижения глюкозы крови на этапах интубации и разреза кожи, что согласуется с данными зарубежного исследования, где гипогликемия встречалась у новорожденных менее 48 часов жизни только в течение первого часа анестезии

при использовании глюкозосодержащих растворов и чаще регистрировалась при использовании только солевых растворов [14]. По-видимому, это можно связать либо с воздействием наркотических анальгетиков, либо с особенностью стрессового ответа (повышенной утилизацией глюкозы в основном обмене) у новорожденных. При этом снижение сахара крови происходит до таких низких концентраций, при которых не исключается повреждение головного мозга, особенно у недоношенных детей, что потребовало ее коррекции. Однако через час после начала операции гликемия стабилизируется и после окончания оперативного вмешательства приходит к исходным значениям.

В нашей работе гипергликемия интраоперационно зафиксирована у 6,6% детей (2 эпизода у 2 детей), уровень гипергликемии не требовал введения инсулина. Снизить дотацию углеводов не представлялось возможным, так как инфузию растворов глюкозы во время операции не проводили. Гипергликемию считали стрессовой реакцией и углубляли анестезию с положительным эффектом: уровень глюкозы к следующему этапу исследования снижался до нормальных значений. В литературе мы не встретили данных о интраоперационной коррекции гипергликемии с использованием инсулина у новорожденных.

Почти у половины детей (46,7%) в раннем послеоперационном периоде отмечались нестабильность глюкозы крови при одинаковой дотации углеводов в инфузионной терапии. У 33,3% отмечались гипергликемические состояния, у остальных детей имели место гипогликемии. Корреляции между дооперационным уровнем сахара крови и интраоперационной гликемией установить не удалось. Однако выявлена связь не-эугликемических состояний во время и в раннем послеоперационном периоде с недоношенностью, проведением открытых высокотравматичных операций и с использованием инотропных препаратов.

Заключение

Интраоперационный уровень гликемии у новорожденных является нестабильным показателем, особенно у недоношенных детей. Для корректного проведения инфузионной терапии необходим интраоперационный мониторинг гликемического статуса и индивидуальный подбор дотации глюкозосодержащих растворов.

Литература

1. *McCann M. E., Schouten A. N.* Infantile postoperative encephalopathy: perioperative factors as a cause for concern // *Pediatrics*. 2014. – Vol.133. – №3. – P. 751–757.
2. *Evans C.H., Lee J.* Optimal glucose management in the perioperative period // *SurgClinNorthAm*. 2015. – Vol. 95. – №2. – P.337–354.
3. *Колесникова Л.И., Попова А.С.* Содержание кортизола в пуповинной крови при различных нарушениях адаптации новорожденных // *Вестник РАМН*, 2013. №12. С. 41–43.
4. *Zulay H. Ritrosky.* Prevalance of and risk factors for intraoperative non-euglycemiaevenys in premature neonates < 2500 grams // A doctoral thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Nursing Practice. – 2010 – P.3–25.
5. *Karen W.* Neonatal anaesthesia 2: Anaesthesia for neonates with abdominal wall defects // *Anaesthesia UK – 2007*- P.6.
6. *Yang W., Wei L.* Hyperglycemia and its association with clinical outcomes in postsurgical neonates and small infants in the intensive care unit // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2016 – Vol.10. – P. 10–16.
7. *Tricia L. Gomella.* Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs // Copyright. Sixth Edition. – 2009 – P. 301–304.
8. *Москаленко С.В., Сушков Н.Т.* Инфузионная терапия в периоперационном периоде у детей // *Здоровье ребенка*, 2008. №3. С. 12.
9. *Strauss J., Sümpelmann R.* Perioperative fluid guideline in preterms, newborns, toddlers and infants // *AnesthesiolIntensivmedNotfallmedSchmerzther*. – 2007. –Vol. 42, №9. – P. 634–641.
10. *Bito K., Higuchi S.* Hypotonic Versus Isotonic Electrolyte Solution for Perioperative Fluid Therapy in Infants // *Masui*. – 2015 – Vol. 64, №3. – P. 294–300.
11. *Strauß J.M., Sümpelmann R.* Perioperative fluid management in infants and toddlers // *AnesthesiolIntensivmedNotfallmedSchmerzther*. – 2013 – Vol. 48, №4. – P. 264–271.
12. *Fösel T.H., Uth M.* Comparison of two solutions with different glucose concentrations for infusion therapy during laparotomies in infants // *InfusionstherTransfusionsmed*. – 1996 – Vol. 23 – №2. – P. 80–84.
13. *Sümpelmann R., Mader T.* A novel isotonic-balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in children: results of a prospective multicentre observational post-authorization safety study (PASS). – 2010-Vol. 20, №11. – P.977–981.
14. *Larsson L., Nilsson K.* Influence of fluid regimens on perioperative blood-glucose concentrations in neonates // *Br J Anaesth*. – 1990 – Vol. 64 – №4. – P. 419–424.

Авторы

КУЧЕРОВ
Юрий Иванович

Доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии и реанимации новорожденных Научного центра здоровья детей МЗ России, профессор кафедры детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

ЖИРКОВА
Юлия Викторовна

Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения хирургии и реанимации новорожденных Научного центра здоровья детей МЗ России, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

НАССЕР
Марианна Мохаммед Абдул Маджид

Клинический ординатор по специальности анестезиология–реаниматология отделения хирургии и реанимации Научного центра здоровья детей МЗ России, врач-педиатр.