

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Гипернатриемия у детей. Фокус на неврологические осложнения

Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-27-91, e-mail: rtepaev@inbox.ru

Статья поступила: 16.01.2012 г., принята к печати: 01.03.2012 г.

Гипернатриемия — электролитное расстройство у пациентов на госпитальном этапе лечения. Симптоматическая гипернатриемия ассоциируется с тяжелыми неврологическими расстройствами. Степень дисфункций варьирует от легких нарушений поведения до судорожного синдрома, комы и зависит от длительности и глубины гипернатриемии. Неврологические расстройства обусловлены, с одной стороны, сморщиванием нейроцитов на фоне высокой концентрации натрия в крови, с другой — развитием отека головного мозга при быстрой коррекции гипернатриемии. Симптоматическая гипернатриемия является грозным осложнением и ассоциируется с существенным повышением показателей смертности у детей с широким спектром заболеваний. В работе изложены современные подходы к патофизиологии, диагностике и лечению гипернатриемии.

Ключевые слова: гипернатриемия, причины, диагностика, формы, коррекция, несахарный диабет, дети.

23

Концентрация натрия в сыворотке определяет ее осмоляльность и является основополагающим инструментом контроля водного баланса организма. Поддержание баланса определяется жаждой, синтезом вазопрессина (антидиуретического гормона), образованием эндогенной воды в процессе обмена и реабсорбционными возможностями почек. Дисбаланс в работе данной системы сопровождается патологией обмена натрия — гипонатриемией или гипернатриемией [1]. Под гипернатриемией понимают повышение уровня сывороточного натрия свыше 145 ммоль в литре. Важно отметить, что гипернатриемия в подавляющем большинстве случаев (за исключением ятрогенных причин) является нарушением водного обмена, а не следствием нарушения обмена натрия [2]. Причины развития данного состояния многочисленны: ограничение жидкости в связи с тяжелыми формами хронических заболеваний, неврологическими осложнениями; критические

состояния, недоношенность, алиментарная недостаточность при грудном вскармливании. По данным литературы, гипернатриемия отмечается более чем у 1% госпитализированных пациентов в США, 60% зарегистрированных состояний гипернатриемии приходится на госпитализированных детей [3, 4]. Необходимо отметить, что дети раннего возраста, особенно первого года жизни, а также пациенты, находящиеся на механической вентиляции легких, считаются группой высокого риска. Кроме того, физиологические особенности детского организма — большая площадь тела относительно массы и роста, более высокое содержание воды в организме (70–80% у новорожденных, 70% у детей грудного возраста, 60% у детей раннего возраста и менее 60% у взрослых), существенные потери жидкости с поверхности тела в сравнении со взрослыми пациентами — предрасполагают к дегидратации и развитию гипонатриемии.

R.F. Tepaev^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Hypernatremia in children. Focus on the neurological complications

The hypernatremia is an electrolyte disorder in patients at the hospital stage of the treatment. The symptomatic hypernatremia is associated with severe neurological disorders. The degree of dysfunction varies from mild behavioral disturbances to convulsions, coma, and depends on the duration and depth of hypernatremia. Neurological disorders are caused, on the one hand, by the shrinkage of neurocytes in the background of a high concentration of sodium in the blood, on the other — by the development of brain edema related to the rapid correction of hypernatremia. Symptomatic hypernatremia is the threatening complication and is associated with a significant mortality increase in children with a wide range of diseases. The paper describes current approaches to the pathophysiology, diagnosis and treatment of hypernatremia.

Key words: hypernatremia, causes, diagnosis, forms, correction, diabetes insipidus, children.

Патофизиология

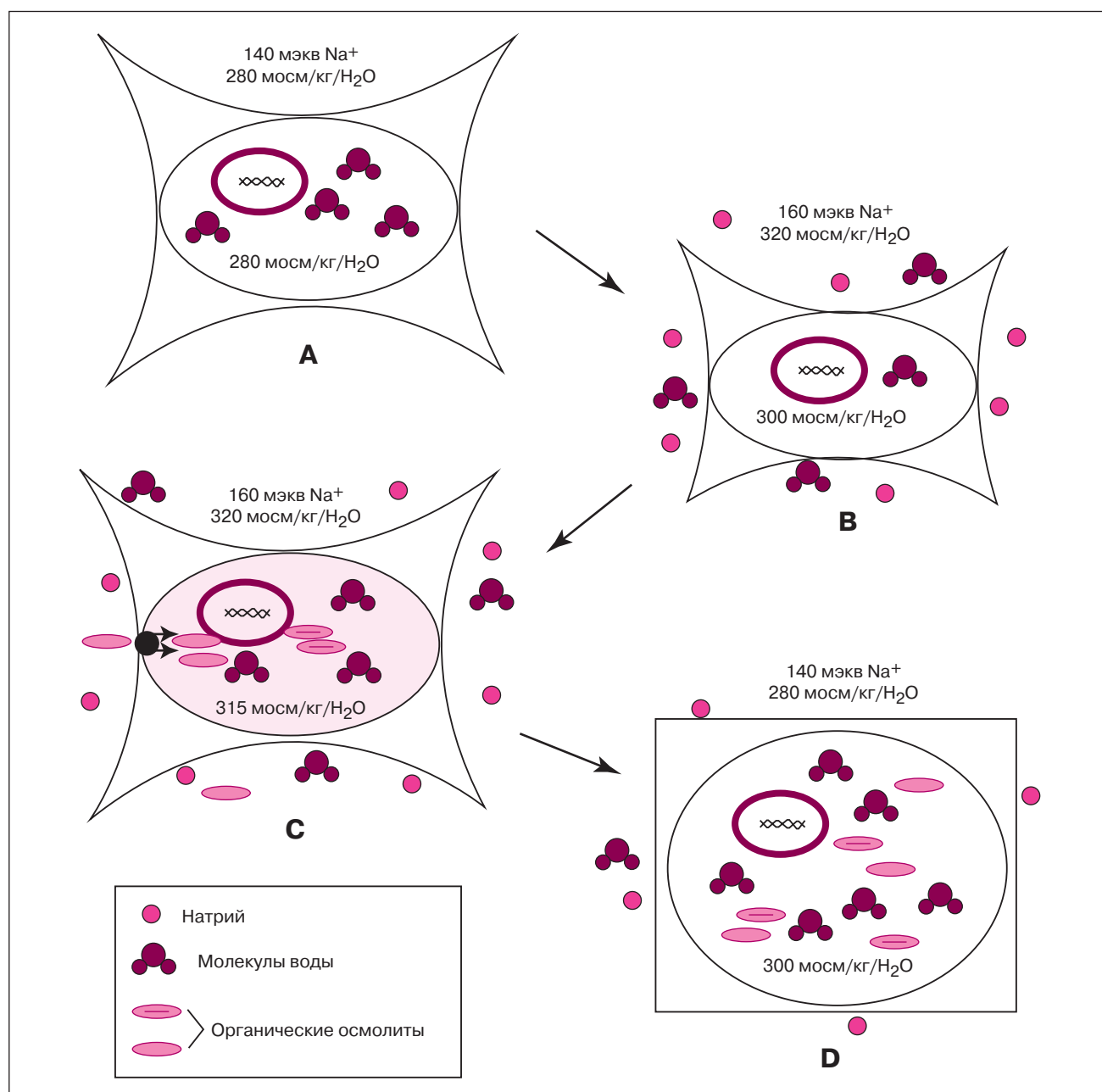
Патофизиологическая основа данного состояния в большинстве случаев характеризуется дефицитом общей воды организма (ОВО) относительно общего содержания натрия:

- вследствие потери свободной воды (например, сахарный диабет);
- потери свободной воды, превышающей потери натрия (например, диарея);
- назначения энтеральных или парентеральных формул с высоким содержанием натрия [5].

Гипернатриемия вызывает гиперосмоляльность сыворотки и внеклеточной жидкости, что сопровождается

пассивным движением воды из клеточного пространства во внеклеточное (рис.) [6]. В результате происходит клеточная дегидратация для выравнивания осмоляльности внутри- и внеклеточного пространств, что особенно критично для клеток головного мозга. Тяжелая гипернатриемическая дегидратация сопровождается уменьшением объема головного мозга с повреждением кровеносных церебральных сосудов, вызывающим геморрагические инсульты, энцефалопатии, параличи, судороги. Важно отметить, быстрая регидратация гипотоническими растворами при хронической гипернатриемии вызывает отек головного мозга с высоким риском развития комы, судорожного синдрома и летального исхода [7].

Рис. А — нормальная клетка; **В** — ответ клетки на гиперосмоляльность внеклеточного пространства: пассивный осмос — движение воды из клеточного во внеклеточное пространство с уменьшением клеточного объема; **С** — в ответ на гиперосмоляльность внеклеточного пространства и уменьшение клеточного объема происходит активный транспорт органических осмолитов из внеклеточного пространства и внутриклеточный синтез осмолитов; **Д** — быстрая коррекция внеклеточной гиперосмоляльности приводит к пассивному осмосу воды в клетку в относительно гиперосмоляльное клеточное пространство, вызывая набухание клеток, их повреждение и смерть [6]



Причины гипернатриемии

Гипернатриемия отражает дефицит общей воды организма относительно общего содержания натрия (Na). В связи с тем фактом, что общее содержание натрия в организме определяет объем внеклеточной жидкости, гипернатриемия обычно различают в зависимости от этого объема: гиповолемическая, нормоволемическая и гипervолемическая. В данном контексте важно отметить, что объем внеклеточной жидкости не является полным отражением эффективного объема плазмы, то есть его снижение может происходить параллельно уменьшению объема внеклеточной жидкости или разнонаправлено, например, при сердечной недостаточности, гипоальбуминемии или синдроме капиллярной утечки (capillary leak syndrome). В табл. 1 представлены причины гипернатриемии у детей.

Гиповолемическая гипернатриемия

У пациентов с гиповолемической гипернатриемией отмечается потеря общей воды организма, преобладающая над потерями натрия. Наиболее распространенными причинами данного типа дегидратации у детей являются диарея и рвота, при этом возможны различные сценарии развития — как гипер-, так и гипонатриемии. По данным литературы, острая гипернатриемическая дегидратация у детей раннего возраста может быть следствием использования активированного угля на основе 70% сорбитола при передозировке теофиллина [8]. Концентрированный сорбитол действует как осмотически активный агент и вызывает движение свободной воды из кровяного русла в просвет кишечника, вызывая диарею. В таких случаях отмечается высокая осмоляльность мочи и низкая концентрация натрия в ней (< 20 ммоль/л).

Ренальные причины гиповолемической гипернатриемии включают использование диуретиков, гиперосмолярные состояния. Так, петлевые диуретики ингибируют реабсорбцию натрия в концентрирующей порции нефрона и увеличивают водный клиренс. Маннитол, глицерин, реже мочеви́на повреждают концентрационную функцию

почек с развитием гипернатриемии. Наиболее распространенная причина осмотического диуреза — гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом. В таких случаях имеет место гипо- или изоосмоляльность мочи с концентрацией натрия более 20 ммоль/л.

Нормоволемическая гипернатриемия

У детей с нормоволемической гипернатриемией отмечаются равнозначные потери как общей воды организма, так и натрия. Экстраренальными причинами данного состояния являются перспирационные потери жидкости, включая респираторные потери: тахипноэ, гипервентиляцию, механическую вентиляцию легких без адекватного увлажнения дыхательной смеси, потери с поверхности кожи (гипертермия, недоношенность, проведение фототерапии и использование источников лучистого тепла без адекватного водного восполнения). Среди других причин наиболее важно отметить приобретенный или врожденный несахарный диабет центрального или почечного генеза [9, 10]. Причины развития несахарного диабета представлены в табл. 2. Как следует из данных таблицы, наиболее частыми причинами развития приобретенного несахарного диабета являются травмы центральной нервной системы (ЦНС), опухоли, инфекции, поражения гипоксического генеза, нейрохирургические вмешательства, смерть мозга нетравматического генеза. Важно отметить, что в течение заболевания можно выделить три фазы:

- 1) инициальная фаза полиурии (от нескольких часов до нескольких дней);
- 2) фаза антидиуреза, вероятно, обусловленная высвобождением антидиуретического гормона из поврежденных аксонов (от нескольких часов до нескольких дней);
- 3) вторая фаза полиурии, длительность которой зависит от характера повреждения.

Гипervолемическая гипернатриемия

Гипervолемическая гипернатриемия в большинстве случаев является ятрогенной проблемой, обусловлен-

Таблица 1. Причины гипернатриемии у детей

Описание	Путь потери жидкости	Пример
Гиповолемическая гипернатриемия		
Потери ОВО преобладают над потерями натрия (Na), общее содержание Na в организме снижено	Потери через ЖКТ	Диарея Рвота
	Потери через кожу	Ожоги Чрезмерное потоотделение
	Потери через почки	Заболевания почек Осмотический диурез (гипергликемия, мочеви́на, маннитол)
Нормоволемическая гипернатриемия		
Потери ОВО с содержанием в организме Na, близким к нормальному	Респираторные потери	Тахипноэ Механическая вентиляция легких
	Потери через кожу	Чрезмерное потоотделение Гипертермия Источники лучистого тепла Фототерапия
	Потери через почки	Центральный несахарный диабет Нефрогенный несахарный диабет Синдром переустановки осмостата
Гипervолемическая гипернатриемия		
Общее содержание Na в организме повышено на фоне нормального или повышенного уровня ОВО	Назначение растворов с высоким содержанием Na	Гипертонические растворы NaCl Бикарбонат Na Несбалансированное парентеральное питание

Примечание. ОВО — общая вода организма; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Причины развития несахарного диабета

Центральный	Врожденный	Наследственный
		Идиопатический
	Приобретенный	Травма головы, глаз
		Опухоли центральной нервной системы (ЦНС)
		Инфекции: - энцефалит - менингит - синдром Гийена–Барре - гипоксия (новорожденные)
		Состояния после нейрохирургических вмешательств
		Патология сосудов ЦНС: - аневризмы - тромбозы - кровоизлияния
		Смешанные причины: - гистиоцитозы - гранулематозы (саркоидоз, туберкулез, гранулематоз Вегенера) - нетравматическая смерть мозга
Почечный	Врожденный	VR ₂ -мутация, X-сцепленная AQP2 мутация
	Приобретенный	Хроническая почечная недостаточность
		Тубулоинтерстициальные заболевания почек
		Гиперкальциемия
		Гипокалиемия
		Побочные эффекты медикаментов: алкоголь, препараты лития, диуретики, амфотерицин В, демеклоциклин
		Серповидно-клеточная анемия
		Погрешности диеты: первичная полидипсия, ограниченное введение хлорида натрия, белка

ной назначением гипертонических растворов бикарбоната натрия в процессе сердечно-легочной реанимации, коррекции метаболического ацидоза. Другая частая причина — проведение инфузионной терапии, включающей гипертонические растворы хлорида натрия для коррекции гипонатриемии. В группе риска также находятся пациенты с травмой ЦНС (проведение осмотерапии с целью снижения интракраниальной гипертензии часто сопровождается гипернатриемией). К неастрогенным причинам гиперволемической гипернатриемии относится первичный гиперальдостеронизм. Кроме того, данное патологическое состояние развивается, когда человек захлебывается морской водой.

Клинические проявления

Клинические проявления гипернатриемии обусловлены преимущественно поражением ЦНС, а также симптомами дегидратации в случае гиповолемии. Тяжесть состояния пациентов и, соответственно, выраженность клинических проявлений зависят от глубины и скорости возникновения гипернатриемии. У 70–75% детей с гипернатриемией, возникшей в течение 48 ч, отмечается повышенная раздражительность, крик высокой тональности, нарушения сознания, варьирующие от сонливости до комы, нормальный или повышенный мышечный тонус, судорожный синдром. Кроме того, у пациентов данной группы могут отмечаться гипергликемия и гипокальциемия. Клиническая манифестация гипернатриемии у новорожденных и детей первого года жизни проявляется тошнотой, рвотой, лихорадкой, респираторным дистресс-синдромом, спастичностью, тонико-клоническими судорогами, комой. В эксперименте установлено, смерть, вызванная дыхательной недостаточностью, отмеча-

ется у животных при осмоляльности сыворотки более 430 мосмоль/л [11]. По данным литературы, летальность у детей с остро развившейся гипернатриемией варьирует в пределах 10–45%; у 15%, перенесших гипернатриемию, отмечаются неврологические осложнения, включая интеллектуальный дефицит, судорожный синдром, спастические параличи. В случае хронической гипернатриемии летальность составляет 10% [7, 12].

Диагностика

Диагностика гипернатриемии основывается на верификации основного заболевания (данные анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования), определении уровня сывороточного натрия, альдостерона, кортизола, антидиуретического и адренокортикотропного гормонов, глюкозы, диуреза, уровня натрия мочи, осмоляльности сыворотки и мочи. У пациентов с полиурией необходимо проведение дифференциального диагноза полиурических состояний, включая несахарный диабет почечного и центрального происхождения. Надежным способом дифференциальной диагностики различных форм полиурии является двухступенчатая комбинированная функционально-фармакологическая проба с лишением воды и последующим введением вазопрессина (АДГ).

Лечение

Прежде чем приступить к лечению гипернатриемии клиницист должен знать ответ на два важнейших вопроса:

- Какой волемический статус у ребенка?
- Как долго развивалась гипонатриемия (хроническая или острая)?

Основная цель лечения при гиповолемической гипернатриемии — нормализация уровня сывороточного натрия с параллельной коррекцией гиповолемии. Тактику регидратации определяют в зависимости от степени обезвоживания. Оральная дегидратация проводится при эксикозе I–II степени у пациентов без тяжелой патологии желудочно-кишечного тракта.

Тяжелые формы эксикоза (II–III степени), нарушения ментального статуса, симптоматика гиповолемического шока, неэффективность пероральной регидратации, тяжелые дисфункции со стороны желудочно-кишечного тракта (неукротимая рвота, нарастание диарейного синдрома), олигурия и анурия, не поддающиеся коррекции при пероральной регидратации являются показаниями для проведения парентеральной регидратации [13].

Условно-инфузионная терапия состоит из двух фаз.

- I. Неотложная помощь. Тяжелая форма дегидратации вызывает развитие гиповолемического шока, что определяет экстренность проводимых мероприятий:
 - обеспечение внутривенного, а при его отсутствии — внутрикостного доступа;
 - болюсное введение (в течение 15 мин) изотонических кристаллоидов из расчета 20 мл/кг массы тела (например, Рингер лактат, 0,9% раствор хлорида натрия);
 - дополнительные болюсные введения кристаллоидов в зависимости от тяжести дегидратации и клинического ответа на проводимую инфузию.
- II. Коррекция объема циркулирующей крови, эксикоза и текущих патологических потерь. Суточный объем жидкости для регидратации ориентировочно определяют как сумму физиологической потребности ребенка в жидкости в течение суток, объема, необходимого для коррекции эксикоза, и объема текущих патологических потерь.

Расчет жидкости, необходимой для возмещения эксикоза, можно произвести, используя следующие формулы:

- общая вода организма (ОВО) у взрослых и детей старшего возраста составляет 60% массы тела (у новорожденных и детей раннего возраста ОВО превышает 70%), в связи с чем производится следующий расчет: $ОВО = 0,6 \times m$, где m — масса тела в кг;
- дефицит жидкости (л) = $0,6 \times m \times [(Na \text{ сывороточный ммоль/л: } 140 \text{ ммоль/л}) - 1]$.

Состав инфузионных сред во второй фазе зависит от степени волемии. Так, при гиповолемической гипернатриемии используют 0,45 или 0,2% раствор хлорида натрия для создания эуволемии и исключения быстрой нормализации уровня натрия. При гиперводемической гипернатриемии, обусловленной переливанием бикар-

боната натрия и концентрированных растворов натрия, целесообразно использовать 5% раствор глюкозы на воде в комбинации с петлевыми диуретиками. При нормоволемической гипернатриемии дефицит жидкости необходимо корригировать 0,45% раствором хлорида натрия или 5% глюкозой (в клинической практике наиболее доступный вариант 0,9% раствор хлорида натрия и 5% раствор глюкозы в соотношении 1:1). При гипернатриемии в комбинации с гипергликемией рекомендуется использовать 0,25% раствор глюкозы на воде в связи с тем, что быстрая коррекция гипергликемии, особенно при использовании инсулина, ассоциируется с отеком головного мозга.

Основная цель регидратации во второй фазе — коррекция дефицита жидкости и нормализация уровня натрия. Важно отметить, что темп снижения содержания натрия в сыворотке не должен превышать 10–12 ммоль/л в 24 ч или 0,5 ммоль/ч. Превышение указанной скорости ассоциируется с катастрофическими неврологическими расстройствами, включая отек мозга и смерть. Наиболее безопасный терапевтический режим — нормализация концентрации натрия в течение 48–72 ч. Рекомендуется определять уровень натрия каждые 4 ч. В случае если скорость снижения уровня натрия менее чем 0,5 ммоль/л в час, рекомендуется снизить концентрацию натрия в стартовом растворе. Важно, что гипернатриемическая дегидратация часто сопровождается гипергликемией и гипокальциемией, поэтому необходим динамичный контроль указанных параметров. При проведении диагностики и лечения детей с гипернатриемией целесообразно привлечение таких специалистов, как нефролог, реаниматолог, эндокринолог. Лечение симптоматической гипернатриемии должно проводиться в условиях отделения интенсивной терапии [14].

Терапия несахарного диабета определяется формой заболевания. Основным методом терапии — лечение основного заболевания, при органической и идиопатической формах болезни — диета с ограниченным введением натрия и белка и заместительная терапия синтетическими аналогами вазопрессина (Минирин).

В заключение считаю необходимым обратить внимание читателя на парадоксальность гипернатриемии: существует возможность повреждения центральной нервной системы как на этапе развития гипернатриемии (сморщивание нейроцитов), так и на фоне неадекватной (т.е. быстрой) ее коррекции (отек головного мозга) с развитием и в том, и другом случаях тяжелых неврологических осложнений, ассоциирующихся с высоким уровнем летальности и инвалидизации пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hyponatremia and hypernatremia. In: H. J. Adrogué, D. E. Wesson. Salt & water. Boston: Blackwell Scientific. 1994. P. 205–284.
2. Feig P.U., McCurdy D.K. The hypertonic state. *N Engl J Med*. 1977; 297: 1444–1454.
3. Konetzny G., Bucher H.U., Arlettaz R. Prevention of hypernatraemic dehydration in breastfed newborn infants by daily weighing. *Eur J Pediatr*. 2008.
4. Moritz M.L., Ayus J.C. The changing pattern of hypernatremia in hospitalized children. *Pediatrics*. 1999; 104 (3 Pt. 1): 435–439.
5. Conley S.B. Hypernatremia. *Pediatr Clin North Am*. 1990; 37 (2): 365–372.
6. Semenovskaya Z. Hypernatremia in emergency medicine. 2009. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/766683>
7. Moritz M.L., Ayus J.C. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20 (12): 1687–1700.
8. Farley T.A. Severe hypernatremic dehydration after use of an activated charcoal — sorbitol suspension. *J Pediatr*. 1986; 109: 719.
9. Adrogué H.J., Madias N.E. Hypernatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1493.
10. Birnbaumer M. The V2 vasopressin receptor mutations and fluid homeostasis. *Cardiovasc Res*. 2001; 51: 409.
11. Lockwood A. Acute and chronic hyperosmolality: effects on cerebral amino acids and energy metabolism. *Arch Neurol*. 1975; 32: 6263.
12. Lohr J., Springate J., Feld L. Seizures during correction of hypernatremic dehydration in infant. *Am J Kidney Dis*. 1989; 14: 232.
13. Robertson G., Carrihill M., Hatherill M. et al. Relationship between fluid management, changes in serum sodium and outcome in hypernatraemia associated with gastroenteritis. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43 (4): 291–296.
14. Elenberg E. Pediatric Hypernatremia. 2012. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/907653>