

Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии

Д. В. Прометной, Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России,
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Fluid Overload as a Predictor of Lethal Outcome in Critically-Ill Children

Dmitry V. Prometnoi, Yury S. Aleksandrovich, Konstantin V. Pshenisnov

State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia,
2 Litovskaya Str, 194100 Saint-Petersburg, Russia

Инфузионная терапия является важным элементом коррекции критических состояний, при этом крайне важно не только устранить гиповолемию, но и предотвратить перегрузку жидкостью.

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода, обусловленные особенностями инфузионной терапии и жидкостного баланса у детей в критических состояниях.

Материалы и методы. В исследование включили 96 пациентов, находившихся в педиатрических ОРИТ. Средний возраст детей составил 0,7 (0,2–2) года. В зависимости от исхода всех пациентов разделили на две группы: I — «Выздоровление», II — «Летальный исход». Оценили объем инфузионной терапии, объем патологических потерь и гидробаланс.

Результаты. В 1-е сутки лечения основными факторами, увеличивающими вероятность летального исхода, были показатели, связанные с объемом вводимой жидкости, в дальнейшем летальность была ассоциирована с показателями, отражающими объем выделенной жидкости. Объем выделенной жидкости менее 20% от введенного объема, увеличивал риск летального исхода в 12 раз, увеличение объема потерь жидкости до 80% от введенного, способствовало значительному снижению риска смерти пациента.

Заключение. Положительный жидкостной баланс на фоне уменьшения объема выделенной жидкости является основным фактором риска летального исхода у детей.

Ключевые слова: инфузионная терапия, волемический статус, гиперволемия, перегрузка жидкостью, потери жидкости, исход

Infusion therapy is the main element of treatment of critical illness; at that, it is critical not only to eliminate hypovolemia, but also to prevent fluid overload.

The purpose of the study was to identify predictors of a lethal outcome due to the peculiarities of infusion therapy and fluid balance in critically-ill children.

Materials and methods. The study included 96 children admitted to the pediatric ICU. The average age of the children was 0.7 (0.2–2) years. Depending on the outcome, all patients were divided into two groups: I — «Recovery», II — «Lethal outcome». The daily volume of administered fluid, the volume of infusion therapy, the volume of pathological losses and fluid balance were estimated.

Results. On the first day of therapy, parameters related to the volume of administered fluid were main factors that increased the probability of a lethal outcome; then mortality was associated with parameters related to the volume of discharged fluid. The volume of discharged fluid less than 20% of the administered volume increased the risk of a lethal outcome by 12-fold; the increase in the volume of fluid loss to 80% of the administered one contributed to a significant reduction in the risk of children's death.

Conclusion. Positive fluid balance due to reduced volume of the discharged liquid is a major risk factor of a lethal outcome in children.

Keywords: infusion therapy; volemic status; hypervolemia; fluid overload; fluid loss; outcome

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-12-26

Введение

Инфузионная терапия является обязательным элементом интенсивной коррекции критических состояний у детей. Однако, несмотря на то, что

Introduction

Infusion therapy is an obligatory element of the intensive therapy of critical conditions in children. However, although close attention is paid to calcula-

Адрес для корреспонденции:

Константин Викторович Пшениснов
E-mail: psh_k@mail.ru

Correspondence to:

Konstantin V. Pshenisnov
E-mail: psh_k@mail.ru

в педиатрической практике расчету объема инфузии уделяется пристальное внимание, далеко не всегда используются лишь рекомендуемые объемы суточной потребности в жидкости, очень часто отсутствует коррекция суточного объема жидкости в процессе лечения с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, что приводит к перегрузке жидкостью, гипергидратации и прогрессированию полиорганной недостаточности [1–5].

У детей, поступающих по экстренным показаниям, расчет инфузионной терапии проводится исходя из трех составляющих: суточной потребности в жидкости, наличием исходной дегидратации и текущих патологических потерь. Кроме того, при проведении противошоковых мероприятий и сердечно-легочной реанимации, вводятся болюсы жидкости в объеме 10–20 мл/кг в течение 15–20 минут, и таких болюсов может быть несколько [6].

Таким образом, объем жидкости, вводимой в первые дни пребывания ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, может быть крайне велик. Гиперволемиа является фактором, неблагоприятно влияющим на функционирование центральной нервной, респираторной, сердечно-сосудистой, ренальной систем и приводит к повышению заболеваемости и летальности [7–10].

В настоящее время имеется много публикаций, посвященных проблеме перегрузки жидкостью пациентов в критических состояниях, однако, исследования, посвященные выявлению предикторов перегрузки и возможных причин ее возникновения, единичны, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода, обусловленные особенностями инфузионной терапии и жидкостного баланса у детей в критических состояниях.

Материал и методы

Выполнили ретроспективное обсервационное исследование по типу: случай — контроль.

Критерии включения в исследование: пациенты, нуждавшиеся в оказании реанимационной помощи в возрасте от 7 дней до 18 лет, находившиеся на лечении в медицинских организациях Ростовской области в период с 2005 по 2016 гг. Критерии исключения: пациенты с неизлечимыми заболеваниями и пороками развития (пациенты паллиативного профиля); новорожденные дети в возрасте до 7 дней.

Источники данных. Медицинские карты стационарного больного (форма 003/у). Изучили медицинскую документацию 710-и пациентов. Критериям включения удовлетворяли 96 пациентов, медицинские карты которых содержали достаточную информацию для оценки жидкостного баланса.

Характеристика исследуемых групп (табл. 1). Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 0,7 (0,2–2) года, при этом преобладали мальчики (60,9%). В зависимости от исхода всех пациентов разделили на две группы: I группа ($n=61$) — «Выздоровление», II группа ($n=35$) — «Летальный исход». Общая

характеристика групп пациентов в педиатрической практике, рекомендуемые объемы ежедневных потребностей не всегда применяются; очень часто, не производится корректировка суточного объема жидкости в процессе лечения с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, что приводит к перегрузке жидкостью, гипергидратации и прогрессированию полиорганной недостаточности [1–5].

У детей, поступающих по экстренным показаниям, расчет инфузионной терапии проводится исходя из трех составляющих: суточной потребности в жидкости, наличием исходной дегидратации и текущих патологических потерь. Кроме того, при проведении противошоковых мероприятий и сердечно-легочной реанимации, вводятся болюсы жидкости в объеме 10–20 мл/кг в течение 15–20 минут, и таких болюсов может быть несколько [6].

Таким образом, объем жидкости, вводимой в первые дни пребывания ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, может быть крайне велик. Гиперволемиа является фактором, неблагоприятно влияющим на функционирование центральной нервной, респираторной, сердечно-сосудистой, ренальной систем и приводит к повышению заболеваемости и летальности [7–10].

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода, обусловленные особенностями инфузионной терапии и жидкостного баланса у детей в критических состояниях.

В настоящее время имеется много публикаций, посвященных проблеме перегрузки жидкостью пациентов в критических состояниях, однако, исследования, посвященные выявлению предикторов перегрузки и возможных причин ее возникновения, единичны, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Materials and Methods

Study design: a retrospective, observational study; type of the study: case-control.

Eligibility criteria. Inclusion criteria: patients at the age of 7 days to 18 years requiring intensive care, who were treated in healthcare institutions of the Rostov Territory from 2005 to 2016. Exclusion criteria: patients with incurable diseases and malformations (palliative patients); newborn children under the age of 7 days.

Data sources: Medical in-patients' records (form 003/y). Medical records of 710 patients were studied. 96 patients whose medical records contained sufficient information to assess the liquid balance were eligible for the study.

Characteristics of groups of children. The study included 96 patients, whose average age was 0.7 (0.2–2) years; at that, boys prevailed (60.9%). Depending on the outcome, all patients were divided into two groups: Group I ($n=61$) — «Recovery», Group II ($n=35$) — «Lethal outcome». General characteristics of patients are presented in table. 1. The average age of infants was 0.5 (0.2–1) years in the first group and 1 (0.3–4) year in the second group; there were no statistically significant inter-group differences ($P=0.078$).

One observation corresponded to one day of the ICU stay. The total number of observations was 271 in group I and 78 in group II. The analysis was performed within five days after admission to the hospital.

The severity of the condition was determined according to the classification used in the clinical practice in Russia: satisfactory, moderate, severe, and grave [11]. Data from medical records during the initial examination of the patient

Таблица 1. Характеристика пациентов.**Table 1. Characteristics of patients.**

Parameters	Values of parameters in groups, abs. (%)		OR	95% CI
	Group I, n=61	Group II, n=35		
Male sex	36 (59.0)	23 (65.7)		
Nosology:				
Diseases of the nervous system	1 (1.6)	7 (20.0)	15.0	2.6–127.9
Infectious diseases	8 (13.1)	15 (42.9)	5.0	2.1–13.5
Other*	3 (4.9)	3 (8.6)	1.8	0.4–9.5
Injuries, poisoning and some other consequences of external causes	8 (13.1)	6 (17.1)	1.4	0.5–4.3
Certain conditions originating in the perinatal period	10 (16.4)	1 (2.9)	0.2	0.0–1.2
Diseases of the respiratory system	31 (50.8)	3 (8.6)	0.1	0.0–0.3
Leading syndrome:				
Other**	2 (3.3)	8 (22.9)	8.8	2.6–2.9
Cerebral insufficiency	8 (13.1)	16 (45.7)	5.6	2.8–11.3
Cardiovascular failure	11 (18.0)	8 (22.9)	1.4	0.7–2.7
Respiratory failure	40 (65.6)	3 (8.6)	0.1	0.0–0.1
Level of consciousness, points:				
3–9	3 (4.9)	16 (45.7)	16.3	6.1–43.7
10–14	4 (6.6)	2 (5.7)	0.9	0.3–2.8
15	54 (88.5)	16 (45.7)	0.1	0.1–0.2
Drug sedation	0 (0.0)	1 (2.9)	–	–
Severity of the condition:				
Grave	0 (0.0)	15 (42.9)	–	–
Severe	61 (100.0)	15 (42.9)	–	–
Moderate	0 (0.0)	5 (14.3)	–	–

Note. * – total endocrine diseases and metabolic disorders, diseases of the digestive system, signs and abnormalities, not classified elsewhere; ** – total hemorrhagic syndrome, intestinal paresis, pain syndrome.

Примечание. Для табл. 1–6: Parameters – показатели. Для табл. 1–5: Values of ... in groups – значение ... в группах. Для табл. 1, 5–7: OR – ошибка шансов; CI – доверительный интервал; Male – мужской пол; Nosology – нозология; Diseases of the nervous system – болезни нервной системы; Infectious diseases – инфекционные заболевания; Other – прочие; Injuries, poisoning and some other consequences of external causes – травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; Certain conditions originating in the perinatal period – отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде; Diseases of the respiratory system – болезни органов дыхания; Leading syndrome – ведущий синдром; Cerebral insufficiency – церебральная недостаточность; Cardiovascular failure – сердечно-сосудистая недостаточность; Respiratory failure – дыхательная недостаточность; Level of consciousness – уровень сознания; points – баллов; Drug sedation – медикаментозная седация; Severity of the condition – тяжесть состояния; Grave/Severe/Moderate – крайне-тяжелое, тяжелое, средне-тяжелое.* – суммарно болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ, болезни органов пищеварения, признаки и отклонения, не классифицированные в других рубриках; ** – суммарно геморрагический синдром, парез кишечника, болевой синдром.

характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст детей в 1-й группе составил 0,5 (0,2–1) лет, а во 2-й – 1 (0,3–4) год, статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p=0,078$).

Одно наблюдение соответствовало одним суткам пребывания в ОРИТ. Суммарное количество наблюдений в I группе составило – 271, во второй – 78. Анализ проводили в течение 5-и суток после поступления в стационар.

Тяжесть состояния определяли согласно используемой в отечественной клинической практике градации: удовлетворительное, средне-тяжелое, тяжелое и крайне-тяжелое [11]. Источником данных о тяжести состояния, ведущем синдроме и нозологии явилась информация, указанная в медицинской карте при первичном осмотре пациента врачом в ОРИТ. Массу тела пациента оценивали лишь однократно непосредственно при поступлении в ОРИТ.

Среди пациентов I группы («Выздоровление») преобладали дети с острой дыхательной недостаточностью (более 50%), а во II («Летальный исход») – инфекционные заболевания (преимущественно генерализованная вирусно-бактериальная инфекция).

В группе умерших пациентов преобладали дети с поражением центральной нервной системы, которое являлось основной причиной развития критического состояния (16 человек (45,7%) vs 8 человек (13,1%); $p=0,004$).

by the doctor in the ICU was the source of data on the severity of the condition, the leading syndrome and nosology. Patient's body weight was evaluated only once upon admission to the ICU.

Infants with acute respiratory failure (more than 50%) prevailed among patients of group I («Recovery»), and infectious diseases (mainly, generalized viral and bacterial infection) prevailed in group II («Lethal Outcome»).

In the group of deceased patients, infants with central nervous system damage prevailed, which was the main cause of the critical illness (16 patients (45.7%) vs 8 patients (13.1%); $P=0.004$).

The number of patients with respiratory failure in the group of the deceased was only 3 (8.6%); while among the survivors, it was 40 (65.6%); at that, differences were statistically significant ($P<0.0001$).

All infants among the deceased patients required invasive mechanical ventilation (100%); while in the group of survivors, it was carried out only in 18 children (18%); the differences between the groups were statistically significant ($P=0.000$).

We used the need for inotropic support as a criterion for decompensated heart failure, which was applied in 18 (29.5%) patients in the group of survivors and in 28 (79.2%) patients ($P=0.003$) in the group of deceased.

In the «Recovery» group, the level of consciousness of 54 (88.5%) patients was 15 (according to the Glasgow scale)

Число пациентов с дыхательной недостаточностью в группе умерших составило всего лишь 3 человека (8,6%), в то время как среди выживших она имела место у 40-а человек (65,6%), при этом различия были статистически значимыми ($p=0,000$).

Все дети среди умерших пациентов нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких (100%), в то время как в группе выживших ее проводили лишь 18 детям (18%), различия между группами явились статистически значимыми ($p=0,000$).

При декомпенсированной сердечной недостаточности использовали инотропную поддержку, которую в группе выживших применяли 18 (29,5%) детям, а в группе умерших — 28 (79,2%) пациентам ($p=0,003$).

В группе «Выздоровление» у 54 (88,5%) детей при поступлении в ОРИТ уровень сознания по шкале Глазго соответствовал 15 баллам. В группе «Летальный исход» оценку по шкале ком Глазго, равную 15 баллам, регистрировали лишь у 16 (45,7%) пациентов. Кроме того, у 16 (45,7%) пациентов уровень сознания соответствовал его тяжелому нарушению (3–9 баллов).

В 1-й группе пациентов состояние всех детей было тяжелым, в то время как в группе «Летальный исход» тяжелое состояние было у 15 (42,9%) и крайнетяжелое у 15 (42,9%) детей; состояние остальных пациентов этой группы соответствовало средней степени тяжести — 5 (14,3%).

В исследовании использовали следующие показатели: «суточный объем жидкости» — сумма объема инфузионной терапии и энтерального объема; «объем инфузионной терапии» — объем жидкости, введенный внутривенно; «энтеральный объем» — объем жидкости, введенный энтеральным путем; «объем выделенной жидкости» — объем, выделенный с диурезом, стулом, рвотой, по стомам, дренажам, повязкам и т.п.; «отношение объема инфузионной терапии к объему введенной жидкости», %, «отношение объема выделенной к объему введенной жидкости», %.

Суточную физиологическую потребность в жидкости рассчитывали, исходя из имеющихся международных и отечественных рекомендаций: дети первого месяца жизни получали 140 мл/кг [12], дети первого года жизни — 96 мл/кг/сутки [13].

У детей старше года суточную потребность в жидкости в мл/кг/сутки рассчитывали по формуле Валлачи: $100 - 3 \times n$, где n — возраст в годах [1, 2, 14]. Для сопоставимости, количественные показатели приводили в мл/кг/ч.

При оценке объема выделенной жидкости учитывали естественные и патологические потери жидкости. К естественным потерям относили суточный объем диуреза и стула, а к патологическим потерям — потери жидкости при диарее, полиурии, отделяемое по желудочному зонду и дренажам, а также потери жидкости на фоне избыточной перспирации.

Перегрузку жидкости ежедневно рассчитывали по формуле Goldstein:

$$\text{Перегрузка жидкостью} = \frac{\text{Объем введенной жидкости} - \text{Объем выведенной жидкости}}{\text{Масса тела при поступлении в ОРИТ}} \times 100\%$$

Наличие перегрузки отмечали при величине показателя $>10\%$ [15].

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено решением Этического комитета ФГБОУ ВО

at admission to the ICU. In the «Lethal outcome» group, 15 points according to the Glasgow coma scale, were registered only in 16 (45.7%) patients. Besides, in 16 (45.7%) patients, the level of consciousness was severely impaired (3–9 points).

In the first group, the condition of all patients was severe; while in the «Lethal outcome» group, severe condition was in 15 (42.9%) patients and grave condition was in 15 (42.9%) patients; the condition of the remaining patients in this group (5 (14.3%)) was moderate.

The following parameters were used in the study: «daily fluid volume» is the total volume of infusion therapy and enteral volume; «the volume of infusion therapy» is the volume of fluid infused intravenously; «enteral volume» is the volume of fluid introduced by enteral administration; «volume of the discharged liquid» is the amount that is eliminated with urine, feces, vomit, stoma, drains, bandages, etc.; «the ratio of the volume of infusion therapy to the volume of administered fluid», %, «the ratio of the volume of discharged fluid to the volume of administered fluid», %.

The daily physiological liquid requirements were calculated based on the available international and national recommendations: one-month-old infants received 140 ml/kg [12], infants under one year of age received 96 ml/kg/day [13].

The daily fluid requirement in children over one year expressed as ml/kg/day was calculated by the Wallace formula: $100 - 3 \times n$, where n stands for the age in years [1, 2, 14]. For comparability purposes, quantitative values are presented as ml/kg/h.

Natural and pathological fluid losses were taken into account when assessing the volume of the discharged fluid. The natural losses included the daily volume of urine output and stool; and the pathological losses consisted of the fluid loss in diarrhea, polyuria, discharge through the gastric probe and drainage, as well as the loss of fluid due to excessive perspiration.

Fluid overload was calculated daily using Goldstein's formula:

$$\text{Fluid overload} = \frac{\text{Volume of administered fluid} - \text{Volume of discharged fluid}}{\text{Body weight at admission to the ICU}} \times 100\%$$

The overload was diagnosed, if the parameter was $>10\%$ [15].

Ethical expert evaluation. The study was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg State Pediatric Medical University under the Ministry of Health of Russia.

Statistical analysis. Statistical packages SPSS 23.0 (IBM, USA) and Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA) were used. The sample size was not pre-calculated. The nature of the distribution performed using the Shapiro-Wilk criterion demonstrated a distribution different from the normal one, and therefore, the description of quantitative characteristics was performed as Me [25; 75]. The comparison of the mean values of quantitative variables of independent samples was performed using the Mann-Whitney U -test, and the comparison of qualitative variables was carried out using the χ^2 test or the Fisher's exact test for the number of observations of <5 in one of cells of the four-field table.

The list of variables that could be confounders (unavoidable factors) was determined randomly. Confounders significant for the outcome were selected by their classification using the «nearest neighbors» algorithm.

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Статистический анализ. Использовали статистические пакеты SPSS 23.0 (IBM, США) и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Характер распределения, выполненный при помощи критерия Шапиро-Уилка, выявил отличное от нормального распределения, в связи с чем, описание количественных признаков выполнили в формате медиана (25-й; 75-й перцентили). Сравнение средних значений количественных переменных независимых выборок выполнили с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных — с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5 .

Перечень переменных, которые могли быть конфаундерами (неустраняемыми факторами), определили случайным образом. Выделение значимых для исхода конфаундеров выполнили путем их классификации методом «ближайших соседей».

Ассоциацию перегрузки жидкостью с летальным исходом оценили при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа включением в модель значимых конфаундеров и вычисления отношения шансов OR (Odds Ratio) и 95% доверительного интервала CI (Confidence Interval). Актуальность многофакторной модели проверили однофакторной, без включения конфаундеров. Значимость ассоциации показателей жидкостной нагрузки с исходом оценили путем однофакторного логистического регрессионного анализа. Отношение шансов представили в формате OR [95%CI]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установили, что суточный объем жидкости у детей обеих групп в первые пять суток пребывания в ОРИТ составил 127,2 мл/кг/сутки, что составило 114,5% от расчетной физиологической потребности. В первые сутки пребывания в ОРИТ скорость инфузии составляла 4,2 и 4,7 мл/кг/час в 1-й и 2-й группе соответственно, при этом статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p=0,06$). Большую часть жидкости вводили парентеральным путем. В группе «Летальный исход» суточный объем инфузии был значительно выше, чем в группе «Выздоровление», что явилось статистически значимым (4,6 vs 3,2 мл/кг/час, $p=0,01$). Энтеральный путь введения жидкости в группе пациентов «Летальный исход» в первые сутки лечения не использовали.

Заслуживает внимания и то, что в группе «Летальный исход» уже в первые сутки пребывания в ОРИТ имел место положительный водный баланс: объем выделенной жидкости составил лишь 72,7% от введенного объема, что было статистически значимо с показателями группы «Выздоровление», где указанное соотношение составило 90,4% (табл. 2).

В течение последующих суток пребывания в ОРИТ у пациентов группы «Летальный исход» преобладал внутривенный путь введения жидкости: на вторые и третьи сутки доля жидкости, вве-

Association of fluid overload with the lethal outcome was estimated by means of multiple logistic regression analysis by including significant confounders in the model and calculating the odds ratio OR and the 95% confidence interval CI. The relevance of the multi-factor model was checked by the one-factor one without the inclusion of confounders. The significance of the association of fluid load parameters with the outcome was evaluated by a single-factor logistic regression analysis. The odds ratio is presented as OR [95%CI]. The differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

It was found that the daily volume of fluid in infants of both groups was 127.2 ml/kg/day during the first five days of the ICU stay; it was equal to 114.5% of the estimated physiological need. On the first day of ICU stay, the infusion rate was 4.2 and 4.7 ml/kg/hour in the first and second groups, respectively, with no statistically significant differences between the groups ($P=0.06$). The greatest volume of the fluid was introduced parenterally. In the «Lethal outcome» group, the daily infusion volume was significantly higher than in the «Recovery» group, which was statistically significant (4.6 vs 3.2 ml/kg/hour, $P=0.01$). Enteral route of fluid administration in the «Lethal outcome» group was not used on the first day of treatment.

It is also noteworthy that there was a positive water balance in the «Lethal outcome» group on the first day of the ICU stay: the volume of the discharged liquid was only 72.7% of the administered volume, which was statistically significant with the parameters of the «Recovery» group, where the specified ratio was 90.4% (table. 2).

During the subsequent days of the ICU stay, intravenous administration of the liquid was the main route in patients of the «Lethal Outcome» group: on the second and third days, the proportion of liquid administered parenterally was 73.1 (61.3–99.3)% and 72.4 (58.7–100.0)% compared to 59.9 (43.0–87.5)% and 55.9 (43.3–84.4)% in the «Recovery» group ($P=0.027$ and $P=0.045$, respectively).

In patients of the «Lethal outcome» group, there was a stable tendency to fluid retention, as demonstrated by the parameter «ratio of the discharged to the volume of introduced fluid», which was significantly lower in the «Lethal Outcome» group as compared to the «Recovery» group: on the third day, it was 54.5 (21.2–68.9)% vs. 94.6 (88.9–100.0)% ($P=0.000$); on the fifth day, it was 60.2 (50.3–75.0)% vs. 93.6 (85.9–97.7)% ($P=0.001$), respectively.

In addition, it was found that the hourly urine output rate was significantly lower in infants of the second group; at that, statistically significant differences were characteristic from the first day of the ICU stay (table 3). Hourly urine output in the «Lethal outcome» group, was within the range from 1.3 to 2 ml/kg/h starting from the first day of life as compared to the «Recovery» group, where the urine output rate ranged from 3.3 to 4.2 ml/kg/h during

Таблица 2. Особенности инфузионной терапии и жидкостного баланса.
Table 2. Features of infusion therapy and liquid balance.

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages									
	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Group I n=62	Group II n=35	Group I n=58	Group II n=17	Group I n=53	Group II n=13	Group I n=51	Group II n=8	Group I n=47	Group II n=5
Daily volume of fluid, ml/kg/h	4.2 (3.3–5.1)	4.7 (3.6–10.0)	4.5 (3.9–5.8)	4.1 (3.3–7.3)	4.6 (4.0–5.9)	3.2 (1.8–4.9)	4.9 (4.2–6.1)	3.3 (2.2–4.3)	4.7 (4.0–6.3)	3.7 (2.8–5.1)
Volume of infusion therapy, ml/kg/h	3.2 (2.4–4.4)	4.6 a (3.4–8.6)	2.7 (2.1–3.9)	2.8 (2.0–6.9)	2.5 (1.9–3.7)	2.5 (1.1–3.5)	2.5 (1.9–3.4)	1.8 (1.5–3.1)	2.4 (1.5–3.2)	2.2 (1.6–3.5)
The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid, %	81.1 (59.09–100.0)	100.0 ^b (90.9–100.0)	59.9 (43.0–87.5)	73.1 ^c (61.3–99.3)	55.9 (43.3–84.4)	72.4 ^d (58.7–100.0)	49.6 (36.9–75.4)	67.7 (45.0–70.4)	47.4 (29.4–74.4)	63.5 (59.4–69.6)
The ratio of natural losses to the volume of administered fluid, %	100.0 (100.0–100.0)	85.3 ^e (37.5–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^f (58.1–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^g (58.1–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	87.5 ^h (63.2–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	69.6 ⁱ (66.3–87.8)
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	90.4 (81.5–100.0)	72.7 ^d (25.0–100.0)	92.2 (83.3–98.5)	76.3 (28.4–103.0)	94.6 (88.9–100.0)	54.5 ⁱ (21.2–68.9)	90.9 (86.3–97.0)	78.0 (58.1–112.7)	93.6 (85.9–97.7)	60.2 ^m (50.3–75.0)

Note. Intergroup differences at the research stage are significant: ^a – $P=0.000$; ^b – $P=0.01$; ^c – $P=0.000$; ^d – $P=0.0034$; ^e – $P=0.027$; ^f – $P=0.027$; ^g – $P=0.022$; ^h – $P=0.045$; ⁱ – $P=0.000$; ^k – $P=0.026$; ^l – $P=0.011$; ^m – $P=0.001$

Примечание. Для табл. 2, 3, 6, 7: Day – сутки. Для табл. 2, 6: Daily volume of liquid, ml/kg/h – суточный объем жидкости, мл/кг/ч; Volume of infusion therapy – объем инфузионной терапии; The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid – отношение инфузионной терапии к объему введенной жидкости; The ratio of losses to the volume of administered fluid – отношение объема потерь к объему введенной жидкости. Для табл. 2–7: at the study stages – на стадиях исследования. The ratio of natural losses to the volume of administered fluid – отношение естественных потерь к объему введенной жидкости. Межгрупповые различия на этапе исследования значимы: ^a – $p=0.01$; ^b – $p=0.000$; ^c – $p=0.000$; ^d – $p=0.0034$; ^e – $p=0.027$; ^f – $p=0.027$; ^g – $p=0.022$; ^h – $p=0.045$; ⁱ – $p=0.000$; ^k – $p=0.026$; ^l – $p=0.011$; ^m – $p=0.001$.

Таблица 3. Потери жидкости в зависимости от исхода.
Table 3. Fluid loss depending on the outcome.

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages									
	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Group I n=62	Group II n=35	Group I n=58	Group II n=17	Group I n=53	Group II n=13	Group I n=51	Group II n=8	Group I n=47	Group II n=5
The ratio of the natural losses of liquid to the total volume of losses, %	100.0 (100.0–100.0)	85.3 ^a (37.5–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^b (58.1–100.0)	100.0 (94.4–100.0)	85.7 ^c (58.1–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	87.5 ^d (63.2–100.0)	100.0 (100.0–100.0)	69.6 ^e (66.3–87.8)
The ratio of the pathological losses of liquid to the total volume of losses, %	3.6 (2.4–20.7)	15.2 ^b (12.8–36.7)	6.9 (2.9–12.1)	27.6 ^c (21.1–46.0)	8.2 (5.6–16.7)	55.6 ^d (46.7–64.5)	5.8 (2.6–18.3)	36.8 (18.5–45.1)	10.4 (6.8–17.8)	23.0 (13.9–38.1)
The ratio of pathological losses through bandages and drainage to the total volume of pathological losses, %	17.6 (10.0–25.0)	13.6 (13.6–13.6)	13.7 (5.7–27.5)	26.7 (26.7–26.7)	14.2 (8.7–19.7)	32.8 (32.8–32.8)	6.1 (4.7–7.0)	–	6.0 (6.0–6.0)	–
Urine output, ml/kg/h	3.3 (2.5–4.3)	2.0 ^c (0.4–4.2)	3.8 (3.1–4.6)	1.3 ^d (0.9–2.8)	4.2 (3.4–5.0)	1.4 ^e (0.5–2.2)	4.1 (3.3–4.8)	1.5 ^m (0.9–2.6)	4.2 (3.6–5.3)	1.6 ⁿ (0.9–1.9)
Percentage of the urine output in relation to all losses, %	100.0 (89.6–100.0)	88.9 ^d (50.0–100.0)	91.2 (86.3–95.1)	81.2 (55.7–100.0)	92.0 (84.5–95.7)	91.8 (48.4–100.0)	91.9 (85.7–95.5)	85.9 (63.2–100.0)	92.8 (85.4–96.6)	69.6 ^o (66.3–73.2)

Note. Intergroup differences at the research stage are significant: ^a – $P=0.000$; ^b – $P=0.018$; ^c – $P=0.025$; ^d – $P=0.044$; ^e – $P=0.001$; ^g – $P=0.000$; ^h – $P=0.022$; ⁱ – $P=0.0099$; ^k – $P=0.000$; ^l – $P=0.026$; ^m – $P=0.011$; ⁿ – $P=0.001$; ^o – $P=0.026$.

Примечание. The ratio of the natural losses of liquid to the total volume of losses – отношение естественных потерь жидкости к общему объему потерь; The ratio of the pathological losses of liquid to the total volume of losses – отношение патологических потерь через ЖКТ к общему объему потерь; The ratio of pathological losses through bandages and drainage to the total volume of pathological losses – отношение патологических потерь через повязки и дренажи к общему объему патологических потерь; Urine output – диурез; Percentage of the urine output in relation to all losses – доля диуреза от всех потерь. Межгрупповые различия на этапе исследования значимы: ^a – $p=0.000$; ^b – $p=0.025$; ^c – $p=0.018$; ^d – $p=0.044$; ^e – $p=0.001$; ^g – $p=0.000$; ^h – $p=0.022$; ⁱ – $p=0.0099$; ^k – $p=0.000$; ^l – $p=0.026$; ^m – $p=0.011$; ⁿ – $p=0.001$; ^o – $p=0.026$.

денной парентерально составила 73,1 (61,3–99,3)%, и 72,4 (58,7–100,0)% по сравнению с 59,9 (43,0–87,5)% и 55,9 (43,3–84,4)% в группе «Выздоровление» ($p=0,027$ и $p=0,045$ соответственно).

У пациентов группы «Летальный исход» отмечали устойчивую тенденцию к задержке жидкости, о чем свидетельствовал показатель «отношение выделенной к объему введенной жидкости», который среди умерших был статистически значительно ниже, по сравнению с группой «Выздоровление»: на третьи сутки 54,5 (21,2–68,9)% по сравнению с 94,6 (88,9–100,0)% ($p=0,000$); на пятые сутки – 60,2 (50,3–75,0)% по сравнению с 93,6 (85,9–97,7)% ($p=0,001$) соответственно.

Кроме этого, установили, что почасовой темп диуреза был существенно ниже у детей второй группы, причем статистически значимые различия были характерны, начиная с первых суток пребывания в ОРИТ (табл. 3). Почасовой диурез группы «Летальный исход», начиная с первых суток жизни, находился в диапазоне от 1,3 до 2 мл/кг/ч в отличие от группы «Выздоровление», где темп диуреза в первые-пятые сутки пребывания в ОРИТ колебался от 3,3 до 4,2 мл/кг/ч. Нельзя не отметить и то, что коридор средних показателей диуреза в группе «Летальный исход» соответствовал нижней границе нормы возрастных показателей.

Установили, что число пациентов, имевших патологические потери, было значительно выше в группе «Летальный исход» и составляло в первые сутки пребывания в ОРИТ 42,9%, четвертые – 62,5% и пятые – 80,0% по сравнению с 24,2, 25,5 и 19,1% соответственно в группе «Выздоровление» (табл. 4). Межгрупповые различия в указанные сутки пребывания в ОРИТ были статистически значимыми ($p<0,05$). Представленные данные свидетельствуют, что число пациентов, имевших патологические потери в группе «Летальный исход» увеличивалось с увеличением длительности пребывания в ОРИТ, причем это происходило за счет увеличения числа детей с патологическими потерями через желудочно-кишечный тракт: 37,1% в первые сутки и 80% – в пятые. В табл. 5 представили характеристику жидкостного баланса и его влияние на исход.

Установили, что в первые сутки потери, составляющие менее 20% от объема введенной жидкости, статистически значимо увеличивали риск летального исхода в 12 раз. В то же время, величина указанного показателя более 80% значимо снижала вероятность летального исхода.

С помощью регрессионного анализа выявили показатели волемического статуса пациента, ассоциированные с высокой вероятностью летального исхода (табл. 6), к которым относятся «суточный объем жидкости», «объем инфузионной терапии», «доля инфузионной терапии», «доля потерь» и «объем потерь».

В первые сутки проведения интенсивной терапии значимыми факторами, увеличивающими

days 1–5 of the ICU stay. It should be noted that the window of average values of the urine output in the «Lethal outcome» group corresponded to the lower normal limit of age-specific parameters.

It was found that the number of patients with pathological losses was significantly higher in the «Lethal outcome» group and was equal to 42.9% on the first day of the ICU stay; on fourth day, it was 62.5% and 80.0% on the fifth as compared to 24.2%, 25.5% and 19.1% in the «Recovery» group, respectively (table 4). Intergroup differences on the specified day of the ICU stay were statistically significant ($P<0.05$). The presented data show that the number of patients who had pathological losses in the «Lethal outcome» group increased with the increase in the duration of the ICU stay; and this was due to an increase in the number of infants with pathological losses through the gastrointestinal tract: 37.1% on the first day and 80% on the fifth day. Table 5 presents characteristics of liquid balance and its influence on the outcome.

It was found that the loss of less than 20% of the volume of administered fluid on the first day significantly increased the risk of death by 12-fold. At the same time, the value of this parameter of more than 80% significantly reduced the risk of the lethal outcome.

Regression analysis demonstrated parameters of patient's volemic status associated with a high probability of a lethal outcome (table 6), which included «daily volume of fluid», «volume of infusion therapy», «percentage of infusion therapy», «percentage of losses» and «volume of losses».

On the first day of intensive care, parameters related to the volume of administered fluid («volume of infusion therapy», «volume of fluid» and «percentage of infusion therapy») became significant factors that increased the probability of a lethal outcome.

On the second-fifth day of the intensive care the significant factors included parameters associated with the discharge of fluid: «Volume of losses» and «Percentage of losses». The increase in the latter parameter reduced the risk of the lethal outcome.

It is found that of all the confounders presented in the table 1 the most significant impact on the probability of a lethal outcome was caused by the following: leading syndrome (leading system, dysfunction of which determined the severity of the condition), the type of the healthcare institution and the level of consciousness (fig. 1). Analysis of the association of fluid overload with the lethal outcome was performed with and without taking into account significant confounders (table 7).

Calculations performed without taking into account confounders showed that the total fluid overload within the first five days and on the first day of the ICU stay significantly increased the risk of a lethal outcome: 2.84 (1.07–7.54) and 3.38 (1.42 and 8.04), respectively. In contrast, a model that takes into account significant confounders showed that

Таблица 4. Патологические потери жидкости.
Table 4. Pathological fluid loss.

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages, abs. (%)									
	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Group I n=62	Group II n=35	Group I n=58	Group II n=17	Group I n=53	Group II n=13	Group I n=51	Group II n=8	Group I n=47	Group II n=5
Patients who had pathological losses	15 (24.2)	15 (42.9)*	21 (36.2)	8 (47.1)	16 (30.2)	6 (46.2)	13 (25.5)	5 (62.5)*	9 (19.1)	4 (80.0)*
Losses through the gastrointestinal tract	11 (17.7)	13 (37.1)	18 (31.0)	8 (47.1)	11 (20.8)	5 (38.5)	8 (15.7)	4 (50.0)	4 (8.5)	4 (80.0)
The losses through the drainage and bandages	3 (4.8)	1 (2.9)	3 (5.2)	1 (5.9)	2 (3.8)	1 (7.7)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
Other losses	6 (9.7)	4 (11.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	4 (7.5)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (12.5)	5 (10.6)	1 (20.0)

Note. * – statistically significant intergroup differences; ** – some patients in both groups had several ways of losses.

Примечание. Пациенты, имевшие патологические потери; Losses through the gastrointestinal tract – потери через желудочно-кишечный тракт; The losses through the drainage and bandages – потери через дренажи и повязки; Other losses – прочие потери. * – статистически значимые межгрупповые различия; ** – у некоторых пациентов обеих групп было несколько источников потерь.

Таблица 5. Показатели жидкостного баланса.
Table 5. Parameters of fluid balance.

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages, abs. (%)									
	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5	
	Group I n=62	Group II n=35	Group I n=58	Group II n=17	Group I n=53	Group II n=13	Group I n=51	Group II n=8	Group I n=47	Group II n=5
<20%	2 (3.2)	10 (28.6)	12 (2.5–28.7)	0 (0)	3 (17.6)	–	–	–	–	–
21–40%	0 (0)	5 (14.3)	–	0 (0)	4 (23.5)	–	–	–	–	–
41–60%	5 (8.1)	4 (11.4)	1.4 (0.4–5.9)	3 (5.2)	0 (0)	–	–	–	–	–
61–80%	8 (12.9)	4 (11.4)	0.9 (0.2–3.1)	9 (15.5)	3 (17.6)	1.2 (0.3–4.9)	3 (5.7)	3 (23.1)	5 (0.9–28.4)	–
>80%	47 (75.8)	12 (34.3)	0.2 (0.1–0.4)	46 (79.3)	7 (41.2)	0.2 (0.1–0.6)	50 (94.3)	3 (23.1)	0 (0–0.1)	–
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2 (3.9)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5 (9.8)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
44 (86.0)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
% of administered liquid to the estimated volume										
<100%	47 (75.8)	18 (51.4)	0.3 (0.1–0.8)	47 (81.0)	12 (70.6)	0.6 (0.2–1.9)	48 (90.6)	11 (84.6)	0.6	–
(0.1–3.3)	46 (90.2)	7 (87.5)	0.8 (0.1–7.5)	42 (89.4)	5 (100.0)	–	–	–	–	–
100–200%	15 (24.2)	9 (25.7)	1.1 (0.4–2.8)	11 (19.0)	4 (23.5)	1.3 (0.4–4.8)	5 (9.4)	1 (7.7)	0.8	–
(0.1–7.5)	5 (9.8)	1 (12.5)	–	5 (10.6)	0 (0)	–	–	–	–	–
>200%	0 (0)	8 (22.9)	–	0 (0)	1 (5.9)	–	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)

Примечание. V losses/V administered liquid – V потери/V введенной жидкости; % of administered liquid to the estimated volume – % введенной жидкости к расчетному объему.

Таблица 6. Показатели жидкостного баланса, являющиеся факторами риска летального исхода у детей, госпитализированных по экстренным показаниям.**Table 6. Parameters of fluid balance, which are risk factors for a lethal outcome in children hospitalized for emergency indications.**

Parameters at the study stages	Regression coefficient	OR	95% CI		P
			min	max	
Total					
Volume of infusion therapy, ml/kg/h	0.21	1.24	1.1	1.39	0.000
Daily volume of liquid, ml/kg/h	0.1	1.1	1.03	1.19	0.001
The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid, %	0.03	1.03	1.02	1.040	0.000
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-0.03	0.97	0.97	0.980	0.000
Loss volume, ml/kg/h	-0.37	0.69	0.6	0.810	0.000
Day 1					
Volume of infusion therapy, ml/kg/h	0.3	1.4	1.1	1.7	0.000
Daily volume of liquid, ml/kg/h	0.23	1.26	1.05	1.61	0.000
The ratio of infusion therapy to the volume of administered fluid, %	0.03	1.03	1	1.05	0.016
Day 2					
Loss volume, ml/kg/h	-0.78	0.46	0.29	0.73	0.000
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-0.04	0.96	0.94	0.99	0.000
Day 3					
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-0.08	0.92	0.88	0.97	0.000
Day 4					
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	-1.59	0.2	0.07	0.59	0.000
Day 5					
Loss volume, ml/kg/h	-1.12	0.32	0.14	0.78	0.001
The ratio of losses to the volume of administered fluid, %	0.06	0.94	0.9	0.99	0.003

Примечание. Regression coefficient – коэффициент регрессии; Total – всего; Loss volume – объем потерь.

Таблица 7. Ассоциация перегрузки объемом с летальным исходом.**Table 7. Association of volume overload with a lethal outcome.**

Study stages	Recovery		Lethal outcome		Confounders -			Confounders +		
	n	Abs. (%)	n	Abs. (%)	OR	95% CI		OR	95% CI	
						min	max		min	max
Day 1	62	20 (32.3)	35	21 (60.0)	3.38	1.42	8.04	2.49	0.67	9.25
Day 2	58	21 (36.2)	17	9 (52.9)	0.73	0.29	1.84	2.21	0.35	14.05
Day 3	53	10 (18.9)	13	8 (61.5)	1.63	0.57	1.75	39.47	1.24	1253.27
Day 4	51	17 (33.3)	8	4 (50.0)	0.36	0.11	1.20	0.07	0.0002	19.57
Day 5	46	13 (28.3)	3	1 (33.3)	0.12	0.01	0.97	6.99	–	–
Σ	65	38 (58.5)	35	28 (80.0)	2.84	1.07	7.54	3.25	0.67	15.81

Примечание. Recovery – выздоровление; lethal outcome – летальный исход; confounders – конфаундеры.

вероятность летального исхода, явились показатели, связанные с объемом вводимой жидкости «Объем инфузионной терапии», «Объем жидкости» и «Доля инфузионной терапии».

Во вторые-пятые сутки интенсивной терапии значимыми факторами были показатели, связанные с выделением жидкости: «Объем потерь» и «Доля потерь». Увеличение последних показателей уменьшало шанс наступления летального исхода.

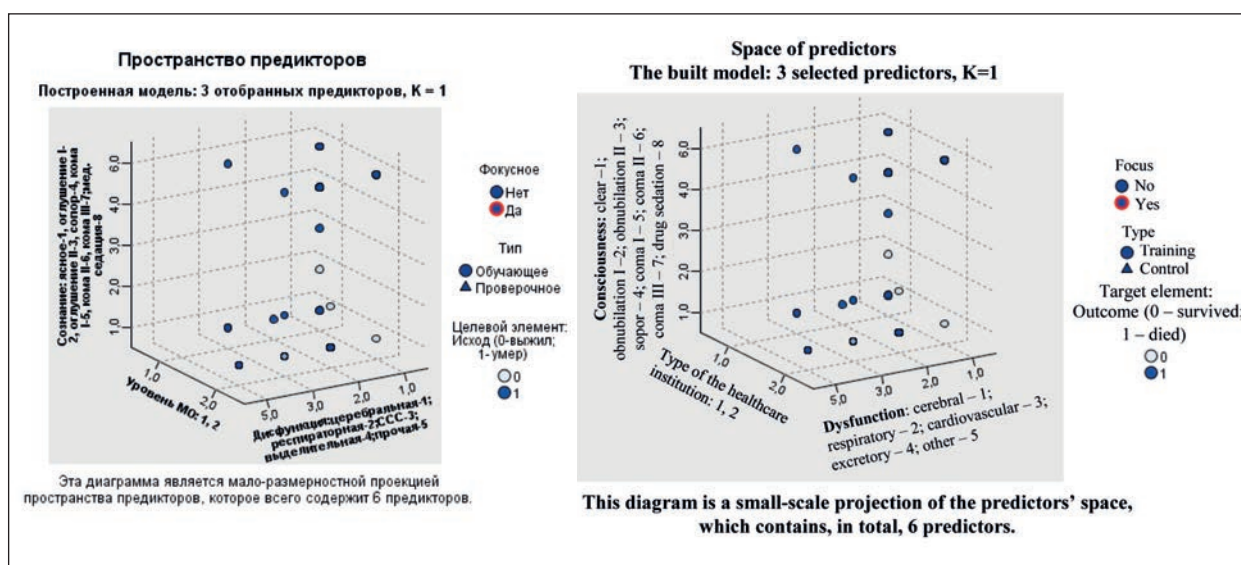
Выявили, что из всех конфаундеров, представленных в табл. 1, наиболее значимое влияние на вероятность развития летального исхода оказывали следующие: ведущий синдром (ведущая система, дисфункция которой определяла тяжесть состояния), уровень медицинской организации и степень угнетения сознания (рис.). Анализ ассоциации перегрузки жидкостью с летальным исходом выполнили с и без учета значимых конфаундеров (табл. 7).

Расчеты, выполненные без учета конфаундеров, показали, что суммарная перегрузка жидкостью в первые пять суток и в первые сутки лечения в

fluid overload on the third day of the ICU stay had a significant impact on the increase in the risk of death: 39.47 (1.24–1253.27).

It confirms the phase nature of the influence of volemic status factors on the lethal outcome in infants requiring emergency medical care: in the first day, factors related to the volume of the volemic load; from the second to fifth day, factors related to fluid retention (reduction of its excretion).

The findings permit to conclude that all children included in the study, regardless of the outcome of the disease, had fluid overload, starting from the first day of therapy; at that, the daily fluid intake exceeded the estimated physiological needs by 14.5%. A decrease in the volume of discharged fluid in relation to the administered fluid, which was most typical for the deceased patients, was the main factor leading to fluid overload. Therefore, it is fluid overload caused by its retention that is associated with a high risk of a lethal outcome, both on the first day of the ICU stay and during the next five days, which corresponds to the data obtained in other studies [17–19]. It is intriguing



Пространственная модель значимых конфаундеров, ассоциированных с летальным исходом.
Spatial pattern of important confounders associated with a lethal outcome.

условиях ОРИТ статистически значимо увеличивала шанс летального исхода: 2,84 (1,07–7,54) и 3,38 (1,42–8,04) соответственно. В отличие от этого, модель, учитывающая значимые конфаундеры показала, что значимое влияние на увеличение шанса летального исхода оказывает перегрузка жидкостью на третьи сутки пребывания в ОРИТ — 39,47 (1,24–1253,27).

Изложенное свидетельствует о фазовом характере влияния факторов волемического статуса на летальный исход у детей, нуждающихся в экстренной медицинской помощи: в первые сутки — факторов, связанных с объемом волемической нагрузки, во вторые-пятые сутки — факторов, связанных с задержкой жидкости (уменьшением ее выведения).

На основании полученных результатов можно утверждать, что у всех пациентов, включенных в исследование, независимо от исхода заболевания, имела место перегрузка жидкостью, начиная с первых суток терапии, при этом суточная дотация жидкости превышала расчетные показатели физиологической потребности на 14,5%. Основным фактором, приводящим к перегрузке жидкостью, было снижение объема выделенной жидкости по отношению к введенной, которая была наиболее характерна для умерших пациентов. Таким образом, именно перегрузка жидкостью, обусловленная ее задержкой, ассоциируется с высоким риском летального исхода, как в первые сутки пребывания в ОРИТ, так и в последующие пять суток, что полностью сопоставимо с данными других исследований [17–19]. Интересно и то, что сочетание перегрузки жидкостью с другими неустраняемыми факторами, такими как уровень медицинской организации, в которой находится ребенок, ведущий синдром и степень угнетения

that the combination of fluid overload with other unavoidable factors, such as the type of the healthcare institution where the infant stays, the leading syndrome and the degree of consciousness impairment leads to a significant increase in the risks of death by the third day of treatment in the ICU. This result demonstrates a significant impact of both the severity of patient's condition and the features of the organization of medical care, which can also cause death, on the outcome.

Special attention should be paid to the fact that the volume of fluid administered during the day remained almost unchanged at all stages of treatment, even with a decrease in the hourly urine output rate and the presence of a positive fluid balance. However, the phase model of infusion therapy (ROSE) is widely recommended in the worldwide practice, which includes four stages: R – resuscitation; O – optimization; S – stabilization, and E – evacuation.

The proposed model of the infusion program provides for a decrease in the volume of fluid at the stage of stabilization of the patient's condition and elimination of hyperhydration [20–22].

We also found the phase significance of volemic status parameters affecting the risk of a lethal outcome. On the first day, the risk of a lethal outcome increases significantly with the volume of administered fluid; from the second to fifth day, positive hydrobalance and the volume of losses, the increase of which significantly reduces the risk of death, are important factors.

The results are comparable with those of other authors who conducted studies in adult patients. Infusion therapy carried out within the first hours and days of critical condition helps to fill the vascular bed, increases cardiac output and systemic blood pressure, thus improving the prognosis. At the same time, infusion solutions, regardless of the qualitative composi-

сознания, приводило к значимому увеличению рисков летального исхода к третьим суткам лечения в ОРИТ, что свидетельствует о значительном влиянии на исход как тяжести состояния пациента, так и особенностей организации медицинской помощи, которая также может стать причиной летального исхода.

Особого внимания заслуживает то, что объем жидкости, вводимой в течение суток, практически не менялся на всех этапах лечения, даже при условии снижения почасового темпа диуреза и наличия положительного баланса жидкости. Однако, в мировой практике в настоящее время широко рекомендуется применение фазовой модели инфузионной терапии (ROSE), которая включает в себя четыре стадии: R – resuscitation (реанимация); O – optimization (оптимизация); S – stabilization, (стабилизация) и E – evacuation (эвакуация).

Предложенная модель инфузионной программы предусматривает уменьшение объема вводимой жидкости на этапе стабилизации состояния больного и устранения гипергидратции [20–22].

Нами также выявлена фазовая значимость показателей волемического статуса, влияющих на наступление летального исхода. В первые сутки риск летального исхода значимо возрастал с увеличением объема вводимой жидкости, во вторые-пятые – такими факторами становились положительный гидробаланс и объем потерь, увеличение которых статистически значимо уменьшало шанс летального исхода.

Полученные результаты сопоставимы с данными исследований других авторов, которые были проведены у взрослых пациентов. Инфузионная терапия, проводимая в первые часы и сутки критического состояния, способствует заполнению сосудистого русла, повышает сердечный выброс и системное артериальное давление, что улучшает прогноз. В то же время, инфузионные растворы вне зависимости от качественного состава, способны покидать сосудистое русло и перемещаться в интерстициальное пространство, что способствует развитию синдрома глобального повышения сосудистой проницаемости (GIPS – Global Increased Permeability Syndrome) и поликомпармент-синдрома, которые повышают вероятность неблагоприятных исходов [23].

Распределение введенной жидкости между внутри- и внесосудистым пространством является сложно предсказуемым процессом и во многом зависит от состояния эндотелия. Исследование распределения жидкости у здоровых добровольцев показало, что 85% введенных кристаллоидов перераспределяются во внесосудистое пространство через 4 часа от начала введения [24]. У пациентов в критическом состоянии, имеющих поврежденный эндотелий через 90 минут во внутрисосудистом пространстве оставалось только 5% от введенного объема [25].

tion, are able to leave the bloodstream and move into the interstitial space, which contributes to the development of GIPS (Global Increased Permeability Syndrome) and polycompartment syndrome, which increases the risk of adverse outcomes [23].

The distribution of the administered fluid between the intravascular and extravascular space is a process that is difficult to predict and it largely depends on the state of the endothelium. The study of fluid distribution in healthy volunteers showed that 85% of the introduced crystalloids are redistributed into the extravascular space within 4 hours from the start of administration [24]. In critically-ill patients with damaged endothelium, only 5% of the injected volume remained in the intravascular space in 90 minutes [25].

Cordemans C et al. (2012) demonstrated that the peak of vascular permeability in adult patients is observed on days 3–7 after the onset of the critical state [26]. Kuzkov V. V. et al. (2015) believe that this period should be a point for revision of the infusion therapy tactics; however, our results suggest that restrictive strategy of infusion therapy in infants should be used from the second day of treatment, since such parameters as «volume of infusion therapy», «daily volume of fluid» and «the ratio of infusion therapy to the volume of introduced fluid» significantly increased the risk of death only on the first day [22]. According to the results of the VASST study, positive hydrobalance is an independent unfavorable predictor of a lethal outcome both within the first twelve hours and by the fourth day from the beginning of therapy in adults [27].

Not only the volume of infusion therapy, but also patient's initial clinical status along with the leading syndrome had a significant impact on the outcome.

It is also very important that the combination of two or more life-threatening syndromes significantly increases the risk of death. Among children who had a combination of respiratory and cerebral insufficiency, the number of patients with lethal outcomes was significantly higher (28%) than among infants with acute respiratory failure due to lung disease (2%) or cerebral insufficiency (3%). This is confirmed by the fact that 50.7% of infants from the «Lethal outcome» group at the time of admission to the ICU had impaired consciousness with 15 points according to the Glasgow coma scale; at the same time, in the «Recovery» group, clear consciousness was in 88.5% of patients. Similar results were obtained in the FEAST study, which demonstrated a statistically significant effect of combined pathology on the lethal outcome [28].

It should also be noted that slight hyperhydration in infants of both groups did not have a significant impact on the outcome of the disease. At the same time, decrease in the hourly rate of urine output, decrease in the volume of losses and positive hydrobalance are the most significant predictors of the adverse outcome of the disease, which indicates the leading role of acute kidney damage in the tanatogenesis of

Cordemans C. et al. (2012) продемонстрировали, что у взрослых пациентов пик сосудистой проницаемости приходится на 3–7 сутки от момента развития критического состояния [26]. Кузьков В. В. с соавт. (2015) считают, что указанный срок должен являться точкой пересмотра тактики инфузионной терапии, однако, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у детей рестриктивная стратегия инфузионной терапии должна использоваться начиная со вторых суток лечения, поскольку такие показатели как «объем инфузионной терапии», «суточный объем жидкости» и «отношение инфузионной терапии к объему введенной жидкости», статистически значимо увеличивали шанс летального исхода только в первые сутки [22]. По результатам исследования VASST положительный гидробаланс является независимым неблагоприятным предиктором летального исхода, как в первые двенадцать часов, так и к четвертым суткам от начала терапии у взрослых [27].

Значимое влияние на исход оказывал не только объем инфузионной терапии, но и исходный клинический статус пациентов с учетом ведущего синдрома.

Крайне важно и то, что при сочетании двух и более угрожающих жизни синдромов риск летального исхода существенно увеличивается. Среди детей, у которых отмечали сочетание дыхательной и церебральной недостаточности, число пациентов с летальным исходом было статистически значимо выше (28%), чем у детей только с острой дыхательной недостаточностью, обусловленной повреждением легких (2%) или церебральной недостаточностью (3%). Это подтверждается и тем, что у 50,7% детей из группы летального исхода на момент поступления в ОРИТ имело место угнетение сознания с оценкой по шкале ком Глазго менее 15 баллов, в то время как в группе «Выздоровление» ясное сознание было у 88,5% пациентов. Аналогичные результаты были получены и в исследовании FEAST, которое выявило статистически значимое влияние сочетанной патологии на наступление летального исхода [28].

Необходимо также отметить, что имеющаяся у детей обеих групп незначительная гипергидратация не оказала существенного влияния на исход заболевания. В тоже время, снижение почасового темпа диуреза, уменьшение объема потерь и положительный гидробаланс являются наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания, что свидетельствует о ведущей роли острого повреждения почек в танатогенезе критических состояний у детей, особенно первых лет жизни [29].

Таким образом, гипергидратация наиболее опасна у пациентов с острой церебральной и сердечной недостаточностью, особенно при уменьшении объема потерь и наличии положительного гид-

critical conditions in infants, especially in the first years of life [29].

Therefore, hyperhydration is most dangerous in patients with acute cerebral and heart failure, especially when the volume of losses is reduced and the positive hydrobalance is present with underlying acute secondary kidney injury. This conclusion is confirmed by the fact that the «Daily volume of fluid» parameter was an independent predictor of a lethal outcome.

If in children with acute central nervous system damage, the need for careful monitoring of the volume of administered fluid and prevention of hyperhydration has been well-known for a long time, then in patients with acute renal damage as a part of the general critical state, the tactics of infusion therapy and hemodynamic support are still poorly understood and require further research. It seems to us that the concept of four-phase model of infusion therapy, which provides correction of hypovolemia and hypoperfusion in the early stages of the disease with the subsequent prevention of hyperhydration with the progression of the pathological process is most relevant for patients with the threat of kidney damage against the background of the main disease. Although all children in ICU had the fluid overload, it was hypoperfusion and ischemic kidney damage in the early stages of the disease that caused the development of acute renal damage and hyperhydration in the later stages of the disease. Therefore, it can be assumed that kidney damage plays the key role in the development of hyperhydration in critically-ill children, which requires timely and purposeful prevention of this complication.

The use of infusion antihypoxants in the structure of liquid therapy is a promising method of preventing acute renal damage; their pharmacological action is based on the prevention and correction of reperfusion paradoxes and prevention of damage to mitochondria, which contribute to the progression of multiple organ failure syndrome [30].

Therefore, it should be noted that not only the quantitative but also the qualitative composition of infusion solutions should be taken into account when planning a program of volemic support. The use of infusion antihypoxant solutions based on succinate, which have volemic, hepatoprotective and diuretic effect, is promising; at that, their daily dose does not exceed 10 ml/kg, which is especially important in patients at a high risk of hyperhydration.

A number of studies have shown that the use of succinate solutions, in particular «Reamberin», contributes to normalization of body temperature and hyperglycemia; it is a method of prevention of perioperative hypothermia and it promotes an earlier recovery of consciousness after surgery, which is also true for critically ill patients [31–34].

Conclusion

The daily intake of fluid by critically ill children, regardless of the outcome, exceeded the estimated

робаланса на фоне острого повреждения почек вторичного генеза. Это подтверждается и тем, что показатель «Суточный объем жидкости» явился независимым предиктором летального исхода.

Если у детей с острым поражением центральной нервной системы необходимость тщательного мониторинга объема вводимой жидкости и профилактика гипергидратации уже давно хорошо известна, то у пациентов с острым почечным повреждением в структуре основного критического состояния тактика инфузионной терапии и гемодинамической поддержки еще мало изучена и требует дальнейших исследований. Как нам представляется, именно для пациентов с угрозой повреждения почек на фоне течения основного заболевания, наиболее актуальна концепция четырехфазовой модели инфузионной терапии, которая предусматривает коррекцию гиповолемии и гипоперфузии на ранних стадиях заболевания с последующей профилактикой гипергидратации при прогрессировании патологического процесса. Несмотря на то, что у всех детей, находящихся в ОРИТ, выявили перегрузку объемом, именно гипоперфузия и ишемическое повреждение почек на ранних стадиях заболевания стали причиной развития острого почечного повреждения и гипергидратации на более поздних стадиях заболевания. Исходя из этого, можно предположить, что ключевую роль в развитии гипергидратации у детей в критическом состоянии играет именно повреждение почек, что требует своевременной и целенаправленной профилактики данного осложнения.

Перспективным методом профилактики острого почечного повреждения является применение в структуре жидкостной терапии растворов инфузионных антигипоксантов, основой фармакологического действия которых является профилактика и коррекция реперфузионных парадоксов, предотвращение повреждения митохондрий, которые способствуют прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности [30].

В этом контексте целесообразно отметить, что не только количественный, но и качественный состав инфузионных растворов необходимо учитывать при составлении программы волемиической поддержки. Перспективным представляется применение растворов инфузионных антигипоксантов на основе сукцината, которые обладают волемиическим, гепатопротекторным и диуретическим эффектом, при этом их суточная доза не превышает 10 мл/кг, что особенно важно у пациентов с высоким риском гипергидратации.

В ряде работ было показано, что применение растворов сукцината, в частности «Реамберина» способствует нормализации температуры тела, гипергликемии, является методом профилактики периперационной гипотермии и способствует более раннему восстановлению сознания после

physiological needs by 14.5%, however, it did not have a significant impact on the outcome in the presence of physiological hydrobalance.

The ratio between the volumes of discharged and administered fluid was the main factor of volemic status reflecting the high probability of a lethal outcome.

Reduction of the volume of discharged fluid to twenty percent or less of the daily intake increased the likelihood of a lethal outcome by 12-fold.

In children with acute cerebral insufficiency, infusion therapy equal to the volume of estimated daily fluid demand is associated with a high probability of a lethal outcome, so it is necessary to focus on age-related parameters of average blood pressure against the background of maintaining zero water balance.

The risk of death increases significantly with a combination of fluid overload with other adverse factors, which include the peculiarities of the disease in a certain patient and features of the medical care provided.

Conflict of interests. The authors claim no conflict of interests.

Sponsor support: The study had no sponsorship.

операции, что также справедливо для пациентов в критическом состоянии [31–34].

Заключение

Суточная дотация жидкости у детей в критическом состоянии, независимо от исхода, превышала расчетные показатели физиологической потребности на 14,5%, однако, это не оказывало значимого влияния на исход при наличии физиологического гидробаланса.

Основным фактором волемиического статуса, отражающим высокую вероятность летального исхода, было отношение объема выделенной к объему введенной жидкости.

Уменьшение объема выделенной жидкости до двадцати и менее процентов от суточной дотации увеличивало вероятность развития летального исхода в двенадцать раз.

У детей с острой церебральной недостаточностью инфузионная терапия в объеме расчетных показателей суточной потребности в жидкости ассоциируется с высокой вероятностью летального исхода, поэтому необходимо ориентироваться на возрастные показатели среднего артериального давления на фоне поддержания нулевого водного баланса.

Риск летального исхода существенно увеличивается при сочетании перегрузки жидкости с другими неблагоприятными факторами, к которым относятся особенности течения заболевания у конкретного пациента и особенности оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Спонсорская поддержка: отсутствует.

Литература

1. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребеников В.А., Диордиев А.В., Жиркова Ю.В., Кочкин В.С., Лазарев В.В., Лекманов А.У., Матинян Н.В., Пшениснов К.В., Степаненко С.М., Цыпин Л.Е., Щукин В.В., Хамин И.Г. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2018; 15 (2): 68-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84
2. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиол., реаниматол.* 2011; 3: 54-58.
3. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Расстройства баланса натрия и его коррекция у детей с тяжелой сочетанной травмой. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиол., реаниматол.* 2014; 4 (2): 64-71.
4. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионная терапия у детей. СПб.: Тактик-Студио; 2015: 162. ISBN 978-5-91644-087-4
5. Гордеев В.И. Практикум по инфузионной терапии при неотложных состояниях у детей. 2-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2014: 192. ISBN 978-5-91322-074-5
6. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-лёгочная реанимация у детей. Пособие для врачей. 3-е изд. СПб.: Санкт-Петербургский ГПМУ; 2018: 208.
7. Arikan A.A., Zappitelli M., Goldstein S.L., Naipaul A., Jefferson L.S., Loftis L.L. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012 13 (3): 253-258. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3. PMID: 21760565
8. Hassinger A.B., Wald E.L., Goodman D.M. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014 15 (2): 131-138. DOI: 10.1097/PCC.000000000000043. PMID: 24366508
9. Seguin J., Albright B., Vertullo L., Lai P., DANCEA A., Bernier P.L., Tchervenkov C.I., Calaritis C., Drullinsky D., Gottesman R., Zappitelli M. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit. Care Med.* 2014 42 (12): 2591-2599. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000517. PMID: 25072753
10. Sinitsky L., Walls D., Nadel S., Inwald D.P. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015 16 (3): 205-209. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318. PMID: 25581632
11. Русаков А.Б., Малаховский Д.Е. Классификация тяжести повреждений и посттравматических состояний. *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова.* 1980; 124 (3): 80-83. PMID: 6990593
12. Михельсон В.А., Гребеников В.А. Детская анестезиология и реаниматология. М.: Медицина; 2001: 480.
13. Holliday M.A., Segar W.E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957; 19 (5): 823-832. PMID: 13431307
14. Wallace W. Quantitative requirements of the infant and child for water and electrolyte under varying conditions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1953; 23 (11): 1133-1141. DOI: 10.1093/ajcp/23.11.1133. PMID: 13104348
15. Goldstein S.L., Currier H., Graf C.D., Cosio C.C., Brewer E.D., Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001; 107 (6): 1309-1312. DOI: 10.1542/peds.107.6.1309. PMID: 11389248
16. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Шмаков А.Н. Предикторы летального исхода у госпитализированных в экстренном порядке детей: результаты ретроспективного когортного исследования. *Вопросы соврем. педиатрии.* 2017; 16 (5): 424-430.
17. Raina R., Sethi S.K., Wadhvani N., Vemuganti M., Krishnappa V., Bansal S.B. Fluid overload in critically ill children. *Front Pediatr.* 2018; 6: 306. DOI: 10.3389/fped.2018.00306. PMID: 30420946
18. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K., Stenson E., Featherstone R., Majumdar S.R., Bagshaw S.M. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172 (3): 257-268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540. PMID: 29356810
19. Lombel R.M., Kommareddi M., Mottes T., Selewski D.T., Han Y.Y., Gipson D.S., Collins K.L., Heung M. Implications of different fluid overload definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 663-669. DOI: 10.1007/s00134-012-2503-6. PMID: 22327560
20. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (18): 1726-1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518
21. Benes J., Kirov M., Kuzkov V., Lainscak M., Molnar Z., Voga G., Monnet X. Fluid therapy: double-edged sword during critical care? *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 729075. DOI: 10.1155/2015/729075. PMID: 26798642
22. Кузьков В.В., Фот Е.В., Сметкин А.А., Лебединский К.М., Киров М.Ю. Волемический статус и фазовый подход к терапии критических состояний – новые возможности и перспективы. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (6): 65-70. PMID: 27025140
23. Malbrain M.L., Roberts D.J., Suqrue M., De Keulenaer B.L., Ivawry R., Pelosi P., Verbrugge F., Wise R., Mullens W. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 433-450. DOI: 10.5603/AIT.2014.0064. PMID: 25432560
24. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomised, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.* 2012; 256 (1): 18-24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72. PMID: 22580944

References

1. Aleksandrovich Yu.S., Vorontsova N.Yu., Grebenikov V.A., Diordiev A.V., Zhirkova Yu.V., Kochkin V.S., Lazarev V.V., Lekmanov A.U., Matinyan N.V., Pshenishnov K.V., Stepanenko S.M., Tsypin L.E., Shchukin V.V., Khamin I.G. Recommendations on infusion-transfusion therapy in children undergoing surgery. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2018; 15 (2): 68-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84. [In Russ.]
2. Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I., Pshenishnov K.V. Modern principles of infusion therapy in pediatric practice. *Rossiisky Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii.* 2011; 3: 54-58. [In Russ.]
3. Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Balance disorders of sodium and its correction in children with severe combined trauma. *Rossiisky Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii.* 2014; 4 (2): 64-71. [In Russ.]
4. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Infusion therapy in children. Sankt Peterburg: Taktik-Studio; 2015: 162. ISBN 978-5-91644-087-4. [In Russ.]
5. Gordeyev V.I. Workshop on infusion therapy in pediatric emergencies. 2-nd ed. Sankt Peterburg: ELBI-SPb.; 2014: 192. ISBN 978-5-91322-074-5. [In Russ.]
6. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Cardiopulmonary resuscitation in children. A manual for doctors. 3-rd ed. Sankt Peterburg: Sankt Peterburgskiy GPMU; 2018: 208. [In Russ.]
7. Arikan A.A., Zappitelli M., Goldstein S.L., Naipaul A., Jefferson L.S., Loftis L.L. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012 13 (3): 253-258. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3. PMID: 21760565
8. Hassinger A.B., Wald E.L., Goodman D.M. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014 15 (2): 131-138. DOI: 10.1097/PCC.000000000000043. PMID: 24366508
9. Seguin J., Albright B., Vertullo L., Lai P., DANCEA A., Bernier P.L., Tchervenkov C.I., Calaritis C., Drullinsky D., Gottesman R., Zappitelli M. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit. Care Med.* 2014 42 (12): 2591-2599. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000517. PMID: 25072753
10. Sinitsky L., Walls D., Nadel S., Inwald D.P. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015 16 (3): 205-209. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318. PMID: 25581632
11. Rusakov A.B., Malakhovskiy D.E. Classification of the severity of injuries and posttraumatic states. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I.Grekova.* 1980; 124 (3): 80-83. PMID: 6990593. [In Russ.]
12. Mikhelson V.A., Grebenikov V.A. Pediatric anaesthesiology and reanimatology. Moscow: Meditsina Publishers; 2001: 480. [In Russ.]
13. Holliday M.A., Segar W.E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957; 19 (5): 823-832. PMID: 13431307
14. Wallace W. Quantitative requirements of the infant and child for water and electrolyte under varying conditions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1953; 23 (11): 1133-1141. DOI: 10.1093/ajcp/23.11.1133. PMID: 13104348
15. Goldstein S.L., Currier H., Graf C.D., Cosio C.C., Brewer E.D., Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001; 107 (6): 1309-1312. DOI: 10.1542/peds.107.6.1309. PMID: 11389248
16. Prometnoi D.V., Aleksandrovich Yu.S., Shmakov A.N. Death predictors in children hospitalized in emergency: a retrospective cohort study. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2017; 16 (5): 424-430. [In Russ.]
17. Raina R., Sethi S.K., Wadhvani N., Vemuganti M., Krishnappa V., Bansal S.B. Fluid overload in critically ill children. *Front Pediatr.* 2018; 6: 306. DOI: 10.3389/fped.2018.00306. PMID: 30420946
18. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K., Stenson E., Featherstone R., Majumdar S.R., Bagshaw S.M. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172 (3): 257-268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540. PMID: 29356810
19. Lombel R.M., Kommareddi M., Mottes T., Selewski D.T., Han Y.Y., Gipson D.S., Collins K.L., Heung M. Implications of different fluid overload definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 663-669. DOI: 10.1007/s00134-012-2503-6. PMID: 22327560
20. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (18): 1726-1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518
21. Benes J., Kirov M., Kuzkov V., Lainscak M., Molnar Z., Voga G., Monnet X. Fluid therapy: double-edged sword during critical care? *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 729075. DOI: 10.1155/2015/729075. PMID: 26798642
22. Kuzkov V.V., Fot E.V., Smetkin A.A., Lebedinskiy K.M., Kirov M.Yu. Volemic status and the phasic approach to the treatment of critical states – new opportunities and prospects. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 65-70. PMID: 27025140. [In Russ.]
23. Malbrain M.L., Roberts D.J., Suqrue M., De Keulenaer B.L., Ivawry R., Pelosi P., Verbrugge F., Wise R., Mullens W. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 433-450. DOI: 10.5603/AIT.2014.0064. PMID: 25432560
24. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomised, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.* 2012; 256 (1): 18-24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72. PMID: 22580944

25. Sánchez M., Jiménez-Lendínez M., Cidoncha M., Asensio M.J., Herrero E., Collado A., Santacruz M. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients. *Anaesthesiol. Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1022-1029. PMID: 22165353
26. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Martin G., Huber W., Malbrain M.L. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann. Intensive Care*. 2012; 2 (Suppl 1): S15. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15. PMID: 22873416
27. Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., Walley K.R., Russell J.A. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med*. 2011; 39 (2): 259-265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15. PMID: 20975548
28. Maitland K., George E.C., Evans J.A., Kiguli S., Olupot-Olupot P., Akech S.O., Opoka R.O., Engoru C., Nyeko R., Mtove G., Reyburn H., Brent B., Nteziyaremye J., Mroya A., Prevatt N., Dambisya C.M., Semakula D., Ddungu A., Okuuny V., Wokulira R., Timbwa M., Oti B., Levin M., Crawley J., Babiker A.G., Gibb D.M.; FEAST trial group. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med*. 2013; 11: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-11-68. PMID: 23496872
29. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшениснгов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 62-67. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-2-62
30. Александрович Ю.С., Пшениснгов К.В. Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59-74. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74
31. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пшениснгов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2012; 75 (5): 39-43. PMID: 22834129
32. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационной терморегуляцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 3: 33-35. PMID: 17684988
33. Лазарев В.В., Хелимская И.А., Цыпин Л.Е., Михельсон В.А. Применение реамберина для ранней активизации после анестезии у детей. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2011; 74 (6): 10-13. PMID: 21870768
34. Александрович Ю.С., Пшениснгов К.В., Красносельский К.Ю., Юрьев О.В., Блинов С.А. Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62 (1): 28-32. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32
25. Sánchez M., Jiménez-Lendínez M., Cidoncha M., Asensio M.J., Herrero E., Collado A., Santacruz M. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients. *Anaesthesiol. Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1022-1029. PMID: 22165353
26. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Martin G., Huber W., Malbrain M.L. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann. Intensive Care*. 2012; 2 (Suppl 1): S15. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15. PMID: 22873416
27. Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., Walley K.R., Russell J.A. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med*. 2011; 39 (2): 259-265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15. PMID: 20975548
28. Maitland K., George E.C., Evans J.A., Kiguli S., Olupot-Olupot P., Akech S.O., Opoka R.O., Engoru C., Nyeko R., Mtove G., Reyburn H., Brent B., Nteziyaremye J., Mroya A., Prevatt N., Dambisya C.M., Semakula D., Ddungu A., Okuuny V., Wokulira R., Timbwa M., Oti B., Levin M., Crawley J., Babiker A.G., Gibb D.M.; FEAST trial group. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med*. 2013; 11: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-11-68. PMID: 23496872
29. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenisniov K.V., Nurmagambetova B.K. Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (2): 62-67. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-2-62. [In Russ., In Engl.]
30. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisniov K.V. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (3): 59-74. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. [In Russ., In Engl.]
31. Aleksandrovich Yu.S., Yuryev O.V., Pshenisniov K.V., Krasnoselsky K.Yu. Intraoperative correction of temperature homeostasis disturbances in children. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012; 75 (5): 39-43. PMID: 22834129. [In Russ.]
32. Krasnoselsky K.Yu., Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I., Losev N.A. Possibilities of controlling intraoperative thermoregulation. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 3: 33-35. PMID: 17684988. [In Russ.]
33. Lazarev V.V., Khelimsкая I.A., Tsypin L.E., Mikhelson V.A. Reamberin administration for early postnarcosis recovery in children. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2011; 74 (6): 10-13. PMID: 21870768. [In Russ.]
34. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisniov K.V., Krasnoselsky K.Yu., Yuryev O.V., Blinov S.A. Effect of solutions based on tricarboxylic acid cycle substrates on temperature rates in children during anesthesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2017; 62 (1): 28-32. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32. [In Russ.]

Поступила 18.05.18

Received 18.05.18

Уважаемые Авторы журнала «Общая реаниматология»!

Обращаем ваше внимание на обновление Правил для авторов.

Обновленные Правила для авторов в редакции 25 сентября 2018 г. содержат разъяснения по оформлению аффилиации авторов, рисунков и таблиц; дополнения в разделах «правовые и этические аспекты публикации рукописи», «отправка материалов для публикации», «структурные разделы статей и рекомендации по их описанию», «библиография».

Обновленные Правила для авторов размещены на сайте журнала: www.reanimatology.com