

Клиническое значение расчета анионного пробела плазмы при метаболическом ацидозе у новорожденных с неонатальным сепсисом

О. К. Кирилочев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Резюме. При критических состояниях одним из самых частых нарушений кислотно-основного состояния является метаболический ацидоз. При этом незаслуженно забытым параметром при диагностике метаболического ацидоза является анионный пробел плазмы. Целью исследования было определить возможности использования анионного пробела плазмы для дифференциальной диагностики метаболического ацидоза у новорожденных с неонатальным сепсисом. Для реализации поставленной цели проведено обследование пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Критериями включения в исследование были период новорожденности, наличие неонатального сепсиса, лабораторные признаки метаболического ацидоза. Всего под наблюдением находились 17 новорожденных детей с неонатальным сепсисом. Диагноз неонатального сепсиса устанавливался на основании подозреваемой или документированной инфекции в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судили по индексу шкалы pSOFA на 2 балла и более от базового значения. Метаболический ацидоз был выявлен у 5 пациентов. У новорожденных с неонатальным сепсисом чаще регистрировался метаболический ацидоз с ростом анионного пробела плазмы, что обусловлено лактатным ацидозом в результате накопления молочной кислоты как маркера тканевой гипоксии. Уменьшение анионного пробела плазмы выявлялось реже и могло свидетельствовать о потерях бикарбонатного аниона через желудочно-кишечный тракт или в результате гипоальбуминемии. Показано, что анионный пробел плазмы может служить дополнительным информационным критерием для характеристики метаболического ацидоза. Расчет анионного пробела плазмы является недорогим и эффективным инструментом, способным помочь провести дифференциальный диагноз метаболического ацидоза у новорожденных с неонатальным сепсисом для назначения адекватной интенсивной терапии.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние, метаболический ацидоз, лактатацидоз, кетоацидоз, ионы сыворотки крови, анионный пробел плазмы, бикарбонатный анион, дети, новорожденные, сепсис.

Для цитирования: Кирилочев О. К. Клиническое значение расчета анионного пробела плазмы при метаболическом ацидозе у новорожденных с неонатальным сепсисом // Лечащий Врач. 2021; 9 (24): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.008

Clinical significance of calculating the plasma anion gap in metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis

O. K. Kirilochev

FSBEI HE Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

Abstract. In critical conditions, one of the most common acid-base disorders is metabolic acidosis. At the same time, an undeservedly forgotten parameter in the diagnosis of metabolic acidosis is the plasma anion gap. Purpose of the study: to determine the possibility of using the plasma anion gap for differential diagnosis of metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis. To achieve this goal, the patients of the intensive care unit and intensive care unit for newborns were examined. Inclusion criteria: neonatal period, presence of neonatal sepsis, laboratory signs of metabolic acidosis. In total, 17 newborns with neonatal sepsis were under observation. The diagnosis of neonatal sepsis was established on the basis of a suspected or documented infection in combination with acute organ dysfunction, the development of which was judged by the pSOFA index by 2 points or more from the baseline value. Metabolic acidosis was identified in 5 patients. In newborns with neonatal sepsis, metabolic acidosis was more often recorded with an increase in the plasma anion gap, which is due to lactic acidosis as a result of the accumulation of lactic acid, as a marker of tissue hypoxia. A decrease in the plasma anion gap was detected less frequently and could indicate a loss of bicarbonate anion through the gastrointestinal tract or as a result of hypoalbuminemia. It has been shown that the plasma anion gap can serve as an additional information criterion for characterizing metabolic acidosis. Plasma anion gap calculation is an inexpensive and effective tool that can help differentiate metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis for adequate intensive care.

Контактная информация: kirilochevoleg@gmail.com

Keywords: acid-base state, metabolic acidosis, lactic acidosis, ketoacidosis, serum ions, plasma anion gap, bicarbonate anion, children, newborns, sepsis.

For citation: Kirilochev O. K. Clinical significance of calculating the plasma anion gap in metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis // *Lechaschy Vrach*. 2021; 9 (24): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.008

При критических состояниях одним из самых частых нарушений кислотно-основного состояния (КОС) является метаболический ацидоз (МА). МА возникает при самых различных заболеваниях и может привести к летальному исходу [1, 2]. Частота возникновения тяжелого МА у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) может составлять 6% и коррелировать с высоким уровнем смертности – до 57% [3].

Клинические симптомы МА неспецифичны, но при этом накопление водородных ионов ($[H^+]$) в организме приводит к нарушению органных функций в виде легочной гипертензии, ишемии почек, угнетения сократительной способности миокарда, расстройств мозгового кровообращения [4], нарушений жизнедеятельности клеток вплоть до их гибели [5]. Поэтому от раннего распознавания и лечения основной причины МА зависит выживаемость пациентов. Основные причины МА сводятся к задержке в организме сильно диссоциирующих кислот и/или потере бикарбонатного аниона (HCO_3^-) [6-8].

При лабораторной диагностике МА применяются современные автоматические газовые анализаторы крови с возможностью измерения нескольких десятков расчетных параметров. Практически каждый из этих параметров является инструментом для получения информации о нарушении гомеостаза в целом и МА [9]. Примером такого параметра может служить анионный пробел плазмы (АПП). Мы согласны с мнением, что этот показатель является незаслуженно забытым при экспресс-диагностике МА [10]. При МА может встречаться как увеличенный, так и уменьшенный АПП, но наибольшее значение представляет увеличенный АПП. В англоязычной медицинской литературе этот параметр обозначен единым термином «anion gap» (или аббревиатурой AG) [11].

Следует сказать, что плазма крови представляет собой водный раствор, который содержит вещества, имеющие как положительный (катионы), так и отрицательный (анионы) заряд, в совокупности называемые ионами [5]. На основании закона электрохимической нейтральности сумма катионов всегда равна сумме анионов. Этот закон представлен на рисунке, где графически отображена концентрация основных ионов в сыворотке крови [12].

Как видно из рисунка, количественно наиболее значимым катионом в сыворотке крови является натрий (Na^+), а наиболее значимыми анионами являются хлоридный (Cl^-) и бикарбонатный (HCO_3^-).

В клинической лабораторной практике обычно измеряется содержание именно этих ионов. При этом концентрация основного катиона натрия (142 ммоль/л) превышает суммарную концентрацию двух основных анионов – хлорида и бикарбоната (130 ммоль/л) на 12 ммоль/л. АПП определяется как разница между концентрацией натрия в плазме и суммой концентраций хлорида и бикарбоната. АПП (ммоль/л) = $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ [13]. Менее часто используемый подсчет АПП включает еще и катион калия (K^+). В этом случае АПП (ммоль/л) = $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$. До настоящего времени не существует единого мнения о том, какую формулу для подсчета АПП необходимо использовать в клинической практике, но важнее знать, какая была

использована. Референсный интервал при использовании первой формулы составляет 8-15 ммоль/л, второй – 12-20 ммоль/л [12, 14].

Рассчитанный АПП отражает тот факт, что концентрация обычно измеряемых катионов превышает концентрацию обычно измеряемых анионов, а закон электрохимической нейтральности требует, чтобы общий АПП после учета суммарной концентрации всех неизмеренных катионов $[UC]$ и всех неизмеренных анионов $[UA]$ был равен нулю: $АПП = ([Na^+] + [UC]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-] + [UA]) = 0$. Таким образом, «рассчитанный» АПП отражает неравенство между объединенной концентрацией неизмеренных анионов $[UA]$ и объединенной концентрацией неизмеренных катионов $[UC]$. Одновременно АПП является такой же функцией концентрации неизмеренных ионов, как концентрации измеренных ионов (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-), что и используется для расчета. Из приведенного выше уравнения можно считать: $[Na^+] + [UC] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [UA]$ или $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = [UA] - [UC]$ и поскольку $АПП = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$, то $АПП = [UA] - [UC]$. Поэтому АПП также можно определить как разницу между неизмеренными катионами и неизмеренными анионами [15, 16].

Аномальный АПП является довольно распространенным явлением среди пациентов ОРИТ. В клинической практике при МА чаще встречается увеличенный АПП [17]. Теоретически, увеличенный АПП может быть результатом либо уменьшения неизмеренных катионов, либо увеличения неизмеренных анионов. На практике это почти исключительно результат увеличения неизмеренных анионов, полученных из метаболических кислот. Таким образом, МА является наиболее распространенной причиной увеличения АПП. При МА происходит высвобождение во внутреннюю среду организма

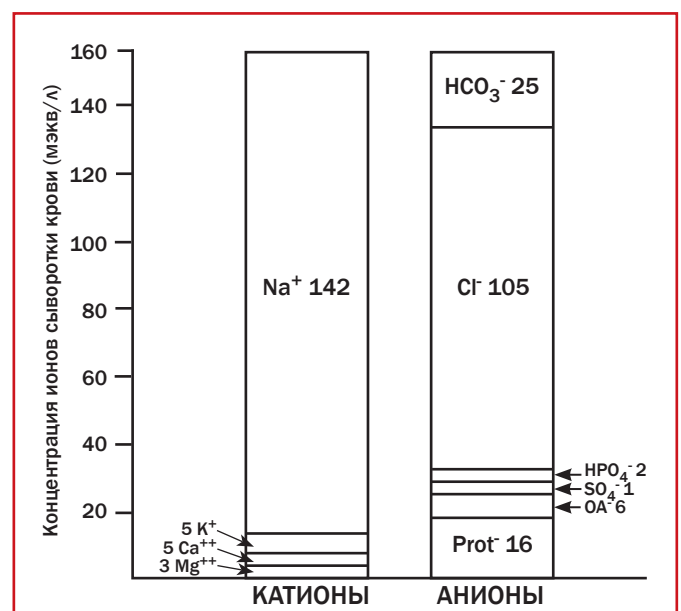


Рис. Нормальный ионный состав сыворотки крови (Higgins C.) / Normal ionic composition of blood serum (Higgins C.)

огромного количества $[H^+]$. В ответ на образование большого количества кислот включается в процесс главный буфер внеклеточной жидкости HCO_3^- и происходит снижение его уровня в плазме крови. Возможны и прямые потери HCO_3^- или неадекватный синтез HCO_3^- почками. Электронейтральность плазмы при снижении HCO_3^- поддерживается за счет роста Cl^- с развитием гиперхлоремического МА, но с нормальным АПП. Однако чаще электронейтральность плазмы поддерживается неизмеряемыми патологическими анионами, в этом случае Cl^- заменяется другими анионами с развитием гипохлоремического МА с увеличенным АПП [12]. Таким образом, патологическое накопление любой кислоты, не содержащей хлорида, может вызвать возникновение МА с ростом АПП. В связи с тем что HCO_3^- расходуется на инактивацию $[H^+]$ кислоты, анион кислоты накапливается, тем самым сохраняя электрохимический нейтралитет. Поскольку накапливающийся анион «не измерен», АПП увеличивается.

В связи с вышеизложенным, для дифференциальной диагностики МА в клинической практике можно использовать АПП. МА подразделяют на ацидоз с ростом АПП и без роста АПП [18]. Наиболее часто встречающиеся причины МА в зависимости от АПП представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание работа J. Kraut, N. Madias, в которой авторы предполагают, что полезность АПП не так очевидна, как считалось ранее. Однако при этом исследователи подчеркивают, что для диагностики сложных расстройств КОС необходимо использовать АПП не изолированно, а в сочетании с другими константами [19]. Поэтому рассчитанный АПП должен интерпретироваться в каждом конкретном случае индивидуально [20]. Резюмируя вышеизложенное, можно предположить, что при МА происходит одновременное увеличение содержания лактата и АПП. Эта корреляция, возможно, позволит использовать АПП в качестве теста для определения роста уровня молочной кислоты у пациентов в критическом состоянии.

Следует отметить, что МА чаще встречается у детей периода новорожденности. У этих пациентов более интенсивные обменные процессы, которые требуют поддержания постоянной температуры с большим потреблением энергии и образованием нелетучих кислых метаболитов —

2–3 ммоль/кг вместо 1 ммоль/кг у взрослых. Синтез белка происходит в 20 раз интенсивнее, чем у старших детей. В сутки у новорожденных образуется 330 ммоль/кг углекислоты вместо 280 ммоль/кг у взрослых. Образование HCO_3^- в почках зависит от содержания фосфатных буферов в проксимальных канальцах и от поступления фосфатов, при этом в материнском молоке их мало. Аммонийный анион (NH_4), который выводится с мочой и тем самым уменьшает уровень $[H^+]$ в плазме, достаточно образуется только к 3–5 дню жизни, поэтому в первые дни жизни этот способ удаления $[H^+]$ из организма осуществляется медленно [21].

Целью данного исследования было определить возможности использования АПП для дифференциальной диагностики МА у новорожденных с неонатальным сепсисом.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведено обследование пациентов в ОРИТ для новорожденных (Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой). Критерии включения пациентов в исследование: период новорожденности, наличие неонатального сепсиса, лабораторные признаки МА. Диагноз неонатального сепсиса устанавливался на основании заподозренной или документированной инфекции в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией [22–24], о развитии которой судили по отклонению индекса шкалы pSOFA на 2 балла и более от базового значения [25, 26]. У всех пациентов в момент манифестации клинической симптоматики неонатального сепсиса проведено исследование показателей газов крови, КОС, содержания ионов и АПП. Определение КОС и газов проводилось в капиллярной крови с помощью аппарата «EASY BLOOD GAS» (Medica Corp., США). Уровень основных ионов определялся в сыворотке крови с помощью аппарата «EASYLYTE Na/K» (Medica Corp., США). Содержание хлорида в сыворотке крови определялось аппаратом «MINDRAY BS 120» (Mindray, США). При статистической обработке материала проводилось определение среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$) некоторых показателей.

Результаты и их обсуждение

Всего под наблюдением находилось 17 новорожденных детей с неонатальным сепсисом. МА был выявлен у 5 пациентов. Из них было 2 доношенных и 3 недоношенных ребенка. Гестационный возраст пациентов — $32 \pm 4,9$ недели, масса тела при рождении — 1504 ± 844 г.

У 5 пациентов с неонатальным сепсисом был зарегистрирован декомпенсированный МА, который проявлялся сниженными значениями pH и HCO_3^- . При этом у новорожденных доминировала клиническая симптоматика неонатального сепсиса.

Основные показатели КОС и рассчитанный АПП (ммоль/л) по формуле $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ представлены в табл. 2.

Этиопатогенетическая классификация МА [18] / Etiopathogenetic classification of metabolic acidosis	
С ростом АПП	Без роста АПП
Лактатный ацидоз Кетоацидоз Острое почечное повреждение Интоксикация	Вследствие потерь HCO_3^- • из желудочно-кишечного тракта • ренальная экскреция Как результат разведения HCO_3^- во внеклеточной жидкости

Показатели кислотно-основного состояния и анионного пробела плазмы у новорожденных с неонатальным сепсисом / Plasma acid-base and anion gap indices in newborns with neonatal sepsis							
Пациент (n = 5)	pH	pO ₂ , мм рт. ст.	pCO ₂ , мм рт. ст.	HCO ₃ , ммоль/л	Cl, ммоль/л	Na, ммоль/л	АПП, ммоль/л
1	7,07	60	34	10	98	126	18
2	7,22	52	35	14	98	130	18
3	7,22	44	39	16	97	137	24
4	7,27	39	45	21	102	152	29
5	7,23	46	43	19	100	125	6

У 4 пациентов определялся МА с ростом АПП более 15 ммоль/л (табл. 2). На основании полученных данных был проведен дифференциальный диагноз МА. Как известно, одной из причин МА с ростом АПП (табл. 1) может быть метаболический кетоацидоз. Этот вариант ацидоза может возникать при сохраненной способности δ -клеток поджелудочной железы синтезировать инсулин. К такому кетоацидозу приводит гипогликемия как причина угнетения синтеза инсулина. В этих случаях концентрация HCO_3^- обычно не падает ниже 18 ммоль/л, а АПП не увеличивается более 19 ммоль/л [18]. Поэтому введение глюкозы пациентам прекращает кетогенез, и метаболический кетоацидоз купируется.

Всем пациентам с неонатальным сепсисом проводилось внутривенное введение глюкозы. Уровень глюкозы крови у новорожденных был $5,26 \pm 3$ ммоль/л. Гипогликемия (2,2 ммоль/л) отмечалась у одного пациента и была кратковременной. Второй вариант метаболического кетоацидоза может возникать вследствие патологических изменений δ -клеток поджелудочной железы (диабетический кетоацидоз), который купируется введением инсулина [27]. У 2 пациентов в момент обследования отмечалась кратковременная гипергликемия (глюкоза крови была соответственно 7,5 и 10,2 ммоль/л). Однако эта клиническая ситуация не расценивалась как вариант диабетического кетоацидоза, пациенты не получали инсулин. Кратковременная гипергликемия у пациентов трактовалась как стрессовая реакция на сепсис. На основании этих данных можно считать, что этиопатогенетическая причина МА с ростом АПП в результате метаболического кетоацидоза была исключена.

Еще одним вариантом МА с ростом АПП у пациентов может быть острое почечное повреждение (ОПП, табл. 1). По некоторым данным при сепсисе у детей в 21% случаев может возникать ОПП, которое, как правило, сопровождается МА и в дальнейшем становится самостоятельным фактором риска летального исхода [28]. У всех обследованных новорожденных в момент определения КОС и основных ионов в сыворотке крови клинико-лабораторные признаки ОПП отсутствовали.

У взрослых пациентов причиной МА с ростом АПП может быть интоксикация различными ядами (табл. 1). В клинической практике чаще всего встречается интоксикация этиленгликолем и метанолом, в результате которой происходит метаболизм этих соединений в гликолевую и муравьиную кислоты [29]. У обследованных нами пациентов эта причина МА с ростом АПП, естественно, была исключена.

Следует отметить, что существуют и другие причины, которые могут привести к небольшому увеличению АПП. В частности, повышенный уровень сывороточного альбумина (гиперальбуминемия) может увеличить АПП по тому же механизму, по которому снижение сывороточного альбумина (гипоальбуминемия) уменьшает АПП [30]. У 2 пациентов отмечался нормальный уровень сывороточного альбумина (32 и 36 г/л). В 3 случаях была выявлена гипоальбуминемия (24, 16 и 22 г/л), которая довольно часто возникает при неонатальном сепсисе.

Только в одном случае (табл. 2) при неонатальном сепсисе был зафиксирован МА без роста АПП (6 ммоль/л). Этот пациент был с основным диагнозом «ранний неонатальный сепсис, некротизирующий энтероколит, перитонит, операция — дренирование брюшной полости». В данном клиническом случае можно предположить, что МА без роста АПП мог быть обусловлен потерями HCO_3^- из желудочно-кишечного тракта. Одновременно с этим из предшествующего обсуждения значения АПП было очевидно, что уменьшение его теоретически произойдет, если будет иметь место увеличение неизмеренных катионов или уменьшение неизмеренных анионов [12].

Поскольку альбумин является наиболее распространенным из преимущественно анионных белков в сыворотке и его снижение уменьшает АПП, поэтому другой возможной причиной МА без роста АПП у этого пациента могла быть гипоальбуминемия (22 г/л). Таким образом, на основании проведенного дифференциального диагноза получено, что МА с ростом АПП у новорожденных с неонатальным сепсисом чаще всего обусловлен лактатным ацидозом.

Выводы

1. АПП является дополнительным информационным критерием для характеристики МА, который можно легко подсчитать на основании биохимического профиля ионов и без значительных экономических затрат.

2. У новорожденных с неонатальным сепсисом чаще регистрировался МА с ростом АПП, что обусловлено лактатным ацидозом в результате накопления молочной кислоты как маркера тканевой гипоксии. Это объясняется повреждением собственных тканей и органов при сепсисе с расстройствами клеточного метаболизма и развитием цитоларной дисфункции.

3. Уменьшение анионного пробела плазмы выявлялось реже и могло свидетельствовать о потерях бикарбонатного аниона через желудочно-кишечный тракт или в результате гипоальбуминемии.

4. Расчет АПП является недорогим и эффективным инструментом, который может помочь провести дифференциальный диагноз МА у новорожденных с неонатальным сепсисом для проведения адекватной интенсивной терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Kraut J. A., Madias N. E. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management // Nat. Rev. Nephrol. 2010. Vol. 6, № 5, p. 274-285.
2. Тепаев Р. Ф., Ластовка В. А., Пытал' А. В., Савлук Ю. В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 4, с. 384-389.
[Тепаев Р. Ф., Ластовка В. А., Пытал' А. В., Савлук Ю. В. Metabolic acidosis: diagnosis and treatment // Peditricheskaya farmakologiya. 2016. T. 13, № 4, pp. 384-389.]
3. Jung B., Rimmel T., Le Goff C. et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study // Crit. Care. 2011. Vol. 15, № 5, R238.
4. Кирилочев О. К. Шкале Апгар 60 лет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 2, с. 9-11.
[Kirilochev O. K. Apgar scale 60 years // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012. № 2, pp. 9-11.]
5. Литвицкий П. Ф. Нарушения кислотно-основного состояния // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 1, с. 83-92.
[Litvickij P. F. Acid-base disorders // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2011. T. 10, № 1, pp. 83-92.]
6. Халиуллина С. В., Анохин В. А., Хаертынов Х. С., Назарова О. А. Метаболические нарушения при острых инфекционных диареях у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 5, с. 161-166.
[Haliullina S. V., Anohin V. A., Haertynov H. S., Nazarova O. A. Metabolic disorders in acute infectious diarrhea in children // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017. T. 62, № 5, pp. 161-166.]
7. Andrade O. V., Ihara F. O., Troster E. J. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat // J. Pediatr. (Rio. J.). 2007. Vol. 83, № 2, p. 11-21.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>