

## Выбор препарата инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей

В. В. Лазарев<sup>1,2</sup>, Ж. Д. Сулайманова<sup>1,2</sup>, Л. Е. Цыпин<sup>1,2</sup>, Г. П. Брюсов<sup>2</sup>, Т. В. Еряшева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 119537, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117

## Choice of Drug for Intravenous Fluid Therapy in the Early Postoperative Period in Children

Vladimir V. Lazarev<sup>1,2</sup>, Zhanara D. Sulaimanova<sup>1,2</sup>,  
Leonid E. Tsy-pin<sup>1,2</sup>, Gleb P. Brusov<sup>2</sup>, Tatiana V. Eryasheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University,  
1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University,  
117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow, Russia

**Для цитирования:** В. В. Лазарев, Ж. Д. Сулайманова, Л. Е. Цыпин, Г. П. Брюсов, Т. В. Еряшева. Выбор препарата инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 30–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-30-36> [На русск. и англ.]

**For citation:** Vladimir V. Lazarev, Zhanara D. Sulaimanova, Leonid E. Tsy-pin, Gleb P. Brusov, Tatiana V. Eryasheva. Choice of Drug for Intravenous Fluid Therapy in the Early Postoperative Period in Children. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (5): 30–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-30-36> [In Russ. and Engl.]

### Резюме

Выбор препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде актуален с позиции клинической эффективности, определяющей также и экономическую целесообразность комплекса лечебных мероприятий.

**Цель исследования.** Сравнительная оценка сукцинатсодержащего раствора и раствора 0,9% NaCl в качестве препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей.

**Материалы и методы.** Провели проспективное рандомизированное исследование методом случайной выборки у 43 пациентов с оценкой по ASA II–III после плановых хирургических вмешательств, длительностью 1–3 часа. В 1-й группе «N», ( $n=23$ ) дети в раннем послеоперационном периоде (в течение 3 ч после операции) получали непрерывную инфузию раствора 0,9% NaCl, во 2-й группе «R», ( $n=20$ ) — инфузию в режиме 2,3 (1,6; 2,8) сукцинатсодержащим раствором. Межгрупповое и внутргрупповое различие на этапах исследования оценивали по динамике водно-электролитного и кислотно-основного состояния (КОС), основного обмена и значений фазового угла — расчетного интегрального показателя состояния мембран клеточных структур. Данные регистрировали на 5 этапах исследования: 1 — сразу при поступлении в ОРИТ (исходные данные), 2 — через 60 минут, 3 — через 90 минут, 4 — через 120 минут, 5 — через 180 минут от момента поступления в ОРИТ.

**Результаты.** Концентрация калия в плазме крови значительно различалась между группами через 60 ( $p=0,01$ ) и 180 минут ( $p=0,04$ ) после начала инфузии препаратов. В группе N на 2-м этапе отмечали снижение показателя на 7%, а в группе R увеличение на 2,1%, по отношению к исходному значению. К концу исследования концентрация калия снижалась в группе N на 6,9% и в группе R — на 6,5%. Внутргрупповые различия были значимы в группе N на 2-м ( $p=0,02$ ) и 5-м ( $p=0,01$ ) этапах. В группе R ни на одном этапе не выявили значимых различий от исходных значений. Во всех случаях значения показателя находились в пределах референсных значений. В группе N на 2-м этапе содержание натрия достоверно повышалось от значений 1-го этапа на 2,1% ( $p=0,01$ ). В группе R на 5-м этапе наблюдали значимое снижение содержания  $Cl^-$  на 2,7% ( $p=0,01$ ). Динамика показателей КОС характеризовалась тенденцией к смешанному ацидозу на 2-м этапе в обеих группах, отмечали одинаковое значимое снижение pH на 1,3% от исходного значения, а к 5-у этапу — снижение pH было более выражено в группе N — на 1,2% от исходного значения, в группе R — на 0,9%, соответственно ( $p=0,01$ ). В группе N выявили снижение значения фазового угла на 8,6% на 2-м этапе и на 6% к 5-у этапу исследования ( $p=0,01$ ). В группе R значимых различий в динамике значений фазового угла не обнаружили.

#### Адрес для корреспонденции:

Владимир Викторович Лазарев  
E-mail: [lazarev\\_vv@inbox.ru](mailto:lazarev_vv@inbox.ru)

#### Correspondence to:

Vladimir V. Lazarev  
E-mail: [lazarev\\_vv@inbox.ru](mailto:lazarev_vv@inbox.ru)

**Заключение.** Сукцинатсодержащий раствор благоприятнее влияет на водно-электролитный баланс, КОС плазмы крови, состояние клеточных мембран в сравнении с раствором 0,9% NaCl.

**Ключевые слова:** инфузионная терапия; 0,9% NaCl; анестезия; дети; стартовый раствор; сукцинат; Реамберин

**Конфликт интересов.** «ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не являлось инициатором проведения исследования и не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи. Исследование проведено без стороннего финансового участия.

## Summary

The choice of drug for initial fluid therapy in the early postoperative period is important in terms of clinical efficacy and cost-effectiveness of the combination treatment.

**The aim of the study** was to compare the effects of a succinate-containing solution and 0.9% NaCl solution when used as a drug of initial intravenous fluid therapy in early postoperative period in children.

**Materials and methods.** A prospective randomized trial was conducted with participation of 43 patients having ASA II–III score after elective surgical interventions with a duration of 1–3 hours. In Group I («N») ( $n=23$ ) the patients received continuous infusion of 0.9% NaCl solution in the early postoperative period (within 3 hours after the operation), in Group 2 («R») ( $n=20$ ) continuous infusion of a succinate-containing solution was administered in 2.3 (1.6; 2.8) mode. The inter- and intragroup differences during the study were estimated by the changes of water-electrolyte and acid-base balance, basal metabolism, and phase angle (estimated integral index of cellular membranes condition) values. The data were recorded during the 5 stages of the study: 1 — immediately upon ICU admission (baseline), 2 — 60 minutes, 3 — 90 minutes, 4 — 120 minutes, 5 — 180 minutes after the ICU admission.

**Results.** Significant differences in plasma potassium level between the groups 60 minutes ( $P=0.01$ ) and 180 minutes ( $P=0.04$ ) after the initiation of drugs infusion were found. In group N, at the 2nd stage, a 7% decrease in the potassium level was observed, while in group R, it increased by 2.1% as compared with the baseline. By the end of the study, potassium level decreased by 6.9% in group N and by 6.5% in group R. The intragroup differences were significant in Group N at the 2nd ( $P=0.02$ ) and 5th ( $P=0.01$ ) stages. In group R, no significant differences vs the baseline were found at any stage. In all cases, the values were within the reference values. In group N, at the 2nd stage the sodium concentration increased compared with the 1st stage by 2.1% ( $P=0.01$ ). In group R, at the 5th stage, a significant decrease of Cl<sup>-</sup> concentration by 2.7% ( $P=0.01$ ) was observed. The acid-base status showed a trend towards mixed acidosis at the 2nd stage in both groups, with the similarly significant pH reduction by 1.3% vs the baseline, whereas at 5th stage the decrease of pH was more significant in Group N (by 1.2% vs the baseline) than in Group R (by 0.9%) ( $P=0.01$ ). In group N, the phase angle value was found to decrease by 8.6% at the 2nd stage and by 6% at the 5th stage ( $P=0.01$ ). In group R no significant differences in the phase angle values were found.

**Conclusion.** The succinate-containing solution has more favorable effect on the water-electrolyte and blood acid-base balance, as well as the state of cell membranes compared with the 0.9% NaCl solution.

**Keywords:** anesthesia; children; initial solution; succinate; 0.9% NaCl; fluid therapy; Reamberin

**Conflict of interests.** «НТФФ «Polisan» LLC did not initiate the research and did not affect the structure of the study, analysis of the material, interpretation of the results and creation of the paper. The research was conducted without third-party financial participation.

https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-30-36

## Введение

Уже более 200 лет в клинической практике используется раствор 0,9% NaCl, исторически именуемый «физиологическим», но по сути таковым не являющийся. Значительное число работ, посвященных его применению и характеризующих его качества, свидетельствуют о нежелательности использования препарата ввиду его способности вызывать метаболический ацидоз и нарушать гемостаз при вливании больших объемов [1–3]. Тем не менее, упоминания о возможности его использования в инфузионной терапии не оспариваются в ряде клинических рекомендаций различных профессиональных национальных сообществ [4, 5]. При этом сторонники применения в инфузионной терапии сбалансированных растворов представляют их преимущества перед не сбалансированными, к каковым относится и

## Introduction

The 0.9% NaCl solution has been used in clinical practice for more than 200 years. Its historical name (normal saline) suggests its physiological action but in fact it is not true. Numerous studies of its use and characteristics demonstrate such adverse effects of normal saline such as metabolic acidosis and impaired hemostasis when administering large volumes of NaCl [1–3]. Nevertheless, normal saline is still mentioned as a possible agent for fluid therapy in several guidelines issued by professional societies [4, 5]. At the same time, supporters of the use of balanced solutions in infusion therapy bring forward their advantages over non-balanced ones, including 0.9% NaCl, but do not specify which of them is the drug of choice [2, 6–8]. In particular, there is sufficient evidence that isotonic intravenous solutions are preferable for maintenance therapy in children, and hypotonic solutions can lead to hypona-

0,9% NaCl, однако не дают однозначного ответа, какой из них является препаратом выбора [2, 6–8]. В частности имеются достаточные доказательства, что в педиатрии для поддерживающей терапии предпочтительны изотонические внутривенные растворы, поскольку гипотонические могут приводить к гипонатриемии с сопутствующими неблагоприятными последствиями [1, 6, 9]. Более того, современные технологии fast track хирургии, в том числе и в детской практике, предусматривают значительную роль анестезиологического обеспечения в ранней активизации и восстановлении пациента после операции и анестезии [10]. В этом аспекте становится особо значима проблема подбора препаратов анестезии и сопутствующей терапии, к каковой относится введение инфузионных растворов, интраоперационно и в ранний послеоперационный период. Необходимо учитывать их способность оказывать минимальное угнетающее влияние на органы и системы, активизировать восстановление угнетенных анестезией и операцией функций. В связи с этим возможность применения в составе инфузионной терапии сукцинатсодержащих препаратов, к которым относится Реамберин, способный, по данным Мазиной Н. К. и соавтор. (2016), в качестве энергопротектора оказывать позитивное влияние на клинический исход [11], представляется актуальной и значимой. В другой работе эти же авторы отмечают, что фармакологические свойства препарата позволяют повысить клиническую эффективность медицинских вмешательств и снизить затраты более, чем на 50%, за счет сокращения сроков госпитализации, снижения частоты осложнений, потребности в дорогостоящих медикаментах [10]. Положительное влияние Реамберина на антиоксидантную систему, доставку кислорода, реологические свойства крови, летальность при различных критических состояниях отмечают и другие исследователи [13, 14].

Таким образом, представляется актуальным рассмотреть возможность использования сукцинатсодержащего раствора Реамберин в качестве препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном.

Цель исследования — сравнительная оценка сукцинатсодержащего раствора и раствора 0,9% NaCl в качестве препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей.

### Материал и методы

Провели проспективное рандомизированное исследование методом случайной выборки у 43 пациентов (ASA II–III) после плановых хирургических вмешательств, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РДКБ ФГАОУ ВО

tremia with associated negative consequences [1, 6, 9]. Moreover, current fast-track surgical techniques, including those used in pediatric practice, envisage a significant role of anesthesiologic support in early mobilization and recovery of the patient after surgery and anesthesia [10]. In this respect, the issue of selection of drugs for anesthesia and related therapy including fluid infusion during the perioperative period becomes particularly important. These drugs are required to have minimal inhibitory effect on organs and systems, to accelerate the recovery of functions depressed by anesthesia and surgical intervention. According to Mazina N. et al. (2016), succinate-containing drugs (such as Reamberin) have energy saving properties, can positively affect the outcome in clinical setting and may be used as fluid therapy components [11]. In another paper the same group of authors point out that the pharmacological properties of the drug allow to increase the clinical efficiency of medical interventions and reduce costs by more than 50% by reducing the hospital stay duration, morbidity and the need for expensive medications [10]. Positive effect of Reamberin on the antioxidant system, oxygen delivery, blood flow, mortality in various critical conditions was also reported by other researchers [13, 14].

Therefore, it seems reasonable to consider using the succinate-containing solution (Reamberin) for initial intravenous fluid therapy in early postoperative period.

Aim of the study. Comparative assessment of succinate-containing solution and 0.9% NaCl solution for initial fluid therapy in early postoperative period in children.

### Materials and Methods

Prospective randomized trial was conducted with participation of 43 patients (ASA II–III) after elective surgical interventions in the intensive care unit (ICU) of the Republican Children's Clinical Hospital of the N. I. Pirogov Russian Scientific Research Medical University of the Russian Ministry of Health during the period of 10.2018 — 07.2019. The operations were performed under the general combined endotracheal anesthesia. The induction was carried out with 8-4 vol.% (3.6–1.8 MAC) sevoflurane in 100% oxygen with a flow 8 L/min, 2 µg/kg 0.05% fentanyl intravenously as bolus, rocuronium 0.6 mg/kg with subsequent intubation of the trachea. In some cases, we performed catheterization of epidural space at the level of ThX–ThXI with epidural analgesia of 0.5% bolus ropivacaine, 0.3 ml/kg. Anesthesia maintenance during the operation was done with 2.5 vol.% sevoflurane inhalation in the air-oxygen mixture with O<sub>2</sub> content not more than 40%, analgesia was provided by continuous 0.05% fentanyl intravenous infusion at a dose of 3 µg/kg/h, or 0.2% ropivacaine, 0.2 ml/kg/h epidurally, neuromuscular block was induced with intravenous 1% rocuronium, 0.6 mg/kg/h. All the patients received perioperative fluid therapy with Sterofundin crystalloid solution 10–15 ml/kg/h through infusion pump (Infusomat, B. Braun Melsungen AG, Germany).

РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России в период с 10.2018 г. по 07.2019 г. Операции выполняли под общей комбинированной эндотрахеальной анестезией: индукцию проводили инсультацией севофлурана — 8–4 об.% (3,6–1,8 МАК) в потоке  $O_2$  100% 8 л/мин, фентанилом 0,05% внутривенно (в/в) болюсно 2 мкг/кг, рокуронием — 0,6 мг/кг с последующей интубацией трахеи. В ряде случаев выполняли катетеризацию эпидурального пространства на уровне ThX–ThXI с эпидуральной анальгезией ропивакаином — 0,5% болюс из расчета 0,3 мл/кг. Поддержание анестезии во время операции: ингаляция севофлурана — 2,5 об.% в воздушно-кислородной смеси при  $O_2$  не более 40%, анальгезия постоянной инфузией фентанила — 0,05% в режиме 3 мкг/кг/ч в/в или ропивакаина — 0,2% в режиме 0,2 мл/кг/ч в эпидуральное пространство, миоплегия в/в рокуронием — 1% в режиме 0,6 мг/кг/ч. Всем пациентам проводили периоперационную инфузионную терапию кристаллоидным раствором Стерофундин с режимом инфузии 10–15 мл/кг/ч аппаратом Infusomat (B. Braun fms English 230 V).

В 1-й группе «N», ( $n=23$ ), в раннем послеоперационном периоде (в течение 3 ч после операции) дети получали непрерывную инфузию 0,9% NaCl в режиме 2,9 (2,3; 3,8) мл/кг/ч, во 2-й группе «R», ( $n=20$ ) — сукцинатсодержащего раствора Реамберин в режиме 2,3 (1,6; 2,8) мл/кг/ч через центральный или периферический венозный доступ. По оцениваемым показателям группы были сопоставимы между собой и не имели статистически значимых различий за исключением объема и режима введения исследуемых препаратов в ОРИТ, что было обусловлено ограничениями согласно инструкциям по их применению (табл. 1).

В исследовании оценивали: общую воду организма (ОВО), внеклеточную жидкость (ВнЖ) организма, внутриклеточную жидкость (ВЖ) организма, фазовый угол (ФУ) — арктангенс отношения реактивного и активного сопротивления для определенной частоты тока. Значение ФУ характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность биологических тканей. Считается, что чем выше ФУ, тем «лучше» состояние тканей. Значения ФУ в диапазоне 5,4–7,8° классифицируются как нормальные, 4,4–5,4° — пониженные, менее 4,4° — низкие. Оценивали также основной обмен (ОО), — с помощью биоимпедансного анализатора ABC-02 «MEDASS» (Россия); электролиты крови ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ), КОС капиллярной крови (рН,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3^-$ , SBE, ABE). Данные КОС крови анализировали в экспресс-лаборатории, с помощью газоанализаторов ABL 800 FLEX, GEM Premier 4000 и GEM Premier 3500.

Оцениваемые показатели регистрировали на 5 этапах исследования: 1 — сразу при поступлении в ОРИТ (исходные данные), 2 — через 60 минут, 3 — через 90 минут, 4 — через 120 минут, 5 — через 180 минут от момента поступления в ОРИТ.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программных средств пакета IBM SPSS Statistics 23. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, оценивали на основании теста Шапиро–Уилка, представили в виде среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\pm\sigma$ ),

In group 1 («N») ( $n=23$ ) in the early postoperative period (within 3 hours after surgery) children received a continuous infusion of 0.9% NaCl 2.9 (2.3; 3.8) ml/kg/h. In group 2 («R») ( $n=20$ ) succinate-containing solution Reamberin was administered at a dose of 2.3 (1.6; 2.8) ml/kg/h through central or peripheral venous access. The groups were comparable in the studied parameters and had no significant differences except for the volume and mode of administration of the evaluated medications in ICU due to limitations specified in the instructions for medical use (Table 1).

The study assessed total body water (TBW), extracellular fluid (EF) of the body, intracellular fluid (IF) of the body, phase angle (PhA) equal to the arctangent of the ratio of net reactive current to the resistive current. The PhA characterizes the capacitive properties of cell membranes and the viability of biological tissues. It is believed that the higher the PhA, the «better» the condition of tissues. PhA values in the range of 5.4–7.8° are considered normal, 4.4–5.4° are classified as reduced, while those lower than 4.4° are deemed low. The following parameters were also evaluated: basal metabolism (BM) using the ABC-02 «MEDASS» bioimpedance analyzer (Russia); blood electrolytes ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ), capillary blood acid-base balance (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3^-$ , SBE, ABE). Blood acid-base data were analyzed in a rapid response laboratory using ABL 800 FLEX, GEM Premier 4000 and GEM Premier 3500 gas analyzers.

The evaluated parameters were recorded at 5 stages of the study: 1 — immediately upon ICU admission (baseline), 2 — 60 minutes, 3 — 90 minutes, 4 — 120 minutes, 5 — 180 minutes after the admission to ICU.

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23 software package. An assessment of the normality of data was evaluated using the Shapiro-Wilks' test, and at normal distribution of variables data were processed and presented as averages ( $M$ ) and standard deviations ( $\pm\sigma$ ), with the assessment of statistical significance of intergroup differences using Student's  $t$  test. If variables were not distributed normally, data were presented as medians ( $Me$ ) and 1 and 3 quartiles (Q1; Q3), with subsequent analysis using non-parametric Wilcoxon's criterion ( $W$ -test), or Mann-Whitney criterion ( $U$ -test). The differences were considered significant at  $P<0.05$ .

## Results and Discussion

There were significant differences in plasma potassium level between the groups at the 2<sup>nd</sup> ( $P=0.01$ ) and 5<sup>th</sup> ( $P=0.04$ ) stages of the study, i. e. 60 and 180 minutes after the start of initial solution infusion (Table 2). At the same time, in group N, at the 2<sup>nd</sup> stage potassium level decreased by 7%, and in group R it increased by 2.1% vs the baseline. By the end of the study, though, potassium level decreased in group N by 6.9% and in group R by 6.5%. In group N intragroup differences were significant at the 2<sup>nd</sup> ( $P=0.02$ ) and 5<sup>th</sup> ( $P=0.01$ ) stages, while in group R no significant differences from the baseline were found at any stage. In all cases, the potassium levels were within the reference values. No significant differences in the level of other electrolytes ( $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ) were registered between the groups. Nevertheless, in group N at the 2<sup>nd</sup> stage the level of

с оценкой статистической значимости их различий по *t*-критерию Стьюдента (*T*-тест). Анализ непараметрических данных, представленных в виде медианы (*Me*), 1 и 3 квартилей (*Q1*; *Q3*), осуществляли по критерию Вилкоксона (*W*-тест) и критерию Манна-Уитни (*U*-тест). Различия принимали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Концентрация калия в плазме крови имела статистически значимые отличия между группами на 2-м ( $p=0,01$ ) и 5-м ( $p=0,04$ ) этапах исследования, т. е. через 60 и 180 минут после начала инфузии стартового раствора (табл. 2). При этом в группе N на 2-м этапе отмечали снижение показателя на 7%, а в группе R — увеличение на 2,1% по отношению к исходному значению. К концу исследования концентрация калия снижалась в группе N на 6,9% и в группе R — на 6,5%. Отметим, что в группе N внутригрупповые различия были значимы на 2-м ( $p=0,02$ ) и 5-м ( $p=0,01$ ) этапах, в то время как в группе R ни на одном этапе не выявили статистически значимых различий от исходных значений. Во всех случаях значения показателя находились в пределах референсных значений. Концентрация остальных оцениваемых электролитов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) не имела значимых различий на этапах исследования между группами. Тем не менее, в группе N на 2-м этапе концентрация натрия значимо повышалась от значений 1-го этапа на 2,1% ( $p=0,01$ ), а к концу исследования — уже не имела с ним значимых различий. В группе R на всех этапах исследования данный показатель не имел значимых различий с его исходными величинами. В группе R наблюдали значимое снижение содержания  $\text{Cl}^-$  на 2,7% ( $p < 0,05$ ) на 5-м этапе исследования.

Отмеченные изменения концентрации электролитов в плазме крови свидетельствовали о более благоприятной динамике ряда показателей при использовании раствора Реамберина в сравнении с раствором 0,9% NaCl.

При оценке водного баланса значимых различий между группами на этапах исследования выявили (табл. 3). Однако к 5-у этапу на фоне инфузии раствора 0,9% NaCl в группе N отмечали значимое увеличение от исходных значений ОВО — на 3%, ВнЖ — на 3,4% и ВЖ — на 2,7%. В группе R также значимо повышались значения ОВО — на 3,6%, ВнЖ — на 3,2% и ВЖ — на 3,8%.

Динамика показателей КОС крови в обеих группах на 2-м этапе характеризовалась значимым снижением рН на 1,3% от исходных значений (табл. 4). К 5-у этапу снижение рН от исходного значения было более выражено в группе N, чем в группе R — на 1,2%, и на 0,9%, соответственно ( $p < 0,01$ ).  $\text{pCO}_2$  в группе N значимо увеличивалось от исходных значений на 2-м и 5-м

sodium significantly increased compared with the values of the 1<sup>st</sup> stage, by 2.1% ( $P=0.01$ ), whereas by the end of the study there were no significant differences observed. In Group R, at all stages of the study this parameter did not differ significantly from the baseline. In Group R there was a significant decrease of  $\text{Cl}^-$  level by 2.7% ( $P < 0.05$ ) at the 5<sup>th</sup> stage of the study.

The observed changes of electrolyte plasma levels suggest more favorable changes in some parameters when using Reamberin solution in comparison with 0,9% NaCl solution.

When assessing the water balance, no significant differences between the groups were revealed (Table 3). However, by the 5<sup>th</sup> stage, a significant increase of TBW by 3%, EF by 3.4%, and IF by 2.7% from the baseline was observed in the group N. In group R there was also a significant increase in TBW by 3,6%, EF by 3,2% and IF by 3,8%.

The changes in acid-base parameters in both groups at the 2<sup>nd</sup> stage were characterized by a significant reduction of pH by 1.3% from the baseline (Table 4). By the 5<sup>th</sup> stage the pH reduction vs the baseline was more prominent in Group N than in Group R — by 1.2% and by 0.9%, respectively ( $P < 0.01$ ).  $\text{pCO}_2$  in group N significantly increased compared with the baseline at the 2<sup>nd</sup> and 5<sup>th</sup> stages by 24.6% and 20.7%, respectively, and in group R by 24.4% and 22.4%, respectively, slightly exceeding the upper limit of reference values.  $\text{pO}_2$  in group N significantly decreased by 42.4% at the 2<sup>nd</sup> stage and by 50.8% at the 5<sup>th</sup> stage. At the same stages,  $\text{pO}_2$  in group R decreased by 46.5% and 41.5%, respectively.  $\text{HCO}_3^-$ , SBE and ABE significantly decreased in group N vs the baseline: at the 2<sup>nd</sup> stage by 9.3%, 37.8% and 56%, and at the 5<sup>th</sup> stage by 2.6%, 37.8% and 26.6%, respectively. Meanwhile, significant changes of  $\text{HCO}_3^-$ , SBE and ABE in R group took place only at the 2<sup>nd</sup> stage — 10.4%, 52.2% and 64% respectively, while at the 5<sup>th</sup> stage the differences were nonsignificant.

When assessing the state of cell structures in group N, a significant decrease in PhA was noted throughout entire study: by 8.6% at the 2<sup>nd</sup> stage and by 6% at the 5<sup>th</sup> stage ( $P=0.01$ ) (Table 5). Although this parameter was within the normal reference range in those who received 0.9% NaCl solution, there was a significant trend towards lower values indicating reduced cell membrane capacitive properties and tissue viability. In group R no significant changes of this parameter from the baseline were found.

Throughout the entire study, the basal metabolism showed no significant inter- and intragroup differences,  $P > 0.05$ .

The study found that significant differences between groups were only seen in plasma potassium levels, which tended to greater decline in children who received 0.9% NaCl solution. This can be

этапах — на 24,6 и на 20,7%, соответственно, а в группе R — на 24,4 и 22,4% соответственно, незначительно превышая верхнюю границу референсных значений.  $pO_2$  в группе N значительно уменьшалось на 42,4% на 2 этапе и на 50,8% на 5 этапе. На этих же этапах в группе R происходило снижение  $pO_2$  на 46,5% и на 41,5%, соответственно. В сравнении с исходными значениями в группе N значительно снижались  $HCO_3^-$ , SBE и ABE: на 2-м этапе — на 9,3, 37,8 и 56% и на 5-м этапе — на 2,6, 37,8 и 26,6% соответственно. В то же время значимые изменения показателей  $HCO_3^-$ , SBE и ABE в группе R происходили лишь на 2-м этапе — 10,4, 52,2 и 64% соответственно, а на 5-м этапе различия были статистически незначимы.

При оценке состояния клеточных структур в группе N отметили значимое снижение значения ФУ на протяжении всего наблюдения — на 8,6% на 2-м этапе и на 6% к 5-у этапу исследования ( $p=0,01$ ) (табл. 5). И хотя этот показатель при использовании раствора 0,9% NaCl находился в пределах, характеризующихся, как нормальные, отмеченное значимое смещение его значений к более низким цифрам указывало на тенденцию к снижению емкостных свойств мембран клеток и жизнеспособности тканей. В группе R значимых изменений этого показателя от исходных значений не обнаружили.

Показатель основного обмена на всем протяжении исследования не имел межгрупповых и межэтапных внутригрупповых значимых различий,  $p>0,05$ .

В ходе исследования установили, что значимые различия между группами проявлялись только в динамике концентрации калия в плазме крови, имевшей тенденцию к снижению в большей степени у детей, которым применяли раствор 0,9% NaCl. Это вполне объясняется отсутствием калия в этом переливаемом препарате и его наличием в составе раствора Реамберин. В связи с этим важно отметить, что использованный режим инфузии препаратов в обеих группах не приводил к изменению концентрации калия за пределы референсных значений, что не может быть гарантировано, если раствор 0,9% NaCl будет вводиться быстрее и в большем объеме. При использовании раствора 0,9% NaCl отметили также значимое повышение содержания натрия в крови на всех этапах исследования, что, возможно, обусловлено большим содержанием натрия в данном препарате по сравнению с раствором Реамберин (154 ммоль/л и 147,2 ммоль/л, соответственно), а также большей скоростью и объемом введения.

Снижение значений ФУ после введения раствора 0,9 % NaCl, может быть следствием

easily explained by the absence of potassium in the intravenous fluid and its presence in the Reamberin solution. In this respect, it is important to note that the infusion regimen used in both groups did not alter the potassium level beyond the reference values, which cannot be ensured if the 0.9% NaCl solution is administered faster and in a larger volume. In those who received 0.9% NaCl solution, there was also a significant increase in blood sodium level at all stages of the study, which may be due to higher sodium content in this solution in comparison with Reamberin (154 mmol/l vs 147.2 mmol/l, respectively), as well as to higher rate and larger volume of infusion.

Reduced PhA after the infusion of 0.9% NaCl can be caused both by its direct action due to the disturbed water-electrolyte balance of the cell and indirect effect due to changes in acidity of the internal environment.

Although changes in several parameters revealed in patients receiving 0.9% NaCl solution in comparison with the Reamberin solution do not provide grounds to refuse from using this preparation as an initial solution for fluid therapy in the early postoperative period, they still indicate the necessity to use it with caution.

## Conclusion

When choosing a drug for initial fluid therapy in the early postoperative period in children, it is necessary to take into account more favourable effect of Reamberin succinate-containing solution on the water-electrolyte and blood acid-base balance, as well as the state of cell membranes in comparison with 0.9% NaCl solution.

как его прямого действия за счет нарушения водно-электролитного баланса клетки, так и опосредованного — за счет изменения кислотности внутренней среды.

Изменения ряда показателей, выявленные при использовании раствора 0,9% NaCl по сравнению с раствором Реамберин, хоть и не дают оснований отказаться от применения данного препарата в качестве стартового раствора инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде, все же свидетельствуют о необходимости его использования с осторожностью.

## Заклучение

При выборе препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей следует учесть, что сукцинатсодержащий раствор Реамберин благоприятнее влияет на водно-электролитный баланс, КОС плазмы крови, состояние клеточных мембран в сравнении с раствором 0,9% NaCl.

## Литература

1. Steurer M.A., Berger T.M. Infusion therapy for neonates, infants and children. *Anaesthesist*. 2011; 60 (1): 10–22. PMID: 21181098. DOI: 10.1007/s00101-010-1824-5.
2. Boer C., Bossers S.M., Koning N.J. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth*. 2018; 120 (2): 384–396. PMID: 29406187. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.022.
3. Ouchi K., Sugiyama K. Hypotonic fluid reduce serum sodium compared to isotonic fluids during anesthesia induction in pediatric patients undergoing maxillofacial surgery-type of infusion affects blood electrolytes and glucose: an observational study. *BMC Pediatr*. 2016; 16: 112. PMID: 27461484. PMID: PMC4962346. DOI: 10.1186/s12887-016-0650-6.
4. Sumpelmann R., Becke K., Brenner S., Breschan C., Eich C., Höhne C., Jöhr M., Kretz F.-J., Marx G., Pape L., Schreiber M., Strauss J., Weiss M. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. 2017; 27 (1): 10–18. DOI: 10.1111/pan.13007.
5. Feld L.G., Neuspiel D.R., Foster B.A., Leu M.G., Garber M.D., Austin K., Basu R.K., Conway Jr.E.E., Fehr J.J., Hawkins C., Kaplan R.L., Rowe E.V., Waseem M., Moritz M.L. and subcommittee on fluid and electrolyte therapy. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): 1–12. DOI: 10.1542/peds.2018-3083.
6. Moritz M.L., Ayus J.C. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics*. 2003; 111 (2): 227–230. PMID: 12563043. DOI: 10.1542/peds.111.2.227.
7. Delpachitra M.R., Namachivayam S.P., Millar J., Delzoppo C., Butt W.W. A Case-Control Analysis of Postoperative Fluid Balance and Mortality After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (7): 614–622. PMID: 28492405. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001170.
8. Lobo D.N., Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? *Kidney International*. 2014; 86 (6): 1096–1105. PMID: 24717302. PMID: PMC4255073. DOI: 10.1038/ki.2014.105.
9. Oh G.J., Sutherland S.M. Perioperative fluid management and postoperative hyponatremia in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31 (1): 53–60. PMID: 25784018. DOI: 10.1007/s00467-015-3081-y.
10. De Luca U., Mangia G., Tesoro S., Martino A., Sammartino M., Calisti A. Guidelines on pediatric day surgery of the Italian Societies of Pediatric Surgery (SICP) and Pediatric Anesthesiology (SARNePI) (review). *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44: 35. DOI: 10.1186/s13052-018-0473-1.
11. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. Адьювантная энергопротекция Реамберином в практике интенсивной терапии и реанимации: эффективность по данным метаанализа (систематический обзор). *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (4): 314–319.
12. Мазина Н.К., Мазин П.В., Романцов М.Г. Фармакоэкономическое обоснование применения реамберина при urgentных состояниях. *Фундаментальные исследования*. 2012; 7 (1): 116–122.
13. Минина К.З., Демина Т.В., Килимническо О.И., Хомяков А.Н., Тютюва Т.П., Степанова А.А. Реамберин в интенсивной терапии послеоперационного септического шока при челюстно-лицевой гнойной патологии. *Вестник Украинской медицинской стоматологической академии*. 9 (1): 305–307.
14. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Глуценко А.В. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространенным перитонитом. *Новости хирургии*. 2013; 21 (5): 58–64.

Поступила 27.05.20

## References

1. Steurer M.A., Berger T.M. Infusion therapy for neonates, infants and children. *Anaesthesist*. 2011; 60 (1): 10–22. PMID: 21181098. DOI: 10.1007/s00101-010-1824-5.
2. Boer C., Bossers S.M., Koning N.J. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth*. 2018; 120 (2): 384–396. PMID: 29406187. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.022.
3. Ouchi K., Sugiyama K. Hypotonic fluid reduce serum sodium compared to isotonic fluids during anesthesia induction in pediatric patients undergoing maxillofacial surgery-type of infusion affects blood electrolytes and glucose: an observational study. *BMC Pediatr*. 2016; 16: 112. PMID: 27461484. PMID: PMC4962346. DOI: 10.1186/s12887-016-0650-6.
4. Sumpelmann R., Becke K., Brenner S., Breschan C., Eich C., Höhne C., Jöhr M., Kretz F.-J., Marx G., Pape L., Schreiber M., Strauss J., Weiss M. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. 2017; 27 (1): 10–18. DOI: 10.1111/pan.13007.
5. Feld L.G., Neuspiel D.R., Foster B.A., Leu M.G., Garber M.D., Austin K., Basu R.K., Conway Jr.E.E., Fehr J.J., Hawkins C., Kaplan R.L., Rowe E.V., Waseem M., Moritz M.L. and subcommittee on fluid and electrolyte therapy. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): 1–12. DOI: 10.1542/peds.2018-3083.
6. Moritz M.L., Ayus J.C. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics*. 2003; 111 (2): 227–230. PMID: 12563043. DOI: 10.1542/peds.111.2.227.
7. Delpachitra M.R., Namachivayam S.P., Millar J., Delzoppo C., Butt W.W. A Case-Control Analysis of Postoperative Fluid Balance and Mortality After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18 (7): 614–622. PMID: 28492405. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001170.
8. Lobo D.N., Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? *Kidney International*. 2014; 86 (6): 1096–1105. PMID: 24717302. PMID: PMC4255073. DOI: 10.1038/ki.2014.105.
9. Oh G.J., Sutherland S.M. Perioperative fluid management and postoperative hyponatremia in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31 (1): 53–60. PMID: 25784018. DOI: 10.1007/s00467-015-3081-y.
10. De Luca U., Mangia G., Tesoro S., Martino A., Sammartino M., Calisti A. Guidelines on pediatric day surgery of the Italian Societies of Pediatric Surgery (SICP) and Pediatric Anesthesiology (SARNePI) (review). *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44: 35. DOI: 10.1186/s13052-018-0473-1.
11. Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V. Adjuvant energy protection with Reamberin in the practice of intensive care medicine: efficacy according to meta-analysis (systematic review). *Anesthesiol. i reanimatol*. 2016; 61 (4): 314–319. [In Russ.]
12. Mazina N. K., Mazin P. V., Romantsov M. G. Pharmacoeconomic rationale for the use of Reamberin in urgent conditions. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012; 7 (1): 116–122. [In Russ.]
13. Minina K.Z., Demina T.V., Kilimnichesko O.I., Homyakov A.N., Tiotova T.P., Stepanova A.A. Reamberin in intensive care of postoperative septic shock in case of maxillofacial purulent pathology. *Vestnik Ukrainskoj meditsinskoj stomatologicheskoy akademii*. 9 (1): 305–307. [In Russ.]
14. Orlov Yu.P., Lukach V.N., Glushchenko A.V. Reamberin in the intensive care program for patients with advanced peritonitis. *Novosti khirurgii*. 2013; 21 (5): 58–64. [In Russ.]

Received 27.05.20