

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации  
по ведению и терапии новорожденных  
с нарушением обмена натрия

2016

Коллектив авторов:

*Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло*

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Методология.....	5
Введение .....	8
Гипонатриемия и гиперволемия.....	8
Критерии гипонатриемии.....	9
Клиника .....	11
Лечение .....	12
Гипернатриемия .....	16
Клиника .....	21
Терапия.....	22
Нарушения баланса натрия у новорожденных — практические аспекты .....	25
Начало дотации натрия при проведении инфузионной терапии у новорожденных детей.....	26
Гипонатриемия у новорожденных — клинические аспекты .....	27
Тактика при гипонатриемии.....	28
Гипернатриемия у новорожденных — клинические аспекты .....	30
Тактика при гипернатриемии.....	32
Список литературы.....	32

## **Список сокращений**

АД	—	артериальное давление
АДГ	—	антидиуретический гормон
ВГКН	—	врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВЖК	—	внутрижелудочковое кровоизлияние
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
НЭК	—	некротический энтероколит
ОНМТ	—	очень низкая масса тела
ОПН	—	острая почечная недостаточность
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ЦНС	—	центральная нервная система
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭНМТ	—	экстремально низкая масса тела

## Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 15–60 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1–2).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательности рекомендаций представлена в таблице 1.

*Таблица 1*

### Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств

1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ*, или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта
* РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	

### Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 2.

*Таблица 2*

#### **Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций**

A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

#### **Индикаторы доброкачественной практики Good Practice Points — GPPs):**

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ**

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

### **Методы валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

### **Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов из нескольких регионов РФ (гг. Москва, Санкт-Петербург, Ростов, Краснодар, Нальчик, Московская область, Ленинградская область, Ставрополь, Ярославль, Якутск, Хабаровск, Казань, Челябинск и др.) в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

### **Консультация и экспертная оценка**

Предварительные версии были размещены для обсуждения в сети Интернет для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Дополнения утверждены на заседании Профильной комиссии.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### **Основные рекомендации**

Силы рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики — good practice points (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

## Введение

В физиологических условиях натрий поступает в организм в виде поваренной соли. Необходимо подчеркнуть, что натрий является единственным катионом, потребление которого человеком значительно превосходит физиологическую потребность в нем. Заметим, что у детей по сравнению с взрослыми имеются особенности минерального обмена, в том числе и натрия. Основная из них заключается в том, что поступление в организм минеральных веществ и их выведение не уравновешены между собой. Так, у новорожденных, особенно у недоношенных, отмечается больший размах колебаний концентрации натрия, да и других электролитов в сыворотке крови [1]. Определенная стабилизация уровня натрия в сыворотке достигается у детей старше 3 лет.

## Гипонатриемия и гиперволемиа

Эти состояния делятся на две большие подгруппы [2, 3].

**С гиперволемией, но без отеков.** Данное состояние развивается при большом количестве нозологических форм, особенно у детей. Впервые в клинической практике указанная патология была описана в 1967 году F. C. Bartter и W. B. Schwartz и получила название неадекватной секреции АДГ [4].

При синдроме «неадекватной секреции антидиуретического гормона» секреция и выработка АДГ не зависят от обычных осмотических и неосмотических стимулов. Происходит максимальная реабсорбция свободной воды, а содержание натрия и осмолярность сыворотки становятся ниже нормы, тогда как осмолярность мочи — неадекватно высокой. Поскольку эффективный внутрисосудистый объем увеличен, начинают действовать механизмы, регулирующие этот объем. Ингибируется секреция альдостерона и подавляются факторы, управляющие изоосмотической реабсорбцией натрия в проксимальном канальце почки. Вследствие этих процессов развиваются натрийурез и полиурия. Тяжесть течения этого синдрома может усугубляться приемом внутрь или внутривенным введением натрия хлорида. Поскольку в этой ситуации общее количество воды организма больного еще больше увеличивается, доставка натрия из проксимального канальца в разводящий сегмент нефрона возрастает. Соответственно, образуется, а следовательно, и реабсорбируется больше свободной воды. Возникает внутриклеточный отек, усугубляющий последствия введения дополнительного количества натрия.

Таким образом, это еще одно состояние наряду с «синдромом больной клетки», при котором даже имеющуюся гипонатриемию не рекомендуется корректировать введением растворов натрия.

**Классификация** причин неадекватной секреции антидиуретического гормона (Беркет Д., 1987 [5], с изменениями).

### I. Опухоли, способные продуцировать АДГ:

- а) крупноклеточная и овсяноклеточная карциномы легких;
- б) аденокарцинома поджелудочной железы;
- в) аденокарцинома двенадцатиперстной кишки;
- г) аденокарцинома вилочковой железы;
- д) хронический миелолейкоз;
- е) болезнь Ходжкина;
- ж) карцинома мочевого пузыря.

### II. Неадекватное увеличение эндогенной выработки АДГ:

- а) Патология дыхательной системы.
  1. Инфекция:
    - пневмония;
    - абсцесс с кавитацией;
    - туберкулез;
    - аспергиллез.
  2. Респираторный дистресс-синдром новорожденных.
  3. Муковисцидоз.
  4. Дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях.
- б) Патология ЦНС.
  1. Инфекции:
    - менингит (вирусный, бактериальный, туберкулезный);
    - энцефалит;
    - синдром Гийена–Барре.



2. Опухоли:
  - аденома гипофиза;
  - глиобластома;
  - метастазирование в область гипоталамуса.
3. Дегенеративные заболевания:
  - церебральная атрофия;
  - мозжечковая атрофия;
  - миелинолиз в области варолиевого моста.
4. Травмы:
  - субдуральные гематомы;
  - субарахноидальные кровоизлияния;
  - тромбоз сосудов головного мозга;
  - окклюзия венозно-желудочкового шунта.
5. Метаболические:
  - острая перемежающаяся порфирия.
6. Смешанные:
  - тяжелая интранатальная (сочетанная) гипоксия новорожденных;
  - сепсис.
7. Идиопатические.

Анализируя эту классификацию, можно отметить, что практически любое заболевание, в той или иной степени поражающее нервную систему, приводит к «синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона». Необходимо учитывать, что многие препараты, применяемые в педиатрии, могут приводить к ухудшению экскреции свободной воды, вызывая гипонатриемию и гипергидратацию. При этом возможны три патогенетических механизма:

1. Некоторые лекарственные препараты, например наркотические анальгетики или барбитураты, вызывают неадекватное высвобождение АДГ. Таким же эффектом обладает никотин.
2. Все нестероидные противовоспалительные средства, способны увеличивать активность АДГ за счет повышения скорости активации аденилатциклазы. Считают, что они блокируют антагонистический эффект простагландинов.
3. Препараты, являющиеся аналогами АДГ, также способны приводить к развитию гипонатриемии. Например, вводимый для стимуляции родов окситоцин может вызвать глубокую гипонатриемию, особенно если в клинике отсутствует адекватный контроль водного баланса.

Второе сочетание — **гипонатриемия с гипергидратацией и клиническими проявлениями (отеки)**. Установлено, что в развитии указанного состояния задействованы несколько физиологических механизмов [6, 7]. Хотя все изменения, выявленные у данной категории больных, по нашему мнению, можно рассматривать как приспособительную реакцию, направленную на коррекцию сниженного эффективного ОЦК.

Если сердечный выброс снижен, например при кардиогенном шоке, то задействуются почечные механизмы, нарушающие образование свободной воды и приводящие к гипонатриемии. Среди них выявлены: снижение почечного кровотока по сравнению со скоростью клубочковой фильтрации с последующим увеличением фильтрации, что приводит к повышению реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце.

Как известно, поддержание нормального объема внеклеточной жидкости необходимо для сохранения как микро-, так и макроциркуляции. Значительное увеличение объема внеклеточной жидкости вызывает ее накопление, что клинически проявляется как отек. С другой стороны, значительное уменьшение «эффективного объема крови» приводит в конечном итоге к развитию шока за счет снижения венозного оттока и сердечного выброса, вазоконстрикции многих сосудов и недостаточности микроциркуляции, т.е. развитию или прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности. Если же на фоне низкого сердечного выброса будет происходить повышенная реабсорбция воды, то это будет усиливать сердечную недостаточность.

## ***Критерии гипонатриемии***

В физиологических условиях концентрация натрия в сыворотке крови колеблется от 136 до 145 ммоль/л (мэкв/л). Соответственно гипонатриемией считают снижение концентрации натрия в сыворотке крови ниже 135 ммоль/л (мэкв/л). Поскольку клинические симптомы гипонатриемии развиваются редко до тех пор, пока концентрация не снизится менее 130 ммоль/л, то в клинической практике чаще всего именно эту величину (130 ммоль/л) и

определяют как диагностический критерий этого состояния. Заметим, что 1 мэкв Na = 23 мг, 1 г Na = 43,5 мэкв, в 1 г поваренной соли (NaCl) содержится 18 мэкв Na<sup>+</sup>.

Частота гипонатриемий не установлена, хотя считают, что в практике интенсивной терапии она встречается очень часто.

Как мы уже указывали, у новорожденных потребность в натрии составляет 1–2 ммоль/кг/сутки, у незрелых и/или недоношенных детей она гораздо выше 3–5 ммоль/кг/сутки. Связано это с рядом причин:

- а) в первые-вторые сутки жизни недоношенные интенсивно теряют натрий;
- б) у недоношенных детей отмечается транзиторный псевдогипоальдостеронизм, т. е. снижена реакция канальцев почек на альдостерон;
- в) у недоношенных новорожденных чаще отмечается выброс АДГ, т. е. имеется так называемый «синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона».

### **Классификация**

#### **I. Гипонатриемия, не сопровождающаяся снижением осмолярности плазмы:**

- а) Уменьшение водной фазы плазмы:
  - 1) гиперлипидемия;
  - 2) острый панкреатит;
  - 3) диабетический кетоацидоз;
  - 4) гиперпротеинемия;
  - 5) множественная миелома;
  - 6) макроглобулинемия.
- б) Увеличение содержания во внеклеточной жидкости других осмотически активных веществ, кроме натрия:
  - 1) гипергликемия;
  - 2) лечение маннитом;
  - 3) применение диатризоата натрия;
  - 4) использование сорбита (перитонеальный диализ);
  - 5) изониазид;
  - 6) гипонатриемия, сопровождающаяся уменьшением осмолярности плазмы.
- в) Гипонатриемия со снижением объема внеклеточной жидкости:
  - 1) потери через ЖКТ;
  - 2) рвота;
  - 3) билиарный дренаж;
  - 4) диарея;
  - 5) избыточное потоотделение с возмещением только свободной воды;
  - 6) ренальные потери;
  - 7) лечение диуретиками;
  - 8) болезни почек и мочевыводящих путей:
    - «сольтеряющая» нефропатия;
    - пиелонефрит;
    - обструктивная уропатия;
    - сольтеряющая форма аденогенитального синдрома;
    - интерстициальная нефропатия на фоне серповидно-клеточной анемии.
  - 9) болезнь Аддисона
- г) Гипонатриемия при нормальном объеме внеклеточной жидкости:
  - 1) установление нового уровня «настройки» осморегуляции;
  - 2) неадекватное возмещение натрия;
  - 3) болезнь Аддисона;
  - 4) хронические заболевания почек;
  - 5) лечение диуретиками;
  - 6) хроническая гипокалиемия.
- д) Гипонатриемия при увеличении объема внеклеточной жидкости:
  - 1) абсолютный дефицит натрия и абсолютный избыток воды;
  - 2) неадекватная секреция АДГ;
  - 3) медикаментозная терапия;
  - 4) повышенное потребление свободной воды;
  - 5) ятрогенное.
- е) Абсолютный избыток натрия и воды (состояния формирования отеков):
  - 1) застойная сердечная недостаточность;

- 2) тяжелая патология печени;
- 3) нефротический синдром.

В неонатальной практике используются также еще две классификации гипонатриемических состояний. Так, согласно одной выделяют «раннюю» (первая неделя жизни) и «позднюю» формы (развивается на второй неделе жизни). Причиной ранней гипонатриемии почти всегда служит введение неадекватно большого, превышающего экскреторные возможности почек и уровень неощутимых потерь объема жидкости, как правило, при проведении инфузионной терапии и/или парентерального питания [8]. Причинами поздней гипонатриемии, как правило, служат недостаточное поступление натрия или его потери вследствие нарушений функций почек у недоношенных, тубулярные дисфункции, осмодиурез (при проведении терапии концентрированными растворами глюкозы), применение диуретиков.

Н. П. Шабалов (2009) приводит классификацию Ч. Симмонс и Дж. Джоуз (1985) (табл. 1), разделяющих неонатальные гипонатриемии по этиологическому признаку, что, на наш взгляд, имеет определенную ценность не только при трактовке больных, но и для проведения дифференцированной терапии [9].

Таблица 1

**Неонатальные гипонатриемии** (Симмонс Ч., Джоуз Дж., 1985, с дополнениями, цит. по [9])

Клинический диагноз	Этиология	Терапия
Объем внеклеточного пространства (жидкости) избыточен	Застойная сердечная недостаточность. Нейромышечная блокада (панкуроний и др.). Сепсис	Ограничение воды
Объем внеклеточного пространства (жидкости) нормальный	Синдром неадекватной повышенной секреции антидиуретического гормона. Избыток введения окситоцина матери в родах. Избыточное внутривенное вливание жидкости	Ограничение воды
Объем внеклеточного пространства (жидкости) снижен	Терапия диуретиками (в том числе матери в родах). Врожденная гиперплазия коры надпочечников с гипоальдостеронизмом и острая недостаточность надпочечников (кровозлияния). Незрелость почек. Почечный тубулярный ацидоз. Рвота, диарея, т. е. желудочно-кишечные потери. Некротический энтероколит, обширные дефекты кожных покровов (потери в третье пространство)	Повышенное поступление натрия
Ложная гипонатриемия. Гипертоническая гипонатриемия	Гиперлипидемия. Избыточная терапия осмотическими диуретиками. Гипергликемия	Терапия основного заболевания

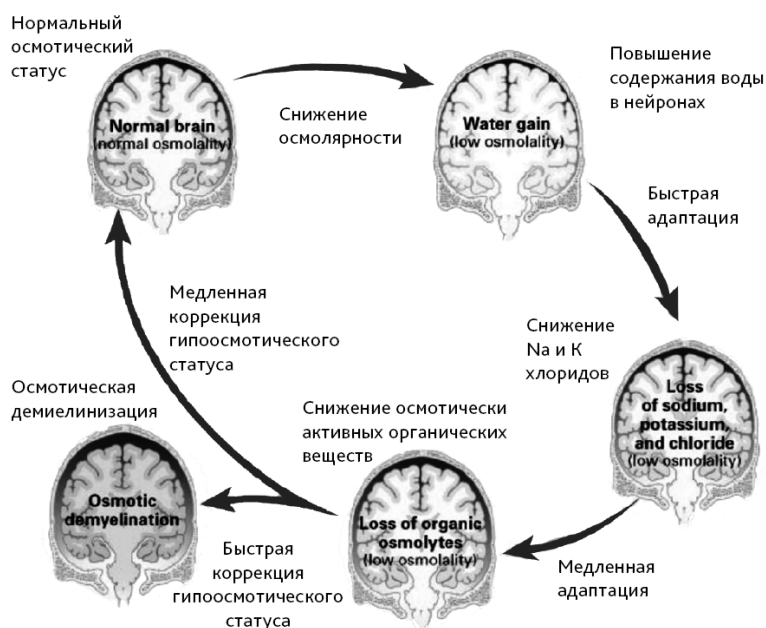
## Клиника

По нашему глубокому убеждению, при возникновении той или иной патологии врач должен помнить о факторах риска развития того или иного состояния (заболевания), поскольку это позволяет «идти чуть-чуть впереди болезни». Факторы риска развития гипонатриемии перечислены нами выше.

У больных с постепенным развитием гипонатриемии ее симптомы могут быть очень незначительными или вообще отсутствовать, поэтому развитие клинической симптоматики зависит чаще не от степени, а от скорости наступления гипонатриемии. Особенно это касается детей. Большинство исследователей обращают внимание, что клинические проявления гипонатриемии у детей проявляются при более высокой концентрации сывороточного натрия, чем у взрослых [10–14].

Установлено [14, 15], что если концентрация натрия в сыворотке крови падает ниже 120 ммоль/л менее чем за 12-часовой период, то симптомы гипонатриемии могут прогрессировать от анорексии, угнетения ЦНС, мышечной гипотонии до судорог, комы, смерти. Эти симптомы связаны с развитием отека мозга и являются следствием гипоосмолярности плазмы крови при нормальной осмолярности тканей ЦНС, что создает градиент для перемещения воды внутрь клеток. Таким образом, при быстрой и/или глубокой гипонатриемии характерна симптоматика, прежде всего, со стороны ЦНС: мышечная гипотония, тонико-клонические судороги, кома.

У более старших детей и взрослых могут отмечаться психозы, парезы, параличи. Клинические проявления становятся очень хорошо понятны, если взглянуть на рисунок 1.



**Рис. 1. Эффект гипонатриемии на ткани ЦНС [16]**

В течение нескольких минут после снижения осмолярности вода по градиенту концентрации поступает в нейроны. Частичное восстановление объема мозга происходит за несколько часов за счет потери клеткой электролитов (быстрая адаптация). Нормализация объема мозга происходит в течение нескольких дней за счет потери органических осмоактивных веществ нейронами (медленная адаптация). Низкая осмолярность в нейронах наблюдается несмотря на нормализацию объема мозга. Быстрая коррекция натриемии в этой ситуации может привести к нарастанию отека мозга и необратимому его повреждению

Хотелось бы обратить внимание, что развитие тяжелой неврологической симптоматики и смерти от гипонатриемии является отнюдь не редкостью. М. L. Moritz и J. C. Ayus (2003) сообщают более чем о 50 детях (по анализу литературных данных), погибших от гипонатриемии или имеющих тяжелые неврологические последствия после развития данного состояния [17].

При постепенном развитии гипонатриемии у больных отмечаются признаки обезвоживания (снижение массы тела и тургора тканей, тахикардия, олигоанурия и т. д.) и раздражения ЦНС (беспокойство, повышенная возбудимость, тремор и т. д.). При интерпретации клинической картины необходимо учитывать, что при хронической и/или нетяжелой гипонатриемии нет тесной корреляции симптомов с концентрацией натрия в сыворотке крови.

Некоторые часто встречающиеся факторы в клинической практике порождают риск развития гипонатриемической энцефалопатии. Например, гипоксемия любого генеза.

## Лечение

Существует достаточно большое количество формул, по которым вычисляют необходимую дозу натрия, нужного больному. Анализируя эти формулы, мы остановились на приводимых Н. Розенблюмом (1997) [18], потому что в них каждый показатель имеет четкий и понятный физиологический смысл. Согласно ей, дефицит натрия вычисляют, используя концентрацию натрия в плазме крови у больного и нормальную (обычно 135 мэкв/л). При этом учитывают общую воду организма, то есть объем, в котором распределен натрий, и дефицит воды у больного:

$$\text{Дефицит натрия} = \text{ОВОН} \times (135 - [\text{Na}^+]) + \text{ОВОД} \times [\text{Na}^+],$$

где ОВОН — нормальная общая вода организма (она вычисляется по формуле: 0,6 (у детей независимо от возраста) × нормальный вес); ОВОД — дефицит воды (обычно при отсутствии методов, измеряющих ОЦК, определяют по снижению веса); 135 — нормальное содержание натрия в организме (мэкв);  $[\text{Na}^+]$  — фактическое содержание натрия в организме (мэкв).

Единственным недостатком этой формулы, на наш взгляд, является то, что в клинической практике часто сложно определить дефицит воды и делается это, как правило, приблизительно.

Поэтому в клинической практике часто используют более простую формулу:

$$\text{Дефицит натрия} = Y \times (130 - \text{натрий сыворотки больного}),$$

где  $Y$  — коэффициент внеклеточной жидкости, который равен у недоношенных менее 32 НГ — 0,6; у доношенных — 0,5; у детей различного возраста — 0,4–0,3; у взрослых — 0,2.

По нашему мнению, врач, используя эти формулы, должен понимать, что вычисляя дефицит натрия, исходят из аксиомы, что натрий — единственный катион, использующийся для регидратации, потому что при данном виде терапии стараются восполнить и сохранить внеклеточную, а не внутриклеточную жидкость. Хотя, конечно, большое значение имеет и содержание калия, но хорошо известно, что истинный дефицит калия определить невозможно, поскольку уровень калия в сыворотке только косвенно отражает содержание этого иона внутриклеточно. В большинстве клинических ситуаций исходят из того, что потери калия пропорциональны потерям натрия. Поэтому если регидратация проводится растворами, содержащими натрий и калий, необходимо учитывать, что с помощью вышеприведенных формул рассчитывают не дефицит натрия, а общий дефицит катионов.

Еще раз подчеркнем, что эти опасности, да и не только они, особенно касаются новорожденных детей, ибо их почки не в состоянии экскретировать избыток солей. Установлено [19], что при нагрузке хлоридом натрия почка новорожденного продолжает интенсивно реабсорбировать натрий, в то время как у взрослого происходит угнетение его всасывания. Поэтому доктор при коррекции гипонатриемии и выборе тактики лечения должен ответить на ряд вопросов:

- Есть ли у больного клинические проявления гипонатриемии или она протекает бессимптомно? При бессимптомной гипонатриемии дефицит натрия возмещают постепенно.
- Сколько натрия и какой объем жидкости получает пациент?
- Какова осмолярность сыворотки больного?
- Есть ли дополнительные потери воды и электролитов?
- Имеются ли у больного клинические и лабораторные признаки дегидратации и ее тип?
- Имеются ли гипергликемия или «осмотический промежуток»?
- Какое количество мочи выделяет ребенок, ее электролитный состав и осмолярность?
- Получает ли больной препараты, способствующие выделению натрия через почки?

Заметим, что, по нашим наблюдениям, в большинстве случаев врач редко отвечает сам для себя на эти вопросы, хотя это имеет решающее значение для больного, поскольку терапия гипонатриемии должна проводиться согласно ее этиологии.

На рисунке 2 представлен диагностический и терапевтический подход к гипонатриемии, предложенный J. Wierkert в 1987 году [20]. В таблице 2 приведено содержание натрия в различных растворах, применяемых для инфузионной терапии в клинической практике.

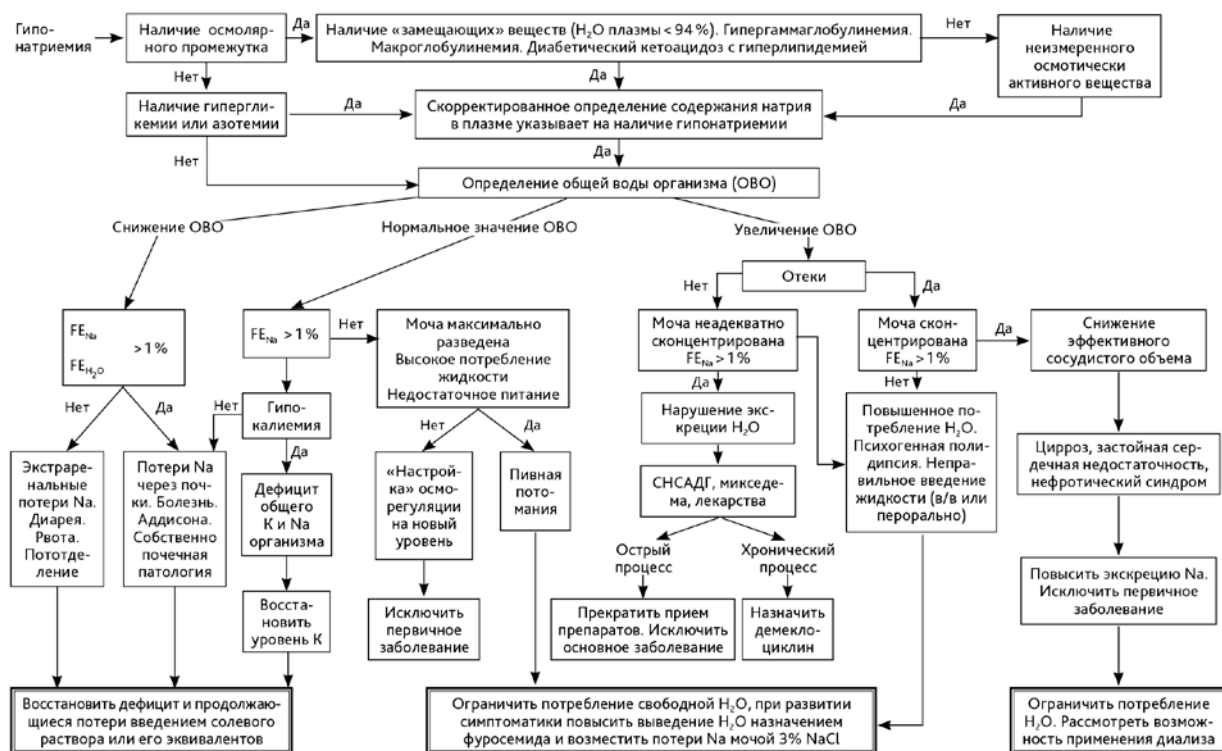


Рис. 2. Диагностические и терапевтические подходы к гипонатриемии [20]

## Содержание натрия в растворах [16]

Название раствора	Содержание натрия (ммоль/л)	% растворения в экстрацеллюлярной жидкости
10%-й хлорид натрия	1710	100
5%-й хлорид натрия	855	100
3%-й хлорид натрия	513	100
0,9%-й хлорид натрия	154	100
Раствор Рингера	130	97
0,45%-й хлорид натрия	77	73
0,2%-й хлорид натрия	34	55
5%-й раствор декстрозы	0	40

При бессимптомной гипонатриемии дефицит натрия возмещают постепенно, исходя из нижеприведенной формулы. При этом половину дозы натрия вводят в первые 8 часов, а остальную половину — в течение последующих 16 часов. Ниже мы приводим расчет для ребенка с массой тела 3 кг с умеренной дегидратацией (потеря веса 10 %) и уровнем натрия плазмы 130 мэкв/л.

- 1) Дефицит воды =  $0,01 \times 3 = 0,03$  л = 30 мл.
- 2) Общая потребность в воде =  $100 \text{ мл/кг} \times 3 \text{ кг} = 300$  мл.

Таким образом, общая потребность в воде с учетом дегидратации составляет 330 мл.

Подчеркивают, что дефицит ионов натрия можно подсчитать двумя путями: с учетом изотонических и дополнительных потерь натрия (более точно) и на основе расчета общего содержания натрия в организме (менее точно) [13]. Произведем расчет обоими путями:

Na (изотонические потери воды) =  $(\text{ОВОн} \times \text{ОВОф}) \times (\text{Na фактический}) = 0,3 \times 0,6 \times (0,3 \times 0,6 \times 1) \times 130 = 4,2$  мэкв

Na (дополнительные потери натрия) =  $\text{ОВОн} \times (\text{Nан}) \times (\text{Наф}) = 0,3 \times 0,6 \times (135 - 130) = 0,9$  мэкв

Напомним, что:

ОВОн — общая вода организма в норме;

ОВОф — фактическая общая вода организма;

Nан — минимальная концентрация плазменного натрия в норме;

Наф — фактическая концентрация плазменного натрия у больного.

Таким образом, дефицит натрия у данного больного составляет 190 мэкв.

- 3) При коррекции натрия, кроме его дефицита, для расчета инфузионной терапии необходимо учитывать, по крайней мере, минимальную суточную физиологическую потребность в натрии и воде у больного. У данного больного, как мы уже рассчитали, потребность в воде составляет 330 мл, а в натрии — 1 ммоль/кг, соответственно 3 ммоль (мэкв) в сутки. Таким образом, общая потребность в натрии с учетом дефицита и физиологической потребности будет составлять 7,2 ммоль (мэкв), то есть в 0,1 мл воды необходимо ввести 0,2 ммоль (мэкв). Другими словами, в каждые 100 мл инфузируемого раствора необходимо добавить 1,0 мл 10%-го натрия хлорида, или 2,0 мл 5 % раствора натрия хлорида, или 3,5 мл 3%-го раствора натрия хлорида (табл. 2).

Если рассчитывается дефицит натрия по формуле, исходящей из расчета общего содержания натрия в организме, то получаем:  $\text{Na деф.} = [(0,3 \times 0,6) \times 135] - (0,1 \times 130) = 11,3$  ммоль (мэкв). Следовательно, за сутки больной должен получить порядка 6,5 мл 10%-го раствора натрия хлорида. Как правило, в такой ситуации максимально допустимое увеличение концентрации натрия в сыворотке крови составляет не более 1 ммоль/л/час. **Более значительное увеличение концентрации может привести к гипернатриемии и развитию отека головного мозга.**

Рассмотрим другую ситуацию, а именно: у больного имеется гипонатриемия с клиническими проявлениями. Еще раз заметим, что корреляции, как и при других метаболических нарушениях, между уровнем натрия и выраженностью клинической симптоматики, как правило, нет. Гораздо важнее как

быстро возникла гипонатриемия. Поэтому симптомы гипонатриемии могут возникнуть даже при уровне натрия в плазме крови 130 мэкв/л, если его снижение произошло достаточно быстро. При такой ситуации рекомендуют независимо от причины (недостаток натрия или избыток воды) быстрое устранение симптомов гипонатриемии и, соответственно, быстрое повышение уровня натрия [21]. Как правило, вводят гипертонический раствор (3%-й) NaCl, то есть содержащий 513 мэкв/л натрия со скоростью 5 мэкв/кг/час. Рассмотрим подобный расчет на клиническом примере.

Ребенок с массой тела 3 кг с быстро развившейся гипонатриемией (концентрация натрия в плазме крови — 120 мэкв/л). У больного — нормоволемия. В клинической картине коллапс, нарушения сознания.

а) Общий дефицит натрия составляет  $3 \times 0,4 \times (135 - 120) = 18$  ммоль.

б) Для того чтобы быстро повысить уровень натрия в крови на 5 ммоль/л, необходимо ввести  $5 \times 0,4 \times 3 = 6$  мэкв натрия.

При этом доза 3%-го NaCl =  $6 \text{ мэкв} / 0,513 \text{ мэкв/мл} = 11,7$  мл;

доза 5%-го NaCl =  $6 \text{ мэкв} / 0,856 \text{ мэкв/мл} = 7,0$  мл;

доза 10%-го NaCl =  $6 \text{ мэкв} / 1,72 \text{ мэкв/мл} = 3,5$  мл.

Как мы уже отмечали, большинство случаев клинически значимой гипонатриемии связано с патологическими потерями (рвотой, диарей, свищами и т. д.) и их необходимо учитывать. Обращаем внимание, что потери электролитов, как правило, можно измерить. Содержание электролитов в биологических жидкостях представлено в таблице 3. Известно, что концентрация натрия в желудочном соке сильно зависит от pH [22]. Например, при pH более 2 (концентрация  $\text{H}^+ = 10$  мэкв) она достигает 100 мэкв/л и более. Считают [13, 21], что при значительных потерях желудочного содержимого для возмещения дефицита электролитов обязательно определение их содержания в рвотных массах и/или диарейной жидкости.

Таблица 3

#### Электролитный состав биологических жидкостей [18]

Жидкость	Na <sup>+</sup> (мэкв/кг)	K <sup>+</sup> (мэкв/кг)	Cl <sup>-</sup> (мэкв/кг)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (мэкв/кг)	pH	Осмолярность (мосм/л)
Желудочный сок	50	10–15	150	0	1	300
Секрет поджелудочной железы	140	5	50–100	100	9	300
Желчь	130	5	100	40	8	300
Илеостомическая /жидкость	130	15–20	120	25–30	8	–
Диарейная жидкость	50	35	40	50	> 7	–
Пот	50	5	55	0	–	–
Кровь	140	4–5	100	25	7,4	285–295
Моча	0–100 <sup>#</sup>	20–100 <sup>#</sup>	70–100 <sup>#</sup>	0	4,5–8,5	50–1400
<sup>#</sup> — значительно варьирует						

Общепринятым является положение, на которое мы уже обращали внимание — дегидратацию классифицируют на основании потерь воды и электролитов (чаще всего натрия). Напомним, что выделяют изотоническую (изонатриемическую), гипотоническую (гипонатриемическую) и гипертоническую (гипернатриемическую) дегидратацию. Для гипотонической дегидратации (уровень натрия менее 125 ммоль/л) характерны снижение объема внеклеточной и относительный избыток внутриклеточной жидкости, быстрое развитие гемодинамических нарушений. При изотонической дегидратации (уровень натрия = 130–150 ммоль/л) потери воды пропорциональны потерям электролитов. Для гипертонической дегидратации (уровень натрия более 150 ммоль/л) характерно снижение объема внутриклеточной жидкости. Объем внутрисосудистой жидкости относительно стабилен, поэтому нарушения гемодинамики развиваются не всегда. Дефицит воды и электролитов в зависимости от типа дегидратации представлен в таблице 4.

Таблица 4

#### Дефицит воды и электролитов при умеренной дегидратации [26]

Тип дегидратации	Уровень натрия (мэкв/л)	Дефицит			
		воды (мл/кг)	Na <sup>+</sup> (мэкв/кг)	K <sup>+</sup> (мэкв/кг)	Cl <sup>-</sup> + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (мэкв/кг)
Изотонический	130–145	100–150	7–11	7–11	14–22
Гипотонический	< 125	40–80	10–14	10–14	20–28
Гипертонический	> 150	120–170	2–5	2–5	4–10

В заключение считаем необходимым остановиться еще на одном вопросе: скорость коррекции гипонатриемии. К сожалению, он не такой простой, как это может показаться. Сложность этого вопроса связана с тем, что слишком быстрая коррекция тяжелой гипонатриемии может вызвать демиелинизацию, а медленная — отек мозга со всеми вытекающими отсюда последствиями [23–25]. Считают, что быстроразвившаяся гипонатриемия (менее чем за 48 часов) должна быть скорректирована быстро (до достижения концентрации сывороточного натрия около 130 ммоль/л). Наоборот, при развитии тяжелой гипонатриемии более чем за 48 часов рекомендуется корректировать натрий таким образом, чтобы сывороточная его концентрация не увеличивалась более чем на 0,5 ммоль/л. Еще раз обратим внимание, что при лечении должен проводиться мониторинг содержания натрия в плазме и моче, контролироваться их осмолярность [27].

Позволим себе закончить данный подраздел цитатой, взятой из работы известных исследователей водно-солевого обмена N. Lane, K. Allen (1999): «Ятрогенная гипонатриемия является непростительной. Доктор обязан понимать риск для больного, связанный с ее неправильной интерпретацией и коррекцией» [28].

## Гипернатриемия

Гипернатриемией считают [9, 29–32] состояние, при котором уровень натрия в сыворотке или плазме крови превышает 150 ммоль/л. По мнению некоторых авторов [33, 34], гипернатриемия всегда сопровождается гипертонической гиперосмолярностью и приводит к дегидратации клеток, по крайней мере кратковременной. Причины развития положительного баланса натрия представлены в таблице 5.

Таблица 5

### Причины развития положительного баланса натрия

Пропорционально распределенный натрий во внутрисосудистом и интерстициальном пространствах	
1	Острый нефритический синдром
2	Олигурическая стадия острой почечной недостаточности
3	Ятрогенная нагрузка при почечной патологии (обструктивной уропатии, тубулярном некрозе)
4	Трансдермальные потери воды у новорожденных детей (фототерапия, нахождение под источником лучистого тепла и т. д.)
Нахождение натрия преимущественно в интерстициальном пространстве	
1	Хроническая сердечная недостаточность
2	Нефротический синдром
3	Цирроз печени
4	Состояния, сопровождающиеся дефицитом белка и отеками
5	Лимфостаз
6	Гормональные отеки (например, вызванные эстрогенами, альдостероном)
7	Шок
8	Идиопатические отеки



Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию положительного баланса натрия, различаются. Так, при острой почечной недостаточности в олигурической стадии, нефритическом синдроме, терминальной стадии почечной недостаточности положительный баланс натрия связан со снижением скорости клубочковой фильтрации в почке.

Несколько другой механизм имеют все виды уменьшения циркулирующего объема крови (абсолютная или относительная гиповолемия). При сердечной недостаточности это падение сердечного выброса, при гипопроотеинемических состояниях (нарушения питания, нефротический синдром и т. д.) — уменьшение объема плазмы крови, при циррозе печени — из-за образования внутриспеченочных и системных артериовенозных шунтов и гипопроотеинемии. Нарушения гемодинамики приводят, с одной стороны, к уменьшению количества профильтрованного натрия из-за снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а с другой — к увеличению реабсорбции натрия. Например, доказано [35, 36], что при хронической сердечной недостаточности скорость реабсорбции натрия повышается во всех сегментах нефрона: проксимальном канальце, петле Генле и дистальном нефроне. Интересно, что при этом воздействия на проксимальный каналец и петлю Генле (увеличение реабсорбции натрия) опосредуются не через скорость клубочковой фильтрации и альдостерон, а через действие физических факторов: увеличение фильтрационной фракции приводит к увеличению перитубулярного давления плазмы. Напротив, увеличение реабсорбции в дистальном нефроне связывают с повышенным уровнем альдостерона [37–39].

Кроме того, большое влияние на реабсорбцию натрия оказывает повышение центрального венозного давления, вызывающего активацию барорецепторов низкого давления (локализованных в предсердии и крупных венах), стимулирующих секрецию альдостерона.

Задержка натрия приводит к задержке воды в организме. Связано это с повышенной секрецией АДГ. Значительную роль в повышении секреции АДГ играют барорецепторы низкого давления (в предсердии и крупных венах) и барорецепторы высокого давления (сонная артерия). Как известно, чувство жажды тоже стимулируется этими же механизмами [66]. Снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации сопровождается увеличением фильтрационной фракции и приводит к значительной реабсорбции воды в проксимальном канальце и уменьшению поступления в дистальные сегменты нефрона.

Классификация причин гипернатриемии представлена в таблице 6.

Таблица 6

**Этиологическая классификация гипернатриемии ([40–42] с изм. и доп.)**

Гипернатриемия вследствие потерь воды	Неадекватное потребление воды	Нарушения сознания	Больные после хирургических вмешательств		
			Больные в коме		
		Адипсия (измененный механизм жажды)	Повреждение гипоталамуса	Гранулема	
				Опухоли	Опухоль зародышевой ткани
			Менингиома		
			Метастатическая карцинома		
			Опухоль эпифиза		
		Краниофарингиома			
		Повреждения ЦНС	После облучения		
			Лейкоз		
Инфекции (менингит, энцефалит)					
Судороги					
Туберкулез					
Саркоидоз					
Посттравматические					
Алкоголизм					

				Синдром Уилльяма–Барре
				Идиопатическое
	Увеличение потери свободной воды	Неощутимые потери	Через кожу	Повышение температуры окружающей среды
				Физическая нагрузка
				Ожоги
				Генерализованные кожные высыпания
			Потери через ЖКТ	Рвота
				Дренажи
				Диарея
				Зондовое питание
				Клизмы
				Перитонеальный диализ
			Потери через почки	Повышенная экскреция (облигатные потери воды)
				Повышенная экскреция свободной воды
				Недостаточность вазопрессина (вазопрессин-зависимый несахарный диабет)
				Воздействие лекарственных препаратов (препараты лития, амфотерицин В, фоскарнет, антагонисты вазопрессинового рецептора и т.д.)
				Почечный дефект (вазопрессин-независимый несахарный диабет)
Гипернатриемия вследствие избытка натрия	«Настройка» осморегуляции на новый уровень (эссенциальная гипернатриемия)			
	Эндокринные нарушения		Болезнь Кушинга	
			Первичный альдостеронизм	
	Увеличение потребления натрия	Повышенное поступление	<i>Per os</i>	Гипертонические рвотные средства
				Неправильное приготовление препаратов
				Прием солевых таблеток
		Парентерально	Введение гидрокарбоната натрия	
Наиболее часто, по мнению большинства авторов [40–42], встречаются виды гипернатриемий, связанных с потерей воды.				

Кратко рассмотрим основные этиологические причины гипернатриемии и их последствия. Первая общая причина — гипернатриемия вследствие дефицита воды, а среди них достаточно важная и часто встречающаяся — неадекватное потребление воды. Известно, что в норме облигатные потери жидкости (потери воды через легкие, кожу, почки, выводящие осмотическую нагрузку с максимально концентрированной мочой) составляют у детей старшего возраста и взрослых приблизительно 1000 мл/сут (у доношенных здоровых новорожденных от 50–60 мл/кг в первые сутки жизни до 100–120 мл/кг к концу раннего неонатального периода, у недоношенных — выше) [43]. При этом потери натрия могут быть значительно меньше. Таким образом, если потребление воды незначительно, а потери как натрия, так и воды продолжаются, то развивается гипернатриемия. Как правило, это состояние развивается у больных, ограниченных в потреблении жидкости (энтерально или парентерально) или находящихся в

состоянии адипсии (недостаточной стимуляции жажды). Последнее состояние у новорожденных описано при поражении ЦНС различного генеза.

Увеличение неощутимых потерь свободной воды может происходить через кожу, ЖКТ, почки. Все эти состояния достаточно часто встречаются в клинической практике.

Через кожу происходит большое увеличение неощутимых потерь воды при лихорадке или повышении температуры окружающего воздуха. В таблице 7 указаны величины неощутимых потерь воды у новорожденных при некоторых методах терапии. Неощутимые потери воды увеличиваются и при повреждении кожи. Например, высокие потери наблюдаются у детей с диссеминированным эксфолиативным дерматитом. Еще более значительные потери наблюдаются при ожогах. При всех ситуациях, связанных с повреждением кожи, повышение неощутимых потерь воды увеличивается еще больше при использовании кремов и мазей, как правило, являющихся гиперосмотическими и «вытягивающих» воду через поврежденную кожу. Особое место в этиологии гипернатриемий занимают состояния, связанные с почечными потерями воды. У этой категории больных отмечается полиурия, то есть повышен отток мочи. Полиурия всегда является следствием уменьшения реабсорбции воды в канальцах почки. Установлено, что потери воды почками могут быть первичными — в результате снижения реабсорбции свободной воды, или вторичными — за счет увеличения потерь облигатной воды [44, 45]. В таблице 7 приведена классификация причин гипернатриемии вследствие потерь воды почками.

Таблица 7

**Классификация причин гипернатриемии вследствие потерь воды почками**

Повышение экскреции осмотически активных веществ и потерь облигатной воды (вторичная полиурия)	Повышенная нагрузка осмотически активными веществами	Осмотические диуретики	Осмотические диуретики
			Ангиографические контрастные вещества
		Гипергликемия (глюкозурия)	Сахарный диабет и т. д.
		Повышение мочевины	ОПН (стадия выздоровления)
			Значительное потребление белков (энтерально и парентерально)
	Холестирамин		
	Нарушение реабсорбции хлористого натрия в почечных канальцах	Неолигурическая почечная недостаточность	
Применение диуретиков			
Интерстициальная почечная патология (пиелонефрит и т. д.)			
Нарушение реабсорбции свободной воды (первичная полиурия)	Дефицит вазопрессина (несахарный диабет вследствие дефицита)	Идиопатический	
		После удаления гипофиза	Хирургического
			Травматического
		Опухоли	Метастатические
		Первичные	
		Смешанная группа	Гранулема
			Гистиоцитоз
Инфекции			
Сосудистые нарушения			

Почечный дефект (вазопрессин-резистентный несахарный диабет) Приобретенный	Врожденный	
	Повреждение почечных канальцев	
	Хроническая интерстициально-инfiltrативная патология	Амилоидоз
		Множественная миелома
		Пиелонефрит
	Дефекты дистальных канальцев и/или собирательных протоков	Серповидноклеточная анемия
		Нефрокальциноз
		Хроническая обструктивная уропатия
		Гипокалиемическая нефропатия
		Медуллярная кистозная болезнь
		Поликистозная болезнь
	Блокада рецепторов	Лекарственные средства
		Гиперкальциурия

Эти механизмы особенно необходимо учитывать при проведении энтерального и парентерального питания у детей.

Рассмотрим это на конкретном клиническом примере. Новорожденный ребенок с массой тела 3,5 кг, находящийся на энтеральном питании через зонд. Концентрация натрия сыворотки крови составляет 154 ммоль/л. Объем мочи за сутки составляет 75,0 мл, а ее осмоляльность — 320 мосм/кг H<sub>2</sub>O. Через зонд вводят 75,0 мл смеси, содержащей 4,0 г белка, 2,5 г глюкозы, 5,0 ммоль натрия хлорида и 2,5 ммоль калия хлорида. В процессе метаболизма поступившего белка образуется 24,0 мосм мочевины. Еще примерно 15,0 мосм осмотически активных веществ добавляются за счет натрия, калия и других анионов. Таким образом, осмолярная нагрузка у больного составит 37,0 мосм за сутки. Если максимальная осмолярность мочи, которая может быть у больного в данном состоянии, составляет 35,0 мосм, то минимальный объем мочи, необходимый для выведения такой осмолярной нагрузки, составит 110,0 мл/сут. Дополнительные неощутимые потери жидкости будут составлять минимум 35,0 мл. Следовательно, объем жидкости должен составлять не менее 146,0 мл/сутки. В разбираемом нами примере дефицит воды составит 71,0 мл, и у данного больного разовьется гипернатриемия. Считают, что это основной механизм развития гипернатриемии у детей вследствие нахождения их на искусственном вскармливании [46]. За рубежом подобные случаи достаточно часто описывались в 60–70-х гг. прошлого века [33, 40] и являлись одной из важных причин так называемой «смерти в пеленках».

Что касается первичной полиурии (гипернатриемия вследствие потерь почками свободной воды), то гипернатриемия развивается из-за нарушения реабсорбции свободной воды. В этих ситуациях, несмотря на то что экскреция натрия находится в пределах нормы, при неадекватном потреблении и нарушении реабсорбции воды быстро развивается нарушение объема и гипернатриемия. Эти состояния делят на две группы [41, 47]:

- несахарный диабет вследствие дефицита вазопрессина — потеря свободной воды у больных происходит за счет снижения или отсутствия циркулирующего АДГ;
- вазопрессин-резистентный или нефрогенный несахарный диабет — потеря свободной воды происходит за счет нарушения реакции концентрирующего сегмента почки на АДГ.

Интересно, что значительное увеличение экскреции кальция ухудшает реабсорбцию воды в концентрирующем сегменте. Установлено, что гиперкальциурия блокирует выработку цАМФ и изменяет полярную структуру воды [42]. Эффект непродолжительной гиперкальциурии обратим. Другим эффектом обладает хроническая гиперкальциурия, которая вызывает повреждение дистальных канальцев, а также собирательных трубочек и часто приводит к

развитию нефрокальциноза [48]. В результате этого развивается стойкое нарушение концентрационной функции почки.

Достаточно часто изменения концентрации натрия обусловлены значительными потерями воды через ЖКТ. Как мы уже отмечали, содержание натрия в гастроинтестинальных жидкостях всегда ниже, чем в плазме крови. Поэтому при потере жидкости через ЖКТ, например при рвоте, вода теряется в избытке по сравнению с натрием, и у больных развивается гипернатриемия. Потери жидкости и натрия при диарее зависят, как известно, от механизма диареи.

При проведении перитонеального диализа вероятность развития гипернатриемии зависит от осмолярности диализной жидкости. Если диализ проводится жидкостью с осмолярностью больше, чем плазма, например 4,5%-м раствором глюкозы, то может развиваться гипернатриемия.

Наконец, гипернатриемия, связанная с чрезмерным потреблением натрия. Конечно, в клинической практике чаще всего она связана с переливанием избыточного количества гидрокарбоната натрия (сода). Парентеральное введение гипертонического раствора (4%-го натрия гидрокарбоната) приводит к удалению воды из внутриклеточного пространства, развивается осмотический диурез и гипернатриемическая дегидратация.

## **Клиника**

Как и при других электролитных расстройствах, клиническая картина при гипернатриемии подчиняется четырем закономерностям. Во-первых, клиника во многом зависит от степени гипернатриемии и скорости ее развития. Кроме того, большое значение имеет возраст ребенка. Во-вторых, нет четкой зависимости клиники от концентрации натрия в сыворотке или плазме крови. В-третьих, нет специфических симптомов, характерных только для гипернатриемии. В-четвертых, достаточно часто трудно клинически дифференцировать гипернатриемию от проявлений основного заболевания. Тем не менее при любой гипернатриемии у больных есть общее — признаки и симптомы гипернатриемии в значительной степени отражают дисфункцию ЦНС.

В патогенезе симптомов гипернатриемии выделяют несколько основных механизмов, определяющих клиническую картину. При быстром развитии гипернатриемии резко повышается осмолярность плазмы крови, создающая осмотический градиент между внутри- и внеклеточной жидкостью тканей ЦНС, приводящий к быстрому выходу воды из нейронов.

При сочетании гипернатриемии с дегидратацией возникают внутримозговые нарушения гемодинамики, прежде всего в венах, что иногда приводит к тромбозу.

Нарушения функции клеточной мембраны часто сопровождаются нарастанием уровня внутриклеточного натрия (особенно при хроническом развитии гипернатриемии), нарушающего метаболическую активность клеток ЦНС, вследствие развития внутриклеточного отека [31, 49].

У новорожденных детей в клинике чаще всего отмечают недостаточную прибавку или потерю массы тела, метаболический ацидоз, гемодинамические нарушения (тахикардия, артериальная гипотензия). У части детей отмечается тахипноэ, характерный высокочастотный крик. Выявляется олигурия, относительная плотность мочи высокая. Как правило, повышена концентрация мочевины в крови. При выраженной или быстро наступившей гипернатриемии, например на фоне лечения гидрокарбонатом натрия, возможны судороги (из-за обезвоживания нейронов), а у недоношенных, особенно у глубоко недоношенных детей, — развитие ВЖК. Достаточно часто развивается летаргия и кома [9, 33, 50, 51]. Некоторые авторы [52–54] указывают, что судороги у новорожденных при гипернатриемии, даже при развитии комы, бывают чрезвычайно редко.

Что касается детей более старшего возраста, то у них в клинике преобладают неврологические расстройства, хотя считают [32], что, как правило, клиническая картина появляется, только если уровень натрия превышает 160 ммоль/л. При быстром развитии гипернатриемии отмечается жажда (при сохраненном сознании), апатия, раздражительность, прогрессирующая мышечная ригидность, тремор, повышение сухожильных рефлексов, атаксия, иногда судороги. При дальнейшем прогрессировании гипернатриемии развивается выраженное угнетение сознания, иногда — глубокая кома.

При медленном развитии гипернатриемии картина несколько иная [33, 55]. Начальные проявления, как правило, заключаются в спутанности сознания и/или повышенной раздражительности (чаще у детей младшего возраста). У некоторых больных наблюдается гиперрефлексия, миоклонические подергивания, судороги.

При тяжелой гипернатриемии описано развитие рабдомиолиза, приводящего к возникновению острой почечной недостаточности [38].

При исследовании спинномозговой жидкости А. I. Arieff et al. (1973) обнаружили ксантохромию, протеинрахию, на электроэнцефалограмме больных с гипернатриемией

выявляют генерализованную активность медленных волн, а иногда и типичные признаки эпилепсии [56].

Как правило, тяжелая гипернатриемия у детей в отличие от гипернатриемии, развившейся у взрослых, приводит к развитию тяжелых неврологических расстройств [42, 57]. Обычно осложнения включают глубокую умственную отсталость и очаговые неврологические дефекты (гемиплегии и пареплегии).

## Терапия

Диагностический и терапевтический подходы к гипернатриемии представлены на рисунке 3. Как видно из рисунка, при ведении больных с гипернатриемией, по сути, имеют значение три вопроса:

- 1) Имеется ли у больного клиника или гипернатриемия протекает бессимптомно?
- 2) Каково состояние объема жидкости у больного?
- 3) Если существует дефицит объема жидкости, то связан ли он со снижением общей концентрации натрия?

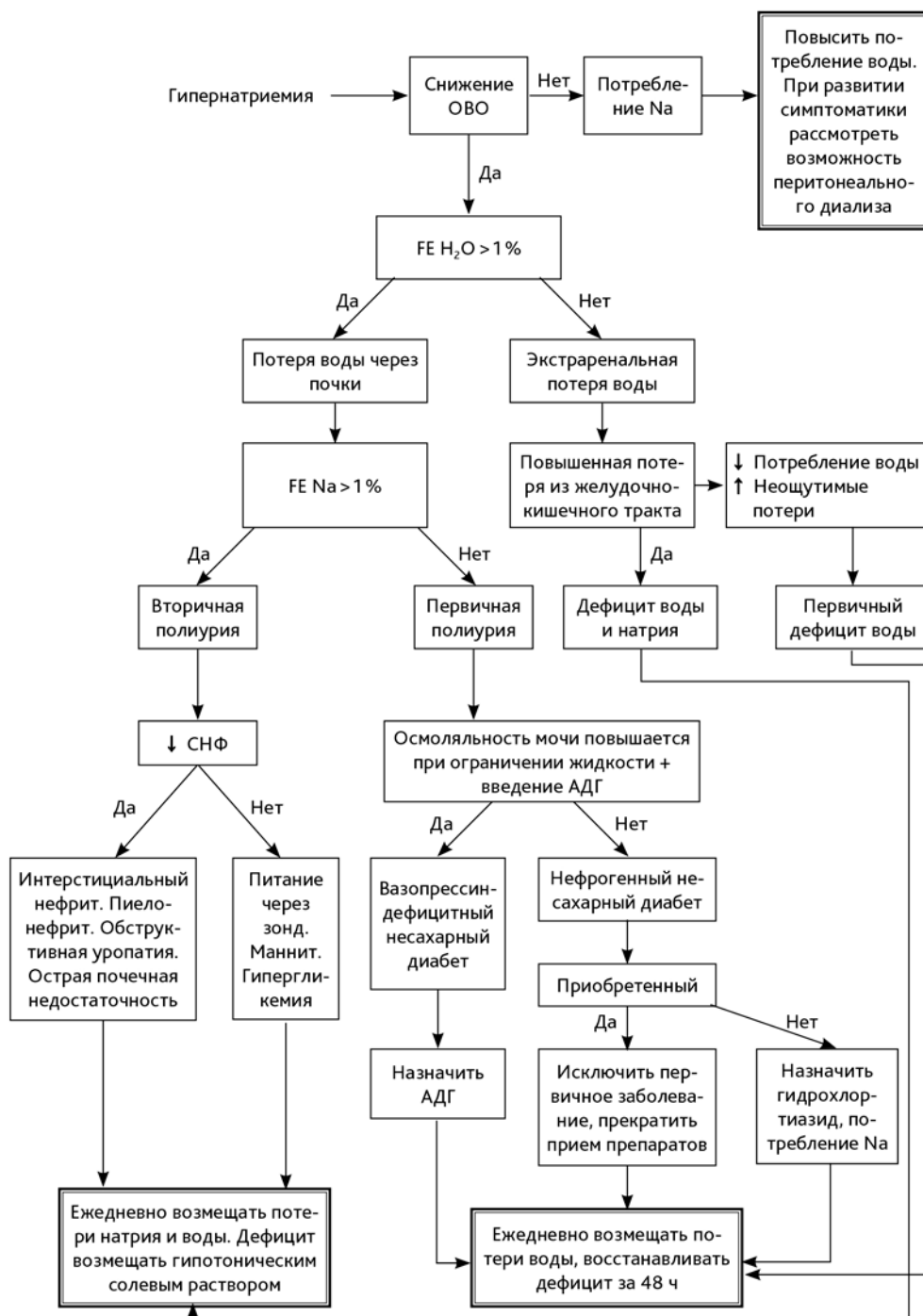


Рис. 3. Диагностический и терапевтический подходы к гипернатриемии [20]

Главный вопрос в данной клинической ситуации — скорость возмещения воды. Представляется, что это положение хорошо иллюстрирует рисунок 4 из работы Н. J. Adrogué, N. E. Madias, опубликованной в 2000 году [49].

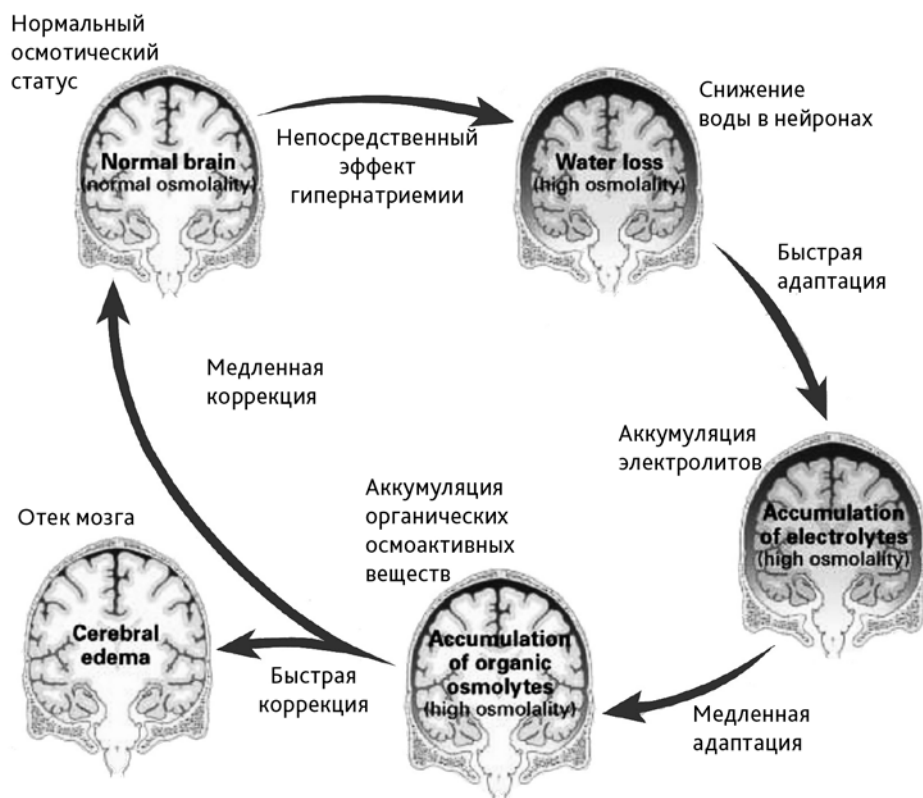


Рис. 4. Влияние гипернатриемии на головной мозг и адаптивные реакции [49]

Как видно из рисунка, в первые минуты после развития гипернатриемии (гиперосмии) происходит уменьшение внутриклеточной воды в нейронах, что приводит к «сжатию» мозга и увеличению осмолярности. Частичное восстановление объема мозга происходит через несколько часов за счет поступления электролитов в нейроны (быстрая адаптация). В течение семи суток происходит полное восстановление объема нейронов в результате накопления в них органических осмотически активных соединений (медленная адаптация), но при этом сохраняется высокая осмолярность. Медленное изменение осмолярности предупреждает развитие отека мозга, поскольку медленное выведение электролитов и утилизация органических осмотически активных веществ находятся в балансе с темпом поступления воды в нейроны. Напротив, быстрая коррекция осмолярности может привести к отеку мозга, поскольку поступление воды в нейроны опережает утилизацию органических соединений и выведение электролитов. Таким образом, агрессивная терапия может приводить к развитию серьезных неврологических нарушений как последствий отека мозга.

Некоторые исследователи считают [49, 58], хотя встречается и противоположное мнение, что быстрое возмещение объема может привести к отеку мозга, потому что разведение плазмы происходит с большей скоростью, чем внутриклеточной жидкости тканей ЦНС. При этом в плазме осмотический градиент меньше, чем в нейронах. Это приводит к тому, что вода начинает усиленно перемещаться в нейроны, следовательно, развивается внутриклеточный отек мозга, проявляющийся в клинической картине комой, судорогами, а в дальнейшем — тяжелыми неврологическими расстройствами [59]. Например, продемонстрировано, что возмещение воды менее чем за 48 часов у детей с гипернатриемией приводит к развитию отека разной степени, а соответственно, и развитию неврологической симптоматики у 40 % детей [60].

Установлено, что у больных с гипернатриемией, развившейся в течение нескольких часов (например, из-за случайной перегрузки гидрокарбонатом натрия) быстрая коррекция улучшает прогноз [48]. У таких больных, по мнению G. R. Hogan et al. (1969), можно уменьшать сывороточную концентрацию натрия на 1 ммоль/час [54]. Как доказано [49], более медленный темп снижения необходим больным с гипернатриемией развившейся постепенно или неустановленной продолжительности: снижение сывороточного натрия менее чем 0,5 ммоль/л в час предотвращает

развитие отека мозга и судорог. В общем, у таких пациентов недопустимо снижение концентрации натрия более чем на 10 ммоль/л в сутки.

Очень важным вопросом при лечении гипернатриемии является не только скорость инфузии, но и состав вводимого раствора. Указывают [49], что он, во-первых, должен быть гипоосмолярным (табл. 8), а во-вторых, желаемое снижение сывороточного натрия можно высчитать по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{Желаемое изменение концентрации сывороточного натрия} = \\ & (|\text{концентрация натрия в растворе} - \text{концентрация натрия у больного}|) : \\ & : (\text{общий объем воды в организме больного}) \end{aligned}$$

Таблица 8

#### Характеристика растворов для лечения гипернатриемии

Название раствора	Содержание натрия (ммоль/л)	Объемное распределение во внеклеточной жидкости (%)
5%-й водный раствор декстрозы	0	40
0,2%-й раствор натрия хлорида в 5%-м растворе декстрозы	34	55
0,45%-й водный раствор натрия хлорида	77	73
Лактат Рингера	130	97
0,9%-й водный раствор натрия хлорида	154	100

**При этом врач должен себе отдавать отчет, что от выбора раствора может зависеть жизнь больного.** Рассмотрим это на примере. Годовалый мальчик с массой тела 8 кг и уровнем сывороточного натрия = 162 ммоль/л. Общий объем жидкости в его организме составляет 4 литра (0,5 × 8). Для коррекции гипернатриемии врач в качестве инфузируемого раствора выбрал 0,9%-й раствор натрия хлорида. Введение 100 мл такого раствора уменьшит содержание натрия в сыворотке крови всего на 0,9 ммоль/л (согласно формуле  $(|154-162|) : (8+1) = 0,9$ ). Таким образом, хотя концентрация натрия в инфузировавшемся растворе и меньше, чем концентрация у больного, этого недостаточно, чтобы существенно снизить концентрацию натрия у него в сыворотке крови. А если при этом у пациента продолжают потери жидкости в большей степени, чем натрия, то сывороточное содержание последнего может и увеличиться, ухудшая течение гипернатриемии.

Рассмотрим лечение согласно выделенным основным этиологическим факторам развития гипернатриемии (табл. 6).

У больных с гипернатриемией вследствие возрастания неощутимых потерь воды лечебная тактика будет прежде всего состоять во введении количества воды, необходимого для коррекции гипернатриемии. Дефицит воды можно вычислить по следующей формуле:

$$\text{Дефицит воды} = (P_{\text{Na}} \text{ действительное} : P_{\text{Na}} \text{ желаемое}) \times (\text{ОВО}) - \text{ОВО},$$

где ОВО соответствует 60 % имеющейся массы тела.

Приведем клинический пример. Ребенок с массой тела 10 кг, заболевший острым пиелонефритом. В клинической картине: заторможенность, артериальная гипотония, лихорадка до 40 °С в течение 3 суток. Содержание натрия в сыворотке крови = 160 ммоль/л. У данного больного, вероятно, гипернатриемия связана с неощутимыми потерями воды за счет гипертермии. Общий дефицит воды у него можно рассчитать по приведенной формуле.

$$\text{Дефицит воды} = 160 : 140 \times (0,5 \times 10 \text{ кг}) - 0,5 \times 10 \text{ кг} = (1,14 \times 5) - 5 = 0,7 \text{ л}$$

Несколько другой подход должен быть у больных с гипернатриемией, вследствие потерь воды почками. Как правило, у таких больных имеется снижение диуреза в той или иной степени, осмолярность мочи приближается или равна осмолярности плазмы. При проведении регидратации наблюдается неадекватный темп выделения мочи и снижение осмолярности мочи. Считают [61], что лечебные подходы к данной категории больных могут быть следующие:

- возмещение дефицита воды;
- возмещение продолжающихся потерь воды;
- уменьшение почечной экскреции свободной воды (необходимо дифференцировать вазопрессин-дефицитный и вазопрессин-резистентный несахарный диабет).



Наиболее информативным и приемлемым дифференциальным тестом, по мнению большинства исследователей [39, 62–64], является проба с ограничением жидкости и с последующим введением аналогов вазопрессина (концентрационный тест Миллера — подробно описан в учебном пособии под редакцией Н. П. Шабалова (2009) [65]). **У детей до года данный тест проводят в исключительных случаях**, поскольку концентрационная функция почек у младенцев снижена и он малоинформативен.

У здоровых детей максимальная осмоляльность мочи достигается максимум за 18 часов и находится в интервале между 850 и 1440 мОсм/кг. Осмоляльность плазмы, как правило, не изменяется, хотя может незначительно возрасти. После введения препаратов АДГ осмоляльность мочи не изменится, либо уменьшится или возрастет, но не более чем на 10 %. Соотношение ОМ/ОП будет больше 1, то есть максимальная осмоляльность плазмы на всех этапах проведения теста будет выше, чем максимальная осмоляльность мочи. Связано это с тем, что максимальная стимуляция эндогенной выработки АДГ (длительное ограничение жидкости) приводит конечную мочу в равновесие с интерстицием, а соответственно, дополнительное введение вазопрессина не имеет эффекта. В таблице 9 представлены диагностические подходы к трактовке ренальных потерь воды.

Таблица 9

**Методика подхода к дифференциальной диагностике гипернатриемии за счет ренальных потерь воды [20]**

Состояние полиурии	Аргинин-вазопрессин плазмы	Отношение осмоляльности мочи и плазмы	Экскретируемая фракция натрия	Осмоляльность плазмы после ограничения воды	
				до АДГ	после АДГ
Вторичная полиурия (потеря облигатной воды)	↑	$\geq 1$	10–15 %	–	–
Первичная полиурия (потеря свободной воды)	–	–	> 1,0 %	–	–
АДГ-дефицитное	↓	< 1	–	НИ	↑
АДГ-резистентное	↑	< 1	–	НИ	НИ
НИ — нет изменений					

Как мы уже указали, у небольшой части больных с гипернатриемией она развивается вследствие избыточного потребления натрия без уменьшения объема жидкости. Как правило, им для коррекции гипернатриемии достаточно введения определенного количества свободной воды. В редких случаях, когда развивается тяжелая гипернатриемия, единственным эффективным способом является диализ, обычно перитонеальный. **При этом используемый диализат должен иметь осмоляльность гораздо больше, чем плазма больного.** В противном случае если в брюшную полость вводят диализат, имеющий осмоляльность меньше осмоляльности плазмы больного, внутрибрюшная жидкость согласно второму закону термодинамики (изоосмолярности) переместится из брюшной полости в сосуды, вызвав гипертоническую энцефалопатию, а возможно, и развитие сердечной недостаточности. Поэтому до начала проведения перитонеального диализа необходимо удостовериться в том, что осмоляльность вводимого диализата превышает осмоляльность плазмы больного. Более того, это обязательно должно быть сделано не с помощью расчетных методов, а с помощью осмометра, потому что, как мы уже отмечали, осмоляльность рассчитанная и фактическая могут существенно отличаться (на 20–30 мосм/л).

## **Нарушения баланса натрия у новорожденных — практические аспекты**

Частота выявления гипонатриемии (натрий сыворотки крови менее 130 ммоль/л) у новорожденных детей с ОНМТ составляет 24 %, гипернатриемии (натрий более 150 ммоль/л) — менее 2 % [67].

М. А. Mannan et al. (2012) отмечают, что у 15 % недоношенных детей, перенесших асфиксию, фракционная экскреция натрия с мочой была достоверно выше ( $p < 0,001$ ), по сравнению с доношенными детьми [68]. Значение указанного показателя имело отрицательную

корреляцию с гестационным возрастом ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ). На высокую частоту развития гипонатриемии у детей, перенесших асфиксию, указывают P. Vasu et al. (2010) [69].

В последнее десятилетие у недоношенных детей описан синдром дисфункции кровообращения с поздним началом. Этиология и патогенез этого синдрома не совсем ясны. Он характеризуется внезапным развитием гипонатриемии, артериальной гипотензией, олигурией, значительными прибавками массы тела. Синдром возникает после стабилизации кровообращения и дыхания. Значительную роль в его патогенезе отводят надпочечниковой недостаточности, а в терапии — стероидам [70].

Существенные изменения концентрации натрия в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных (менее 33 недель гестации) являются независимым фактором риска неблагоприятного исхода нейромоторного развития в 2-летнем возрасте [67].

## ***Начало дотации натрия при проведении инфузионной терапии у новорожденных детей***

При отсутствии патологических потерь натрия (например, через ЖКТ или вследствие ликвореи) новорожденные в первые сутки жизни в дополнительном введении натрия не нуждаются. При отсутствии патологических потерь, натрий в основном выводится почками (в первые сутки его экскреция составляет 0,5–2,0 ммоль/кг). При значительных скрытых потерях воды или с началом постнатального диуреза, при котором потеря воды часто превышает потерю натрия, уровень натрия в сыворотке часто повышается [71].

При назначении инфузионной терапии перед неонатологом нередко стоит дилемма: (1) ограничение введения натрия у недоношенных новорожденных, а соответственно, повышение риска развития гипонатриемии и возможных долгосрочных нейромоторных нарушений, или (2) обеспечение дотации натрия и риск осложнений вследствие увеличения объема внеклеточной жидкости.

Существует мнение о необходимости «отложить введение натрия до тех пор, пока потеря веса не составит 6 %» [72].

Аргументы «за» в отношении такой тактики следующие. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что раннее начало введения натрия увеличивает риск гипернатриемии, особенно, если высоки неощутимые потери жидкости и/или поступление жидкости ограничено. Недоношенные дети наиболее уязвимы в отношении нарушения баланса натрия в первые несколько дней после родов. Гипернатриемия препятствует нормальной, физиологической потере внеклеточной жидкости, приводит к нарастанию (усугублению) дыхательной недостаточности, является фактором риска развития некротического энтероколита и «функционально значимого» открытого артериального протока [73–77]. Но этот подход приводит у 60 % больных к развитию гипонатриемии [76, 77].

Другой подход — назначение дотации натрия при наличии начальной потери веса, диурезе более 1 мл/кг/ч и сывороточных концентраций электролита в пределах нормы [72].

Тем не менее даже при более агрессивной тактике дотации натрия сообщают о том, что значимая гипонатриемия развивается у 14 % условно «здоровых» недоношенных новорожденных. Обусловлено это обстоятельство рядом причин: низким уровнем клубочковой фильтрации, уменьшением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, увеличением уровня АДГ при тяжелой перинатальной патологии [78, 79].

Один из способов поддержания нормонатриемии у глубоко недоношенных новорожденных, получающих гипотонические жидкости в составе инфузионной терапии, заключается в начале медленной непрерывной инфузии гипертонического солевого раствора (3 % NaCl, 513 ммоль/л). После того как концентрация натрия снизится менее 135 ммоль/л, скорость введения раствора определяется поддержанием нормальной концентрации натрия. Такой подход позволяет обеспечивать постоянство концентрации натрия и избегать частых изменений объема внутривенно вводимых жидкостей [80].

Потребность в натрии в дальнейшем определяется функциональным состоянием почек. В транзитной или переходной фазе (первые 3–5 суток жизни) потребность в натрии у новорожденных детей составляет 0,1–1 ммоль/кг/сут. Потеря массы тела в это время составляет от 5–10 % у детей с массой тела при рождении более 2000 г до 15–20 % у детей с массой тела при рождении менее 1000 г. Переходная фаза заканчивается при стабилизации темпа диуреза на уровне 1 мл/кг/час, относительная плотность мочи становится больше 1012.

Фаза стабилизации (до 14 суток) характеризуется нулевым балансом веса. Потребность в натрии в это время составляет 2–3 ммоль/кг/сут.

В фазе роста (после 14 суток) потребность в натрии составляет 3–5 ммоль/кг/сут [71].

Впоследствии для поддержания роста глубоко недоношенный ребенок требует потребления по крайней мере 4 ммоль/кг/сут натрия (в отсутствие дородового введения стероидов) [81].

При решении вопроса о выборе раствора для инфузии, содержащего натрий, необходимо помнить, что еще в сентябре 2007 года в Великобритании Национальным агентством по безопасности пациентов (NPSA) были запрещены для применения гипотонические растворы (0,18 % физиологического раствора хлорида натрия/4 % декстрозы). Связано это с большим количеством гипонатриемий, приводящих к тяжелым осложнениям. Рекомендовано введение 0,45 % или 0,9 % NaCl/5 % декстрозы [82].

### ***Гипонатриемия у новорожденных — клинические аспекты***

- Низкий уровень натрия сыворотки крови может быть следствием абсолютного или относительного избытка воды, но при этом общее количество натрия может быть уменьшенным, нормальным или повышенным. У новорожденных в первые двое суток жизни наиболее распространенная причина гипонатриемии — чрезмерное введение жидкостей. При ограничении объема их введения, концентрация натрия в сыворотке крови повышается.
- Уменьшение объема внеклеточной жидкости, потеря или недостаточная прибавка массы тела предполагают «первичное» истощение натрия. У недоношенных младенцев избыточные потери натрия часто встречаются в первые дни после рождения. Почечные потери натрия могут быть обусловлены острым пиелонефритом или обструктивной уropатией. Сольтеряющая форма ВГКН также может рано манифестировать.
- Увеличение объема внеклеточной жидкости, сопровождающееся прибавкой веса или отсутствием потери массы после рождения, чаще всего свидетельствует о дефекте экскреции воды.
- Почечная недостаточность (олигурия, высокий креатинин в плазме, высокая фракционная экскреция натрия) может привести к гипонатриемии. Нарушение почечной экскреции воды первоначально может быть замаскировано очень высокими трансэпидермальными потерями воды. Осложнениями при лечении индометацином являются транзиторная ренальная дисфункция и гипонатриемия.
- К нарушению экскреции воды приводят сердечная недостаточность и печеночная недостаточность. В этих случаях объем внеклеточной жидкости увеличен и может быть избыток натрия, несмотря на гипонатриемию (низкую концентрацию натрия в сыворотке крови).
- Увеличение осмоляльности сыворотки крови или снижение ОЦК будут стимулировать физиологический выброс АДГ. АДГ-управляемая задержка воды может привести к гипонатриемии. Новорожденные дети, нуждающиеся в проведении интенсивной терапии из-за развития тяжелой перинатальной патологии, часто имеют снижение ОЦК, уменьшение центрального венозного возврата из-за высокого внутригрудного давления, нарушения деятельности сердца. Высокое среднее давление в дыхательных путях во время вентиляции с положительным давлением или с высокой частотой приводит к снижению сердечного выброса, нарушению венозного возврата к сердцу, который может быть снижен из-за синдрома утечки воздуха. Боль часто плохо контролируется во время интенсивной терапии новорожденных и тоже может привести к АДГ-опосредованному нарушению экскреции воды.
- Диагноз синдрома неадекватной секреции АДГ (НСАДГ) редкий и должен ставиться только тогда, когда гипонатриемия сопровождается нормальным кровяным давлением и нормальной функцией почек, сердца, надпочечников и щитовидной железы, повышенной осмоляльностью мочи. Особое внимание должно быть уделено оценке мониторинга венозного давления, времени капиллярного заполнения, измерению разницы между периферической и температурой ядра, данным эхокардиографии, оценке наличия боли или синдрома повышения внутригрудного давления.
- Гипонатриемия при рождении может быть следствием гипонатриемии, возникшей у матери (гипонатриемия разведения, введение мочегонных и слабительных).
- Гипонатриемия обычно наблюдается у детей, имеющих хронические заболевания легких, с клиническими признаками увеличения объема внеклеточной жидкости. Этиология нарушений водно-электролитного баланса при хронических заболеваниях легких не до конца изучена.
- Некоторые препараты, введенные новорожденному, например альбумин, могут способствовать развитию гипонатриемии [83].
- Гипонатриемия, развивающаяся внезапно, чаще является гипонатриемией разведения:

- Избыточное введение жидкости превышает возможности клубочковой фильтрации (новорожденные, родившиеся в сроке гестации менее 28 недель, не могут выделить мочи более чем 8 мл/кг/час в первые дни после рождения);
- Снижение клубочковой фильтрации из-за почечной недостаточности (при этом повышается креатинин, имеется анурия или олигурия и высокая фракционная экскреция натрия).

Фракционная экскреция натрия отображает баланс между гломерулярной фильтрацией и канальцевой реабсорбцией натрия:

$$\text{Фракционная экскреция натрия} = \frac{(\text{натрий мочи} \times \text{креатинин плазмы})}{(\text{натрий плазмы} \times \text{креатинин мочи})} \times 100 \%$$

Уровень менее 1 % обозначает, что почечный кровоток снижен под влиянием преренальных факторов. Уровень 2,5 % обозначает острую почечную недостаточность. Уровень более 2,5 % часто наблюдается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель.

- Отличительный признак хронических потерь натрия — неспособность к набору веса [81, 84–86].

### Последствия гипонатриемии

- Гипонатриемия и перегрузка внеклеточной жидкостью увеличивают риск и тяжесть респираторных заболеваний у новорожденных. Прибавка массы в первые дни после рождения у детей, имеющих респираторный дистресс-синдром, связана с повышенным риском развития хронического заболевания легких [81, 85].
- Недоношенные дети, родившиеся до 33 недель гестации, требуют более высокого потребления натрия в первые две недели постнатальной жизни, и отсутствие такой дозы (4–5 ммоль/кг/сут) может предрасполагать к плохим неврологическим исходам во втором десятилетии жизни [87].
- Гипонатриемия — фактор риска развития нейросенсорной тугоухости, церебрального паралича, внутричерепных кровоизлияний и повышенной смертности новорожденных, пострадавших от асфиксии при рождении [88–91].
- Хронический дефицит натрия связан с плохим ростом костей скелета, а также неблагоприятным неврологическим исходом [92].
- Острое падение концентрации натрия в сыворотке крови приводит к развитию внутриклеточного отека и набуханию мозга. Адаптация к хроническому гипоосмотическому состоянию в мозговой ткани происходит за счет уменьшения концентрации внутриклеточных органических осмотически активных веществ. Потери органических осмолей происходят более медленно, чем движение электролитов. Время, в течение которого ткани головного мозга недоношенных новорожденных адаптируются к таким изменениям, не известно [93]. Относительно быстрый рост в сыворотке крови натрия при острой симптоматической гипонатриемии, вероятно, хорошо переносится младенцами [94].
- Острые изменения концентрации натрия сыворотки вызывают неврологические осложнения у больных новорожденных [95].

### Тактика при гипонатриемии

- Следует предусмотреть возможность ложной гипонатриемии вследствие гиперлипидемии (при использовании метода пламенной фотометрии и непрямого ионспецифического электродного анализа) или гипонатриемии вследствие гипергликемии. Необходимо помнить о том, что на содержание натрия в крови существенное влияние оказывает концентрация белка [96].

### Гипонатриемия при уменьшении объема внеклеточной жидкости.

- Факторы риска гипонатриемии при уменьшении объема внеклеточной жидкости: ЭНМТ, назначение диуретиков (в том числе матери в родах), нарушение выведения солей почечными канальцами, гипоальдостеронизм, потери через ЖКТ (диарея, рвота), потери внеклеточной жидкости через третье пространство (ранний НЭК, некроз кожи), повышен синтез натрийуретического пептида.
- Наблюдается потеря массы тела, сниженный тургор тканей, тахикардия, повышение азота мочевины крови и метаболический ацидоз. При «зрелой» функции почек — уменьшение диуреза, увеличение удельной плотности мочи и увеличение фракционной экскреции натрия.
- Необходимо снизить текущие потери натрия. Показано введение натрия и жидкости для компенсации дефицита, физиологической потребности и текущих потерь.

### Гипонатриемия с нормальным объемом внеклеточной жидкости.

- Факторы риска: избыточное внутривенное введение жидкости, НСАДГ (боль, тяжелая асфиксия, развитие ВЖК и т. д.), активация АДГ (снижение ОЦК, нарушение функции почек, надпочечников или щитовидной железы), введение окситоцина матери в родах. K. Balasubramanian et al., 2012 показали, что при введении новорожденным детям, имевшим тяжелую гипербилирубинемия, гипотонического раствора натрия хлорида (0,2 %) гипонатриемия через 8 часов лечения развивается у 48 %. У детей, получавших изотонический раствор (0,9 % NaCl) гипонатриемия отмечена у 15 %. С другой стороны, в последней группе чаще встречалась гипернатриемия у 39,5 % против 12,2 % соответственно [97].
- При НСАДГ отмечается увеличение массы тела без отеков, снижается диурез и повышается осмолярность мочи. Описаны клинические наблюдения, свидетельствующие о развитии тяжелой гипонатриемии у детей с ВПС, вследствие НСАДГ, даже находящихся на полноценном энтеральном вскармливании [98].
- Особого, очень пристального, внимания требуют дети, оперированные по поводу гастрошизиса. A. C. Tannigi et al. установлено (2011), что в послеоперационном периоде у них часто развивается гипонатриемия (средняя концентрация натрия  $(127,4 \pm 6,7$  мг-экв/л) и гипоальбуминемия  $(2,35 \pm 0,5$  г/л) [99]. При этом показано, что степень тяжести указанных расстройств положительно коррелирует с длительностью ИВЛ. В связи с этим коррекция натрия и белка, посредством инфузии, должна у данной группы детей проводиться более агрессивно.

Терапевтическое значение имеет ограничение жидкости за исключением случаев, когда:

- а) концентрация натрия сыворотки меньше 120 ммоль/л;
- б) развиваются неврологические симптомы (угнетение или судороги). У больных с указанной симптоматикой необходимо начать введение фуросемида 1 мг/кг в/в каждые 6 часов и восполнять потери натрия гипертоническим раствором хлорида натрия 3 % (начальная доза 1–3 мл/кг). При остро возникшей гипонатриемии возможна коррекция натрия в плазме со скоростью 1–2 ммоль/л/час.

При гипоальдостеронизме назначают кортинефф.

Если концентрация натрия сыворотки более 120 ммоль/л и отсутствуют неврологические признаки, терапия может включать только ограничение жидкости.

### Гипонатриемия вследствие повышения объема внеклеточной жидкости.

- Факторы риска: сепсис с уменьшением минутного объема кровообращения, поздний НЭК, сердечная недостаточность, нарушения лимфатического дренажа и миорелаксация.
- Наблюдается увеличение массы тела и отеки. При зрелой функции почек увеличивается удельный вес мочи и концентрация азота мочевины крови, снижается диурез и фракционная экскреция натрия.
- Лечение — ограничение введения жидкости и терапия основного заболевания. Целесообразным может быть улучшение показателей минутного объема кровотока.
- Хроническая гипонатриемия должна быть скорректирована медленно, в течение по крайней мере 48–72 часов. Хронического дефицита натрия у детей с гестационным возрастом менее 32 недель можно избежать, если потребление натрия составляет 4–6 ммоль/кг/сут после периода послеродовых потерь массы. С этой целью могут использоваться: обогащение грудного молока или применяться смеси для недоношенных детей [81, 85].

Дефицит натрия при гипонатриемии на фоне нормоволемии и дегидратации может быть вычислен по формуле:

$$Na^+ \text{ (ммоль)} = (Na^+_{\text{норм.}} - Na^+_{\text{б-го}}) \times MT \times K_{\text{вкж}}, \text{ где}$$

$Na^+_{\text{норм.}}$  — нормальное содержание натрия в плазме крови;

$Na^+_{\text{б-го}}$  — содержание натрия в плазме больного (ммоль/л);

MT — масса тела (кг);

$K_{\text{вкж}}$  — коэффициент ВКЖ (у детей до 1 года — 0,3).

Для расчета дефицита натрия при гипонатриемии на фоне гипергидратации приведенная формула не подходит, необходимы более сложные расчеты с учетом общей воды тела и общего содержания натрия в организме.

Для коррекции в качестве добавки к основному инфузируемому раствору обычно используют 10%-й NaCl, 1 мл которого содержит 1,71 ммоль  $Na^+$ , также можно использовать растворы натрия другой концентрации: 1 мл 5,85 % раствора NaCl содержит 1 ммоль  $Na^+$ , а 1 мл 3%-го раствора NaCl содержит ~ 0,5 ммоль  $Na^+$ . Изотонический раствор NaCl (0,9 %) содержит 1 ммоль  $Na^+$  в 6,5 мл.

При использовании растворов Na с концентрацией более 3 % и превышении скорости коррекции гипонатриемии более 12 ммоль/л/сутки возможно развитие синдрома осмотической демиелинизации (судороги, двигательные расстройства, псевдобульбарные параличи, тетрапарез и расстройства сознания, расстройства витальных функций при стволовой демиелинизации) [100].

### **Гипернатриемия у новорожденных — клинические аспекты**

- Развитие гипернатриемии может быть обусловлено снижением потребления жидкости, чрезмерными потерями жидкости или чрезмерным потреблением натрия. Гипернатриемия преимущественно возникает из-за потерь внеклеточной жидкости (например, у детей с ОНМТ гипернатриемия на протяжении первых 24 часов жизни всегда свидетельствует о дефиците свободной жидкости).
- Гипернатриемическое обезвоживание чаще развивается у доношенных детей, у новорожденных с малой массой к гестационному возрасту, не получающих достаточный объем питания. У новорожденных детей, находящихся на энтеральном питании описаны случаи гипернатриемии при использовании слишком концентрированной смеси и развитие гипернатриемии на грудном вскармливании [101–103].

Согласно исследованиям R. Chaudhary et al. (1998), 13 из почти 9000 детей, находящихся на грудном вскармливании, были госпитализированы в отделение интенсивной в возрасте менее 3 недель по причине гипернатриемии (концентрация натрия плазмы составляла 150–173 ммоль/л) [104]. В США также отметили учащение случаев гипернатриемии у новорожденных детей из-за неадекватного грудного вскармливания [105]. Согласно данным R. Manganaro et al. (2001), при наблюдении за 686 здоровыми новорожденными, находящимися на грудном вскармливании, у 53 из них наблюдалась потеря веса более 10 % и у 19 была выявлена концентрация натрия в плазме крови более 149 ммоль/л (диапазон 150–160 ммоль/л) [101].

Содержание натрия в грудном молоке при рождении ребенка высокое и быстро снижается в течение последующих дней. У женщин, которым не удалось установить адекватное кормление грудью, не происходит нормального физиологического снижения концентрации натрия в грудном молоке. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее частой причиной гипернатриемического обезвоживания является недостаточное потребление грудного молока младенцем. Ребенок становится обезвоженным, продолжают потери жидкости через кожу и легкие, а достаточно «зрелые» почки «удерживают» ионы натрия. Но, все-же необходимо помнить о том, что у некоторых женщин содержания натрия в грудном молоке может быть неадекватно высоким. S. A. Zaki et al. (2012) сообщили о 13-дневном ребенке, поступившем в стационар с клиникой выраженной гипернатриемии (лихорадка, вялость, снижение диуреза и т. д.), острой почечной недостаточностью и метаболическим ацидозом [106]. Концентрация сывороточного натрия равнялась 180 мг-экв/л. При анализе грудного молока уровень натрия в нем был более чем в 13 раз выше нормальной концентрации (96 мг-экв/л при нормальных величинах  $7 \pm 2$  мг-экв/л). Ребенку потребовалось проведение перитонеального диализа.

С другой стороны, в последние годы появились исследования, демонстрирующие, что раннее назначение полноценного парентерального питания (табл. 10) снижает частоту развития гипернатриемии у глубококондоношенных детей (табл. 11) [107].

Таблица 10

#### **Состав «стартового» парентерального питания [107]**

Состав	Количество на 100 мл
Углеводы (г)	10
Аминокислоты (г)	2
Натрий (ммоль)	1,55
Калий (ммоль)	0
Кальций (ммоль)	1
Фосфат (ммоль)	1,16
Ацетат (ммоль)	0

Магний (ммоль)	0,25
Гепарин (единицы)	100
Микроэлементы (мл)	0,66
Хлорид (ммоль)	1,14

Таблица 11

**Биохимические показатели при раннем и позднем парентеральном питании (рПП и пПП) в первую неделю жизни [107]**

Показатель	пПП		Всего	рПП		Всего	P
	<1000 г	≥ 1000г		<1000 г	≥ 1000г		
	N = 14	N = 33	N = 47	N = 23	N = 21	N = 44	
Гипергликемия (> 7 ммоль/л), N (%)	9 (64,2)	15 (45,4)	24 (51,0)	16 (69,5)	9 (42,8)	25 (56,8)	0,79
Гипергликемия (> 12 ммоль/л), N (%)	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (4,2)	6 (26)	1 (4,7)	7 (14,8)	0,03
Средний уровень мочевины (ммоль/л), (SD)	7 (3,1)	4,5 (2,5)	5 (3,0)	6,6 (2,4)	5 (2,0)	6 (2,3)	0,81
Средний уровень креатинина (мкмоль/л), (SD)	79 (18)	63 (13,8)	68 (16,6)	72 (14,0)	61 (13,2)	67 (14,5)	0,43
Средний уровень натрия (ммоль/л), (SD)	145 (4,9)	144 (4,2)	145 (4,2)	147 (3,8)	144 (2,5)	146 (3,5)	0,21
Гипернатриемия (> 150 ммоль/л), N (%)	2 (14,2)	4 (12,1)	6 (12,7)	3 (13)	0	3 (6,8)	0,04
Неолигурическая гиперкалиемия (>6,5 мг-экв/л), N (%)	2 (14,2)	4 (12,1)	6 (12,7)	3 (13)	0	3 (6,8)	0,02
Средний уровень HCO <sup>3-</sup> , (ммоль/л) (SD)	19 (2,1)	17,8 (2,4)	18 (2,4)	16,4 (2,2)	18 (1,5)	17,3 (2,2)	0,54
<p>рПП — раннее парентеральное питание (средний возраст начала 14,3 часа);  пПП — позднее парентеральное питание (средний возраст начала 47,3 часов);  N — число случаев; SD — стандартное отклонение.</p>							

Описаны врожденные заболевания (синдромы повреждения микроворсинок энтероцитов) являющиеся «секреторными» диареями. Как правило, указанные синдромы манифестируют в первые сутки жизни массивной диарей. Назначение энтерального питания усугубляет клиническую симптоматику. У детей быстро развивается обезвоживание, гипернатриемия, метаболический ацидоз. В плане лечения детей с указанным синдромом — большой объем инфузионной терапии (200–300 мл/кг). Как правило, диагноз можно подтвердить только морфологически, после проведенной биопсии кишечника и электронной микроскопии [108].

- Клинические проявления гипернатриемического обезвоживания могут быть неспецифичными: вялость и раздражительность, скудный стул и редкие мочеиспускания, плохой набор веса и плохой рост. Кожа утолщена, пастозна; снижение тургора не соответствует степени дегидратации. Другие проявления — пронзительный плач или крик, похожий на мяуканье, мышечная слабость, тахипноэ, сильная жажда. У половины детей с гипертонической дегидратацией отмечается гипергликемия, а у 10 % новорожденных — гипокальциемия. Как правило, дети теряют более 15 % массы тела [109].

- «Выполнение» большого родничка при гипернатриемии маскирует признаки обезвоживания, и вследствие нарастающих нарушений осмотического давления клеток может развиваться отек мозговой ткани [110].
- Гипернатриемическое обезвоживание является потенциально смертельным из-за повреждения головного мозга, которое может быть вызвано отеком, внутрисерепными кровоизлияниями, геморрагическими инфарктами и тромбозами [103, 110, 111], тромбозом церебрального венозного синуса [112]. W. H. Lim et al., 2011 провели крупное исследование, посвященное этиологии ВЖК III–IV степени у глубококонедоношенных детей [113]. Многофакторной логистической регрессией показано, что колебания натрия  $> 13$  мг-экв л<sup>-1</sup>, вагинальные роды, мужской пол и колебания концентрации гемоглобина тесно связаны с развитием тяжелых ВЖК. К аналогичным выводам пришли A. R. Barnette et al. в 2010 году. Последние авторы также указывают, что гипернатриемия является независимым фактор риска развития НЭК [114].

## **Тактика при гипернатриемии**

### **Гипернатриемия при уменьшенном или нормальном объеме внеклеточной жидкости.**

- Факторы риска: усиленная потеря воды почками или неощутимые потери жидкости у новорожденного, родившегося с ОНМТ, повреждения кожи, усиливающие неощутимые потери воды, дефицит АДГ, который приводит к увеличению потери воды почками, диарея.
- Могут наблюдаться потеря массы тела, тахикардия, гипотензия, метаболический ацидоз, снижение диуреза, повышение удельного веса мочи (моча может быть разбавленной, если у ребенка имеется центральный или нефрогенный несахарный диабет).
- Основой лечения является медленное снижение уровня натрия. Быстрая коррекция вызывает внутриклеточную гипергидратацию, приводящую к отеку мозга и легких (судороги чаще развиваются во время лечения из-за осмотических изменений в мозге). Следует увеличить поступление свободной жидкости для уменьшения концентрации сывороточного натрия с не превышающей 0,5–1,0 ммоль/кг/час скоростью. Если развиваются признаки избытка объема внеклеточной жидкости, скорость поступления натрия должна быть изменена.

При скорости регидратации 150 мл/кг/сут дети были более склонны к развитию судорог и периферических отеков, в сравнении со скоростью введения жидкости 100 мл/кг/сут [103].

### **Гипернатриемия с избыточным объемом внеклеточной жидкости**

- Факторы риска: избыточное внутривенное введение изотонических или гипертонических растворов, содержащих натрий. Вводимые препараты могут содержать большое количество натрия. Имеет значение и сосудистый доступ. Например, артериальная линия, через которую вводится 0,9 % NaCl со скоростью 1 мл/час, обеспечит 3,6 ммоль/сут натрия.
- Наблюдается увеличение массы тела и развитие отеков. Могут быть нормальными ЧСС, АД, диурез, удельный вес мочи, но увеличенный фракционная экскреция натрия.
- Следует ограничить поступление натрия. Избыток натрия выводится с помощью петлевых диуретиков [85].

## **Список литературы**

1. Цыбулькин Э. К. Парентеральное питание и инфузионная терапия в хирургии новорожденных: Автореф. дис.. доктора мед. наук. Л., 1986, 34 с.
2. Dempster P., Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition // Med. Sci. Sports Exercise. 1995. Vol. 27. P. 1692–1697.
3. Wells J. C. K., Fuller N. J., Dewitt O., Fewtrell M. S., Elia M., Cole T. J. Four compartment model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 69. P. 904–912.
4. Bartter F. C., Schwartz W. B. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // Am. J. Med. 1967. Vol. 42. P. 790–806.
5. Buerkert J. E., Martin D., Trigg D. Renal tubule handling of ammonium during acute respiratory acidosis // Contrib. Nephrol. 1985. Vol. 47. P. 134–139.
6. Vanloan M. D., Mayclin P. Use of multifrequency bioelectrical impedance analysis for the estimation of extracellular fluid // Eur. J. Clin. Nutr. 1992. Vol. 46. P. 117–124.



7. Tothill P., Hannan W. J., Cowen S., Freeman C. P. Anomalies in the measurement of changes in total-body bone mineral by dual-energy X-ray absorptiometry during weight change // *J. Bone Miner. Res.* 1997. Vol. 12. P. 1908–1921.
8. Пулин А. М. Управление водно-электролитным балансом и парентеральное питание у новорожденных детей. СПб.: Издательство СПбГПМА, 2004. 35 с.
9. Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. / ред. Н. П. Шабалов. 5-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
10. Sarnaik A. P., Meert K., Hackbarth R., Fleischmann L. Management of hyponatremic seizures in children with hypertonic saline: a safe and effective strategy // *Crit. Care. Med.* 1991. Vol. 19 (6). P. 758–762.
11. Karp B. I., Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia // *Medicine (Baltimore)*. 1993. Vol. 72 (6). P. 359–373.
12. Oh M. S., Kim H. J., Carroll H. J. Recommendations for treatment of symptomatic hyponatremia // *Nephron*. 1995. Vol. 70. P. 143–150.
13. Clayton J. A., Le Jeune I. R., Hall I. P. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome // *QJM*. 2006. Vol. 99 (8). P. 505–511.
14. Hoorn E. J., Geary D., Robb M., Halperin M. L., Bohn D. Acute Hyponatremia Related to Intravenous Fluid Administration in Hospitalized Children: An Observational Study // *Pediatrics*. Vol. 113, N 5. 2004. P. 1279–1284.
15. Reynolds R. M., Padfield P. L., Seckl J. R. Disorders of sodium balance // *BMJ*. 2006. Vol. 332 (7543). P. 702–705.
16. Androgúe Y. J., Madias N. E. Hyponatremia // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342 (21). P. 1581–1589.
17. Moritz M. L., Ayus J. C. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline // *Pediatrics*. 2003. Vol. 1, N 11. P. 227–230.
18. Розенблюм Н. Водный и электролитный баланс // *Педиатрия* / Под ред. Дж. Грефа. М.: Практика, 1997. С. 265–288.
19. Наточин Ю. В. Почки. Справочник врача. СПб.: Изд. С.-Петербург. ун-та, 1997. 208 с.
20. Buerkert J. E., Martin D., Trigg D. Renal tubule handling of ammonium during acute respiratory acidosis // *Contrib. Nephrol.* 1985. Vol. 47. P. 134–139.
21. McDade G. Disorders of sodium balance: hyponatraemia and drug use (and abuse) // *BMJ*. 2006. Vol. 332 (7545). P. 853.
22. Sterns R. H., Silver S. M. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119 (7 Suppl 1). P. S12–16.
23. Fraser C. L., Arieff A. I. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatraemic encephalopathy // *Am J. Med.* 1997. Vol. 102. P. 67–77.
24. Ayas J. C., Arieff A. L. Brain damage and post-operative hyponatraemia: the role of gender // *Neurology*. 1996. Vol. 46. P. 323–328.
25. Gross P., Reimann D., Henschkowski J. Treatment of severe hyponatraemia; conventional and novel aspects // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12 (Suppl.). P. 10–14.
26. Winters R. W. Principles of Pediatric Fluid Therapy. Chicago: Abbott Laboratories, 1970. 674 p.
27. Saeed B. O., Beaumont D., Handley G. H. Severe hyponatraemia: investigation and management in a district general hospital // *J. Clin. Pathol.* 2002. Vol. 55. P. 893–896.
28. Lane N., Allen K. Hyponatraemia after orthopaedic surgery // *BMJ*. 1999. Vol. 318. P. 1363–1364.
29. Шабалов Н. П., Любименко В. А., Пальчик А. Б., Ярославский В. К. Асфиксия новорожденных. М.: МЕДпресс, 1999. 240 с.
30. Шабалов Н. П. Неонатология. СПб.: Специальная литература, 2006. Т. 1. 607 С. / М.: МЕДпресс-информ, 2006. Т. 2. 638 с.
31. Arieff A. I., Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states // *Kidney Int.* 1976. Vol. 10. P. 104–116.
32. Hiromatsu K., Kobayashi T., Fujii N., Itoyama Y., Goto I., Murakami J. Hypernatremic myopathy // *J. Neurol. Sci.* 1994. Vol. 122 (2). P. 144–147.
33. Ross E. J., Christie S. B. M. Hypernatremia // *Medicine (Baltimore)*. 1969. Vol. 48. P. 441–473.
34. Feig P. U., McCurdy D. K. The hypertonic state // *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 297. P. 1444–1454.
35. Kraft M. D., Btaiche I. F., Sacks G. S., Kudsk K. A. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2005. Vol. 62 (16). P. 1663–1682.
36. Haycock G. B. Hypernatraemia: diagnosis and management // *Arch. Dis. Child. Ed. Pract.* 2006. Vol. 91. ep8-ep8.
37. Nguyen K. M., Kurtz I. New insights into the pathophysiology of the dysnatremias: a quantitative analysis // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. 172–180.
38. Lima E. Q., Aguiar F. C., Barbosa D. M., Burdman E. A. Severe hypernatraemia (221 mEq/l), rhabdomyolysis and acute renal failure after cerebral aneurysm surgery // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 19. P. 2126–2129.
39. Schwaderer A. L., Schwartz G. J. Treating Hypernatremic Dehydration // *Pediatrics in Review*. 2005. Vol. 26. P. 148–150.
40. Gennari F. J., Kassirer J. P. Osmotic diuresis // *N. Engl. J. Med.* 1974. Vol. 291. P. 714–720.

41. Hyperosmolar states — hypernatremia // *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* / ed. Rose B. D. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1994. P. 695–736.
42. Palevsky P. M. Hypernatremia // *Primer on kidney diseases* / Greenberg A. ed. 2nd ed. San Diego, Calif.: Academic Press, 1998. P. 64–71.
43. Папаян А. В., Жукова Л. Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001. 384 с.
44. Waise A., Fiskens R. A. Severe hypernatraemia in obstructive uropathy // *J. R. Soc. Med.* 2001. Vol. 94, N 12. P. 637–638.
45. Nguyen M. K., Kurtz I. Correction of hypervolaemic hypernatraemia by inducing negative Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> balance in excess of negative water balance: a new quantitative approach // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23, N 7. P. 2223–2227.
46. Whitmire S. J. Nutrition-focused evaluation and management of dysnatremias // *Nutr. Clin. Pract.* 2008. Vol. 23, N 2. P. 108–121.
47. Palevsky P. M., Bhagrath R., Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients // *Ann Intern Med.* 1996. Vol. 124, N 2. P. 197–203.
48. Gennari F. J. Hypokalemia // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 451–457.
49. Adrogu H. J., Madias N. E. Hyponatremia // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1581–1589.
50. Finberg L., Harrison H. E. Hypernatremia in infants: an evaluation of the clinical and biochemical findings accompanying this state // *Pediatrics.* 1955. Vol. 16. P. 1–14.
51. Snyder N. A., Feigal D. W., Arieff A. I. Hypernatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity // *Ann. Intern. Med.* 1987. Vol. 107. P. 309–319.
52. Morris-Jones P. H., Houston I. B., Evans R. C. Prognosis of the neurological complications of acute hypernatraemia // *Lancet.* 1967. Vol. 2. P. 1385–1389.
53. Bruck E., Abal G., Aceto T. Pathogenesis and pathophysiology of hypertonic dehydration with diarrhea: a clinical study of 59 infants with observations of respiratory and renal water metabolism // *Am. J. Dis. Child.* 1968. Vol. 115. P. 122–144.
54. Hogan G. R., Dodge P. R., Gill S. R., Master S., Sotos J. F. Pathogenesis of seizures occurring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic // *Pediatrics.* 1969. Vol. 43. P. 54–64.
55. De Villota E. D., Cavanilles J. M., Stein L., Shubin H., Weil M. H. Hyperosmolal crisis following infusion of hypertonic sodium chloride for purposes of therapeutic abortion // *Am. J. Med.* 1973. Vol. 55. P. 116–122.
56. Arieff A. I., Massry S. G., Barrientos A., Kleeman C. R. Brain water and electrolyte metabolism in uremia: effects of slow and rapid hemodialysis // *Kidney Int.* 1973. Vol. 4 (3). P. 177–187.
57. Gullans S. R., Verbalis J. G. Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions // *Annu. Rev. Med.* 1993. Vol. 44. P. 289–301.
58. Oster J. R., Singer I. Hyponatremia, hypoosmolality, and hypotonicity: tables and fables // *Arch. Int. Med.* 1999. Vol. 159. P. 333–336.
59. Maesaka J. K., Gupta S., Fishbane S. Cerebral salt wasting syndrome: does it exist? // *Nephron.* 1999. Vol. 82. P. 100–109.
60. Oh M. S. Cerebral salt-wasting syndrome. We need better proof of its existence // *Nephron.* 1999. Vol. 82 (2). P. 110–114.
61. Lien Y. H., Shapiro J. I., Chan L. Effects of hypernatremia on organic brain osmoles // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 85. P. 1427–1435.
62. Barsoum N. R., Levine B. S. Current prescriptions for the correction of hyponatraemia and hypernatraemia: are they too simple? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17(7). P. 1176–1180.
63. Nguyen M. K., Kurtz I. A new quantitative approach to the treatment of the dysnatremias // *Clin Exp Nephrol.* 2003. Vol 7 (2). P. 125–137.
64. Liamis G., Kalogirou M., Saugos V., Elisaf M. Therapeutic approach in patients with dysnatraemias // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21 (6). P. 1564–1569.
65. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. пособие / Под ред. Проф. Н. П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 528 с.
66. Основы физиологии человека / Под ред. Б. И. Ткаченко. Т. 1. СПб.: Международный фонд истории науки, 1994. 566 с.
67. Baraton L., Ancel P. Y., Flamant C. et al. Impact of changes in serum sodium levels on 2-year neurologic outcomes for very preterm neonates. *Pediatrics.* 2009; 124 (4). [www.pediatrics.org/cgi/content/full/124/4/e655](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/124/4/e655)
68. Mannan M. A., Shahidulla M., Salam F., Alam M. S., Hossain M. A., Hossain M. Postnatal development of renal function in preterm and term neonates // *Mymensingh. Med J.* 2012. Vol. 21 (1). P. 103–108.
69. Basu P., Som S., Das H., Choudhuri N. Electrolyte status in birth asphyxia // *Indian. J. Pediatr.* 2010. Vol 77 (3). P. 259–62.
70. Yagasaki H., Kobayashi K., Nemoto A., Naito A., Sugita K., Ohyama K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 23 (1–2). P. 153–158.
71. Секреты неонатологии и перинатологии // ред. Полин Р. А., Спитцер А. Р. М.: Бином, 2011. 624 с.
72. Modi N. Management of fluid balance in the very immature neonate // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89 (2). P. F108– F111.

73. Shaffer S. G., Meade V. M. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants // *J. Pediatr.* 1989. Vol. 115. P. 285–290.
74. Haycock G. B., Aperia A. Salt and the newborn kidney // *Pediatr. Nephrol.* 1991. Vol. 5 (1). P. 65–70.
75. Modi N. Sodium intake and preterm babies // *Arch. Dis. Child.* 1993. Vol. 69 (1 spec No.). P. 87–91.
76. Hartnoll G., Bétrémieux P., Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on oxygen dependency and body weight in 25–30 week gestational age infants // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2000. Vol. 82, N 1. P. F19–F23.
77. Hartnoll G., Bétrémieux P., Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25–30 week gestation infants // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2000. Vol. 82. P. F24–F28.
78. Al-Dahhan J., Haycock G. B., Nichol B., Chantler C., Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates: III. Effect of salt supplementation // *Arch Dis Child.* 1984. Vol. 59, N 10. P. 945–950.
79. Haycock G. B., Aperia A. Salt and the newborn kidney // *Pediatr. Nephrol.* 1991. Vol. 5. P. 65–70.
80. Moritz M. L., Ayus J. C. Hyponatremia in Preterm Neonates: Not a Benign Condition. *Pediatrics.* 2009. Vol. 124, N 5. P. 1014–1016.
81. Modi N. Hyponatraemia in the newborn // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 1998. Vol. 78. P. F81–F84.
82. Drysdale S. B., Coulson T., Cronin N., Manjaly Z. R., Piyasena C., North A., Ford-Adams M. E., Broughton S. The impact of the National Patient Safety Agency intravenous fluid alert on iatrogenic hyponatraemia in children // *Eur. J. Pediatr.* 2010. Vol. 169, N 7. P. 813–817.
83. Tannuri A. C., Silva L. M., Leal A. J., Moraes A. C., Tannuri U. Does administering albumin to postoperative gastroschisis patients improve outcome? // *Clinics (Sao Paulo).* 2012. Vol. 67, N 2. P. 107–111.
84. Coulthard M. G., Hey E. N. Effect of varying water intake on renal function in healthy preterm babies // *Arch Dis Child.* 1985. Vol. 60. P. 614–620.
85. Посібник з неонатології: Пер. з англ. / Ред. Джон П. Клоерті, Ерік К. Ейхенвальд, Енн Р. Старк. Шосте видання. К.: Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобиля; Вид-во «Фенікс», 2010. 856 с.
86. Takahashi N., Hoshi J., Nishida H. Water balance, electrolytes and acid base balance in extremely premature infants // *Acta Paediatr. Jpn.* 1994. Vol. 36. C. 250–255.
87. Al-Dahhan J., Jannoun L., Haycock G. Effect of salt supplementation of newborn premature infants on neurodevelopmental outcome at 10–13 years of age // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* 2002. Vol. 86, N 2. P. F120–F123.
88. Mir N. A., Faquih A. M., Legnain M. Perinatal risk factors in birth asphyxia: relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 16,365 consecutive live births // *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1989. Vol. 15, N 4. P. 351–357.
89. Murphy D. J., Hope P. L., Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study // *BMJ.* 1997. Vol. 314, N 7078. P. 404–408.
90. Ertl T., Hadzsiev K., Vincze O. et al. Hyponatremia and sensorineural hearing loss in preterm infants // *Biol. Neonate.* 2001. Vol. 79, N 2. P. 109–112.
91. Li Y. F., Lu G. J., Han Y. K. Risk factors for intracranial hemorrhage in very low birth weight infants [in Chinese] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2007. Vol. 9, N 4. P. 297–300.
92. Haycock G. B. The influence of sodium on growth in infancy // *Pediatr Nephrol.* 1993. Vol. 7. P. 871–875.
93. Strange K. Maintenance of cell volume in the central nervous system // *Pediatr Nephrol.* 1993. Vol. 7. P. 689–697.
94. Lambert H. J., Coulthard M. G., Palmer J. M. et al. Control of sodium and water balance in the preterm neonate // *Pediatr Nephrol.* 1990. Vol. 4. P. C53.
95. Gruskin A. B., Sarnaik A. Hyponatraemia: pathophysiology and treatment, a pediatric perspective // *Pediatr Nephrol.* 1992. Vol. 6. P. 280–286.
96. King R. I., Mackay R. J., Florkowski C. M., Lynn A. M. Electrolytes in sick neonates — which sodium is the right answer? // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2013. Vol. 98, N 1. P. F74–6.
97. Balasubramanian K., Kumar P., Saini S. S., Attri S. V., Dutta S. Isotonic versus hypotonic fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia — a double-blind, randomized, controlled trial // *Acta Paediatr.* 2012. Vol. 101, N 3. P. 236–241.
98. Shimizu F., Shibasaki M., Nakajima Y., Shime N. [Case report of TGA-1 neonate with hyponatremia] // *Masui.* 2011. Vol. 60, N 1. P. 88–90.
99. Tannuri A. C., Sbragia L., Tannuri U., Silva L. M., Leal A. J., Schmidt A. F., Oliveira-Filho A. G., Bustorff-Silva J. M., Vicente Y. A., Tazima M. F., Pileggi F. O., Camperoni A. L. Evolution of critically ill patients with gastroschisis from three tertiary centers // *Clinics (Sao Paulo).* 2011. Vol. 66 (1). P. 17–20.
100. Жидков Ю. Б., Колотилев Л. В. Инфузорно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых: Справочно-практическое пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 302 с.
101. Manganaro R., Mami C., Marrone T. et al. Incidence of dehydration and hypernatremia in exclusively breast-fed infants // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 139. P. 673–675.
102. Thøstesen L. M., Fenger-Grøn J. [Severe dehydration in a newborn following ambulatory birth] // *Ugeskr. Laeger.* 2011. Vol. 173 (37). P. 2253–2254.

103. Laing I. A., Wong C. M. Hyponatraemia in the first few days: is the incidence rising? // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2002. Vol. 87. P. F158–F162.
104. Chaudhary R., Twaddle S., Levi R. et al. Hyponatremic dehydration in breast-fed infants // *Paediatrics Today.* 1998. Vol. 6. P. 85–87.
105. Neifert M. R. Prevention of breastfeeding tragedies // *Pediatr. Clin. North. Am.* 2001. Vol. 48. P. 273–297.
106. Zaki S. A., Mondkar J., Shanbag P., Verma R. Hyponatremic dehydration due to lactation failure in an exclusively breastfed neonate // *Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl.* 2012. Vol. 23 (1). P. 125–128.
107. Aroor A. R., Krishnan L., Reyes Z., Fazallulah M., Ahmed M., Khan A. A., Al-Farsi Y. Early versus Late Parenteral Nutrition in Very Low Birthweight Neonates: A retrospective study from Oman // *Sultan Qaboos. Univ. Med. J.* 2012. Vol. 12 (1). P. 33–40.
108. Shahid S., Fraser D. D., Driman D. K., Bax K. C. Severe hyponatremic dehydration and metabolic acidosis due to neonatal intestinal microvillus inclusion disease // *Neonatology.* 2012. Vol. 101 (2). P. 154–158.
109. Boskabadi H., Maamouri G., Ebrahimi M., Ghayour-Mobarhan M., Esmaily H., Sahebkar A., Ferns G. A. Neonatal hyponatremia and dehydration in infants receiving inadequate breastfeeding // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 19 (3). P. 301–307.
110. Korkmaz A., Yigit S., Firat M. et al. Cranial MRI in neonatal hyponatremic dehydration // *Pediatr. Radiol.* 2000. Vol. 30. P. 323–325.
111. Boensch M., Oberthuer A., Eifinger F., Roth B. Life-threatening hyponatremic dehydration in a 7-week-old exclusively breastfed infant as a cause of a decline in breastmilk volume and parental language barriers in a North African family // *Klin. Padiatr.* 2011. Vol. 223 (1). P. 40–42.
112. Staub E., Wilkins B. A fatal case of hyponatremic dehydration in a neonate // *J Paediatr Child Health.* 2012. Vol. 48 (9). P. 859–862.
113. Lim W. H., Lien R., Chiang M. C., Fu R. H., Lin J. J., Chu S. M., Hsu J. F., Yang P. H. Hyponatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extremely low birth weight infants // *J. Perinatol.* 2011. Vol. 31 (3). P. 193–198.
114. Barnette A. R., Myers B. J., Berg C. S., Inder T. E. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant // *Ann Neurol.* 2010. Vol. 67, N 6. P. 817–823.