

К.Р. Ермолаева^{1, 2}, В.В. Лазарев¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Российская детская клиническая больница, Москва

Применение кристаллоидных препаратов в инфузионной терапии у детей (обзор литературы)

Ключевые слова: инфузионная терапия, кристаллоидные инфузионные растворы, дети.

Контактная информация: Ермолаева Кьдана Романовна.

E-mail: ermolaeva_dana@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2013

Среди многообразия задач инфузионной терапии основные – адекватная гидратация тканей, предотвращение электролитного дисбаланса и поддержание нормогликемии [1, 2]. С этой целью применяют инфузионные растворы с физиологическим содержанием электролитов, предназначенные для замещения потери внутрисосудистой жидкости и предотвращения гиповолемии, стабилизации гемодинамики и жизненно важных функций организма. Помимо знаний физиологии и патофизиологии водно-электролитного обмена в детском возрасте, для адекватной инфузионной терапии необходимо понимание фармакологии инфузионных препаратов, их дозирования, технологии применения, нарушение которых может негативно сказаться на прогнозе заболевания [3].

Впервые инфузионная терапия, выполненная ребенку, была описана в 1918 году *Blackfan* и *Maxcy*, которые сообщили об успешном лечении обезвоживания у детей путем интраперитонеального вливания 0,8%-ного солевого раствора. В 1931 году *Karelitz* и *Schick* использовали метод внутривенного введения 5%-ного раствора декстрозы в сочетании с любым изотоническим раствором или раствором Рингер-лактата для «детоксикации» обезвоженных детей. Их метод внутривенного использования растворов в лечении обезвоживания снизил детскую смертность с 63 до 23%. В течение следующих 30 лет работы ученых *Gamble*, *Darrow*, *Crawford*, *Wallace* и других помогли определить природу внеклеточной жидкости и обосновали эффективность применения инфузионной терапии [4].

K.R. ERMOLAYEVA, V.V. LAZAREV

The use of crystalloid pharmaceutical products for infusion therapy in children (literature review)

Key words: *infusion therapy, crystalloid infusion solutions, children.*

Хотя патофизиологические основы парентеральной инфузионной терапии были определены в первой половине XX века, некоторые ее аспекты до сих пор остаются спорными. Проявления ятрогенной гипонатриемии при использовании гипотонических растворов привели к критической переоценке метода *Holliday-Segar* (1957) для расчета инфузионной терапии в послеоперационном периоде [1], согласно которому для метаболизма 1 ккал энергии необходим 1 мл воды. Авторы полагали, что основной метаболизм у ребенка в критическом состоянии составляет 100–120 ккал/кг/сут, однако позже было выявлено, что он составляет лишь 50–60 ккал/кг/сут. Это послужило причиной пересмотра принципов расчета инфузионной программы, так как объем вводимой жидкости в два раза превышал реальные потребности ребенка [5].

У детей, находящихся в критическом состоянии, внутривенное введение инфузионных электролитных растворов – наиболее распространенная манипуляция. Это помогает спасти жизнь, но при неправильном использовании способно нанести ребенку большой вред [1].

По совокупности применения в инфузионной терапии преобладают различные солевые растворы. Натрий – основной компонент таких растворов, он представляет собой главный электролит, содержащийся в жидкости внеклеточного пространства, причем 80% его расположено вне сосудистого русла [6]. Следовательно, внутривенно введенный в составе солевых растворов натрий, вскоре оказывается за пределами сосудистой системы. В настоящее время большинство анестезиологов предпочитает использовать для восполнения дефицита жидкости 0,9%-ный раствор натрия хлорида или Рингер-лактат [4].

В последние годы подход к периоперационной инфузионной терапии у детей претерпел изменения. На протяжении многих лет для этой цели у детей использовали гипотонический электролитный раствор с добавлением 5%-ной глюкозы, но нередко это приводило к тяжелой гипонатриемии и гипергликемии [7].

Были разработаны *кристаллоидные растворы* для увеличения объема интерстициального пространства, куда они способны достаточно быстро перемещаться. Например, в сосудистом русле останется всего 20% изотонического раствора натрия хлорида через 1 час после его внутривенной инфузии. Эти растворы успешно используются для возмещения жидкости при различных формах ее потери и дефицита в организме пациента [8–14].

Изменение объема циркулирующей крови после введения кристаллоидных растворов зависит от применяемого препарата. В частности, внутривенное

введение 1 л раствора Рингера с лактатом приводит к увеличению объема циркулирующей крови примерно на 60 мл на площадь поверхности тела 0,5 м², что будет сопровождаться соответствующим распределением ионов натрия в различных водных секторах [15].

Некоторые растворы кристаллоидов представлены в *таблице*. Арсенал подобных препаратов достаточно широк, поэтому мы приводим наиболее часто применяемые в клинической практике.

Детальное последовательное исследование возможностей данных препаратов, несмотря на длительную историю их применения в клинической практике, указывает на неоднозначность их влияния, которая зависит от характера патологии, объема и режима использования. Так, внутривенное введение большого количества изотонического раствора натрия хлорида (водный 0,9%-ный раствор NaCl) может спровоцировать развитие гиперхлоремического метаболического ацидоза [16].

Раствор Рингера с лактатом (Рингер-лактат) имеет более физиологичный состав, чем изотонический раствор натрия хлорида. Это сбалансированный комбинированный препарат, содержащий, в частности, раствор натрия хлорида и солей калия и кальция. В качестве буфера в раствор добавлен лактат (молочная кислота), который связывает водородные ионы, а затем в печени превращается в глюкозу или метаболизируется. При этом *pH* среды возрастает. На это указывают в своей работе *Isabelle Murat, Marie-Claude Dubois* (2008), отмечая, что раствор Рингер-лактат быстро разлагается до бикарбоната в печени и ведет себя как буфер [2]. Раствор изотоничен по отношению к плазме крови. Однако нет никаких оснований говорить о растворе Рингер-лактат как об инфузионной среде, имеющей существенные преимущества перед изотоническим раствором натрия хлорида. В частности, нет достоверных подтверждений того, что имеющийся в растворе лактат обеспечивает достаточную емкость буферной системы при шоке [17]. Кроме того, ионы K⁺, содержащиеся в растворе, могут оказать негативное влияние на состояние больных с недостаточностью надпочечников и заболеваниями почек; ионы Ca²⁺ способны оказывать неблагоприятное влияние на восстановление кровотока после реанимационных мероприятий у больных с геморрагическим шоком. Наряду с препаратами крови существует ряд лекарственных средств, несовместимых с раствором Рингер-лактат вследствие его способности взаимодействовать с ионами Ca²⁺ в растворе (ампициллин, вибрамицин, миноциклин и др.).

Раствор «Нормосоль» по сравнению с раствором Рингер-лактат имеет примерно в два раза более вы-

Таблица Кристаллоидные растворы							
Раствор	Натрий, ммоль/л	Хлор, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Кальций/ магний, ммоль/л	Буфер, ммоль/л	pH	Осмоляльность, мОсм/кгH ₂ O
Плазма	141	103	4-5	5/2	Бикарбонат (26)	7,4	289
0,9%-ный NaCl	154	154	-	-	-	5,7	308
Раствор Ригера с лактатом	130	109	4	3/0	Лактат (28)	6,7	273
Раствор Ригера	138	140	1,3	0,7/0	Бикарбонат (1,2)	7,0	281
Раствор Ригера (Фрезениус)	147	155	4	2,25/0	-	-	309
Лактосол	139	115	4	1,5/1,0	Лактат (30), Бикарбонат (3,5)		
Раствор «Нормосоль»	140	98	5	0/3	Ацетат (27), Глюконат (23)	7,4	295
Раствор «Трисоль»	133	98	13	-	Бикарбонат (48)	-	292
Раствор «Хлосоль»	124	105	25	-	Ацетат (42)	6,5-7,5	294
Раствор «Ацесоль»	110	99	13	-	Ацетат (24)	-	246
5%-ная глюкоза	-	-	-	-	-	3,0-5,5	278
Стерофундин	140	141	4	2,5/1	Малат (10)	3,0-5,0	286
Йоностерил	137	110	4	1,65/1,25	Ацетат (36,8)	5,0-7,0	291
Плазма-Лит 148 (Baxter)	140	98	5	0/1,5	Ацетат (27) Глюконат (23)	5,0-7,0	295

раженные буферные свойства. В его состав вместо ионов Ca^{2+} входят ионы Mg^{2+} . Основная ценность раствора «Нормосоль» заключается в его способности нормализовать pH среды. Кроме того, ионы магния – антагонисты ионов кальция – предупреждают развитие Ca^{2+} -индуцированной вазоконстрикции, что может иметь существенное значение для дальнейшей коррекции нарушенного кровотока в случае его невосстановления. При этом надо помнить, что ионы магния, обладая сосудорасширяющими свойствами, могут препятствовать развитию компенсаторной вазоконстрикции, поддерживающей системное артериальное давление на фоне возникшей гиповолемии [18].

Растворы глюкозы для периоперационного инфузионного применения в большинстве случаев используются в 5%-ной концентрации. Однако в последние годы мнение о нежелательности применения 5%-ного раствора глюкозы в периоперационном периоде находит все больше подтверждений.

Способность углеводов содействовать развитию ишемических повреждений в мозге известна давно, но, к сожалению, часто врачи это не учитывают. Мозг использует глюкозу для удовлетворения практически всех своих энергетических потребностей. В случае церебральной ишемии инфузия растворов глюкозы будет стимулировать анаэробный гликолиз, что в свою очередь приведет к образованию большого количества молочной кислоты. Накопление лактата усугубляет уже имеющуюся ишемию мозга [19]. Эксперименты, проведенные на животных, получавших растворы глюкозы при сердечно-легочной реанимации, убедительно доказали, что в подобных случаях существенно увеличивается летальность [20].

В ряде публикаций отмечено, что у детей старше 4–5 лет применение изотонических солевых растворов без добавления глюкозы должно быть обязательным условием. У детей более младшего возраста, особенно у новорожденных, следует избегать применения 5%-ного раствора глюкозы; целесообразным считается применение 1%-ного раствора глюкозы наряду с раствором Рингер-лактат [21–23]. Фактически уровень глюкозы в крови, как правило, повышается, даже если во время анестезии используются растворы, не содержащие глюкозу. Это происходит в результате либо увеличенной эндогенной продукции, либо сниженной периферической утилизации [24].

Гипонатриемия – наиболее частое электролитное нарушение у 25% госпитализированных детей [25, 26]. Большинство гипонатриемий у детей имеет приобретенный характер [27] после внутривенного введения гипотонических инфузионных рас-

творов [28]. Серьезное осложнение при гипонатриемии – отек головного мозга с повышением внутричерепного давления, который наиболее опасен в детском возрасте [29]. Были получены сообщения о смертности и необратимых неврологических нарушениях после внутривенного введения гипотонических инфузионных растворов [29–31]. Данные о летальных случаях привлекли внимание Национального агентства по безопасности пациентов Объединенного Королевства (Великобритания) [32], Института изучения проблем безопасности применения лекарственных средств в Канаде [33] и Соединенных Штатах Америки [34], которые не рекомендовали рутинное применение гипотонических инфузионных растворов.

В многочисленных публикациях 2004–2011 годов представлены данные по выявлению непреднамеренной гипонатриемии на фоне инфузионной терапии гипотоническими растворами: от 1,7 до 40% – при исходном нормальном уровне натрия в крови и до 61% – при исходно сниженном его уровне. Частота встречаемости и степень выраженности отмеченного явления зависели от используемых растворов. При применении раствора натрия хлорида с более высоким содержанием соли изменения носили менее выраженный характер [25, 28, 35–52].

Однако наряду с проблемой непреднамеренной гипонатриемии существует проблема гипернатриемии. *Zunini G.S. et al.* (2011) исходя из соображений безопасности рекомендуют вводить детям во время краниофациальных хирургических вмешательств раствор Рингер-лактат, а не 0,9%-ный раствор натрия хлорида, учитывая наиболее значимый риск гипернатриемии по сравнению с риском метаболического ацидоза [53].

По мнению других специалистов в области инфузионной терапии, целесообразно использовать 5%-ный раствор декстрозы с 0,3%-ным солевым раствором натрия хлорида для поддержания водного баланса и сбалансированные солевые растворы (главным образом Рингер-лактат) для объемного замещения [54–56]. Это позволяет поддерживать объемное равновесие и адекватный уровень глюкозы в крови. При непродолжительных вмешательствах используется 1%-ный раствор глюкозы в растворе Рингер-лактат [57]. При этом можно восполнить определенные объемы без серьезного риска гипергликемии.

У детей скорость обмена веществ значительно выше, чем у взрослых, поэтому так высок риск интраоперационной гипогликемии. Низкий уровень глюкозы в крови приводит к стрессовой реакции и изменяет мозговой кровоток. Гипогликемия может нанести серьезный вред центральной нервной сис-

теме, особенно у новорожденных [58]. Таким образом, глюкозосодержащие растворы традиционно используют в качестве «безопасной гвардии», чтобы не нанести вред ребенку во время анестезии, поскольку под наркозом гипогликемию не всегда можно распознать. «Группа риска» по развитию гипогликемии должна быть определена до операции: помимо новорожденных в нее входят дети, страдающие ожирением, с эндокринопатиями, получающие бета-блокаторы [59].

Согласно рекомендации Голландского общества педиатров (2006), для использования у детей оптимален 0,9%-ный раствор хлорида натрия [60].

В рекомендациях Национального агентства по безопасности пациентов Объединенного Королевства (Великобритания, 2007) указано, что для предупреждения гипонатриемии предпочтительно использовать у детей 4%-ный раствор декстрозы с 0,18%-ным солевым раствором натрия хлорида, или 0,45%-ный солевой раствор натрия хлорида с декстрозой, или изотонические кристаллоидные инфузионные растворы [32].

По данным *Jonathan V. Roth* (2010), в качестве профилактики интраоперационной гипонатриемии и метаболического ацидоза можно применять изотонический солевой раствор Плазма-Лит 148 (*Baxter, Deerfield, IL*) или раствор Нормосоль-Р (*Hospira, Inc., Lake Forest, IL*). Похожее исследование провел *J. Houghton* [61], придя к выводу, что использование изотонического раствора Плазма-Лит 148 у детей в периоперационном периоде – альтернатива 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Таким образом, авторы, основываясь на собственном более чем 15-летнем опыте, отмечают эффективность и безопасность изотонического солевого раствора с торговой маркой *Plasma-Lyte 148 (Baxter, Deerfield, IL)* в периоперационной инфузионной терапии у детей.

Актуальность применения кристаллоидных растворов в периоперационном периоде не вызывает сомнений. Тенденции к разработке и созданию универсальных препаратов этой группы свидетельствуют о сохраняющейся значимости проблемы инфузионной поддержки и роли в ней кристаллоидных препаратов. Наряду с многокомпонентными препаратами этой группы, способными поддерживать и корректировать электролитный и кислотно-щелочной баланс организма пациента, появились препараты, обладающие антиоксидантным и антигипоксикантным действием, способные производить коррекцию уже на уровне метаболизма клетки. К категории таких препаратов относятся *реамберин* и *ремаксол*, имеющие в своем составе помимо ионов электролитов соль янтарной кислоты. Эти растворы используют достаточно широко.

Отмечено успешное применение *реамберина* в инфузионной терапии у детей при *перинатальной гипоксии*: реамберин снижает уровень нейроспецифических белков (глиофибрилярного кислого белка, нейроспецифической эналазы, основного белка миелина), сокращает количество пери- и интравентрикулярных кровоизлияний, в том числе тяжелых, очаговых ишемических поражений головного мозга в виде перивентрикулярных лейкомаляций, сроки ИВЛ и применение высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси. Положительный эффект реамберина значительно более выражен при раннем его назначении (в первые 12 ч после рождения), чем при отсроченном (48 ч после рождения) [62].

При острых кишечных инфекциях с выраженными симптомами интоксикации клинический эффект от применения реамберина заключается в следующем: коррекция эндотоксикоза (снижение ВНиСММ, С-реактивного белка, ЦИК, ЛИИ), нарушений микроциркуляции, гемореологии, синдрома высокой вязкости крови и плазмы, улучшение агрегационной и деформирующей способности эритроцитов, снижение гиперфибриногенемии, сокращение длительности инфузионной терапии и сроков госпитализации [63].

При дизентерии с выраженными симптомами интоксикации клинический эффект от применения реамберина заключается в сокращении выраженности и длительности интоксикационного периода, лихорадки, общеинфекционных симптомов, нарушений системы ПОЛ/АОС, сроков и выраженности системной воспалительной реакции [64–66]. При остром вирусном гепатите с выраженными симптомами интоксикации после инфузии реамберина снижалась продолжительность и выраженность интоксикационного синдрома, восстанавливались нарушенные биохимические показатели, уменьшалась продолжительность гепатомегалии и период пребывания детей в стационаре [67].

При гнойно-септических заболеваниях применение реамберина снижает билирубинемию, азотемию, СОЭ, лейкоцитоз, ЛИИ, корригирует лимфоцитопению [68].

Во время анестезиологического обеспечения у детей реамберин улучшает показатели церебральной перфузии и оксиметрии (увеличивает регионарную сатурацию гемоглобина кислородом, содержание оксигемоглобина, умеренный рост восстановленной фракции цитохромоксидазы и снижает дезоксигемоглобин), происходит более быстрое восстановление ясного сознания и адекватного спонтанного дыхания в послеоперационном периоде (результаты получены при использовании наркотических аналь-

гетиков и нейролептиков в ходе анестезиологического пособия) [69, 70].

Ремаксол положительно зарекомендовал себя в комплексе инфузионной терапии в качестве первого гепатопротектора, стимулирующего синтез эндогенного адеметионина. Гепатопротективное действие усиливается антигипоксическим эффектом сукцината, который входит в состав *ремаксол*. Исследование показало, что введение *ремаксол* способствует увеличению концентрации эндогенного адеметионина в клетках печени в условиях нормы и на модели токсического поражения, неуступая эффекту экзогенного адеметионина [71]. *Ремаксол* способствует улучшению клинико-биохимических показателей у больных с хроническим поражением печени различного генеза, снижает активность патологического процесса в печени в 66,2±2,7% случаев, тогда как при использовании традиционной терапии только в 37,0±3,4%, то есть в 1,8 раза чаще. При этом полная нормализация биохимических параметров и установление биохимической ремиссии отмечаются существенно чаще – в 21,8±2,5% против 12,2±5,4% случаев в контрольной группе. Моделью исследования были выбраны больные с хроническим поражением печени – вирусным, токсическим (в результате употребления наркотических веществ), алкогольным, а также с лекарственным поражением печени. У больных, оперированных по поводу механической желтухи, в раннем послеоперационном периоде *ремаксол* сокращает сроки коррекции эндотоксикоза, сохраняя компенсацию системы ПОЛ/АОС, по сравнению с полиионными растворами и глюкозой [72].

Присутствующие в составе кристаллоидных инфузионных растворов антиоксиданты и антигипоксиканты, в частности янтарная кислота, расширяют спектр терапевтического эффекта от проводимой инфузионной терапии. Это в полной мере относится и к профилактике гипоксии, интоксикации и иммуносупрессии, которые могут привести к развитию критических и терминальных состояний, сопровождающихся нарушением метаболизма и энергообмена в клетках организма [73].

Выводы

Несмотря на большое разнообразие кристаллоидных инфузионных растворов, в последние годы создаются и активно применяются растворы, не только способствующие коррекции водного баланса, электролитных нарушений, кислотно-основного состояния, но и обладающие органопротективным эффектом, что, безусловно, очень важно.

Литература

1. *Steurer M.A., Berger T.M.* Infusion therapy for neonates, infants and children. *Anaesthesist*; JAN 2011; p. 13.
2. *Murat I., Dubois M.-C.* Perioperative fluid therapy in pediatrics. *PediatricAnesthesia* 2008; p. 363–70.
3. *Уинтер В., Заблотский А.* Периоперационная инфузионная терапия у детей // *Анестезиология и реаниматология*, 2010, №1, с. 66–69.
4. *Bailey A.G., McNaull P.P., Jooste E., Tuchman J.B.* Perioperative Crystalloid and Colloid Fluid Management in Children: Where Are We and How Did We Get Here? *Pediatric Anesthesiology*. Vol. 110, No. 2, February 2010.
5. *Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснев К.В.* Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*, 2011, № 3.
9. *Лазарев В.В., Хелимская И.А., Цытин Л.Е., Михельсон В.А.* Применение реамберина для ранней активизации после анестезии у детей // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2011, т. 74, № 6, с. 11–13.
7. *Suempelmann R., Strauss J.M., Osthaus A.* Perioperative fluid and volume therapy in children. *Anesthesioigie& Intensivmedizin*; May, 2010, p. 274.
8. *Moss G.S., Gould S.A.* Plasma expanders. *Am J Surg* 1988; 155: 425–34.
9. *Dodge C., Glass D.D.* Crystalloid and colloid therapy. *Semin Anesth* 1982; 1: 293–301.
10. *Tranbaugh R.F., Lewis F.R.* Crystalloid fluid. In: Dailey RH, Callahan M eds. *Controversies in trauma management*. Clinics in emergency medicine. Churchill Livingstone, 1985; 121–33.
11. *Shackford S.R.* Fluid resuscitation of the trauma victim. In: Shackford S.R., Perel A. eds. *Trauma. Problems in critical care*. Philadelphia: J.B. Lippincott. Vol. 1. 1987; 576–87.
12. *Horton J., Landreau R., Tuggle T.* Cardiac response to fluid resuscitation from hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 260: 444–52.
13. *Lowe R.J., Moss G.S., Jilek J., et al.* Crystalloid vs. colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma: A randomized trial in man. *Surgery* 1979; 81: 676–83.
14. *Virgilio R.W., Rice C.L., Smithe D.E., et al.* Crystalloid vs. colloid resuscitation. Is one better? *Surgery* 1979; 85: 129–39.
15. *Shippy C.R., Appel P.R., Shoemaker W.C.* *Crit Care Med* 1984; 12: 107–12.
16. *Lowery B.D., Cloutier C.T., Carey L.C.* Electrolyte solutions in resuscitation in human hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 273–9.
17. *Grijiith C.A.* *J Natl Intravenous Therapy Association* 1986; 9: 480–3.

18. Использование растворов коллоидов и кристаллоидов при реанимации // Интенсивная терапия, 2007, №1.
19. *Voll C.L., Auer R.N.* The effect of postischemic blood glucose levels on ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol* 1988; 24: 638–46.
20. *Lundy E.F., Kuhn J.E., Kwon J.M., et al.* Infusion of 5% dextrose increases mortality and morbidity following six minutes of cardiac arrest in resuscitated dogs. *J Crit Care* 1987; 2: 4–14.
21. *Hongnat J., Murat I., Saint-Maurice C.* Evaluation of current paediatric guidelines for fluid therapy using two different dextrose hydrating solutions. *Paediatr Anaesth* 1991; 1: 95–100.
22. *Dubois M., Gouyet L., Murat I.* Lactated Ringer with 1% dextrose: an appropriate solution for peri-operative fluid therapy in children. *Paediatr Anaesth* 1992; 2: 99–104.
23. *Welborn L.G., Hannallah R.S., McGill W.A., et al.* Glucose concentration for routine intravenous infusion in pediatric outpatient surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 427–30.
24. *Карлос Коусеро де Соуза.* Периоперационная инфузионная терапия в педиатрии // Детский госпиталь, Коимбра, Португалия. Материалы сайта: www.neuroanesth.narod.ru/j/299/13.htm
25. *Armon K., Riordan A., Playfon S., Millman G., Khader A.* Hyponatraemia and hypokalaemia during intravenous fluid administration. *Arch Dis Child* 2008; 93(4): 285–7.
26. *Hasegawa H., Okubo S., Ikezumi Y., et al.* Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (3): 507–11.
27. *Wattad A., Chiang M.L., Hill L.L.* Hyponatremia in hospitalized children. *Clin Pediatr (Phila)* 1992; 31 (3): 153–7.
28. *Hoorn E.J., Geary D., Robb M., Halperin M.L., Bohn D.* Acute hyponatremia related in intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004; 113 (5): 1279–84.
29. *Moritz M.L., Ayus J.C.* Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20 (12): 1687–700.
30. *Moritz M.L., Ayus J.C.* New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25 (7): 1225–38.
31. *Arieff A.I., Ayus J.C., Fraser C.L.* Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992; 304 (6836): 1218–22.
32. National Patient Safety Agency. Reducing the risk of harm when administering intravenous fluids to children. *SafetyAlert* 22, March 2007.
33. Institute for Safe Medication Practices Canada. Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. *ISMP Canada Safety Bulletin* 2009; 9 (7).
34. Institute for Safe Medication Practices. Plain D5W or hypotonic saline solutions post-op could result in acute hyponatremia and death in healthy children. August 31, 2011.
35. *Neville K.A., Verge C.F., O'Meara M.W., Walker J.L.* High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics* 2005; 116 (6): 1401–7.
36. *Mehta S., Kumar P., Narang A.* A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2005; 147 (6): 781–5.
37. *Neville K.A., Verge C.F., Rosenberg A.R., O'Meara M.W., Walker J.L.* Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 2006; 91 (3): 226–32.
38. *Dearlove O.R., Ram A.D., Natsagdooy S., Humphrey G., Cunliffe M., Potter F.* Hyponatraemia after postoperative fluid management in children. *Br J Anaesth* 2006; 97 (6): 897–8.
39. *Stewart P.C., McGrath K.* Paediatric maintenance fluids. *Br J Anaesth* 2007; 98 (3): 406.
40. *Coulthard M.G., Cheater L.S., Long D.A.* Perioperative fluid therapy in children. *Br J Anaesth* 2007; 98 (1): 146–7.
41. *Au A.K., Ray P.E., McBryde K.D., Newman K.D., Weinstein S.L., Bell M.J.* Incidence of postoperative hyponatremia and complications in critically ill children treated with hypotonic and normotonic solutions. *J Pediatr* 2008; 152 (1): 33–8.
42. *Montacana P.A., Modesto i Alapont V., Ocyn A.P., Lypez P.O., Lypez Prats J.L., Toledo Parreco J.D.* The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care med* 2008; 9 (6): 589–97.
43. *Yung M., Keeley S.* Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health.* 2009; 45 (1–2): 9–14.
44. *Singhi S., Jayashre M.* Free water excess is not the main cause for hyponatremia in critically ill children receiving conventional maintenance. *Indian Pediatr* 2009; 46 (7): 577–83.
45. *Neville K.A., Sandeman D.J., Rubinstein A., Henry G.M., McGlynn M., Walker J.L.* Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr* 2010; 156 (2): 313–9.
46. *Sumpelmann R., Mader T., Eich C., Witt L., Osthaus W.A.* A novel isotonic-balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in children: results of a prospective multicentre observational post-authorization safety study (PASS). *Paediatr Anaesth* 2010; 20 (11): 977–81.
47. *Hanna M., Saberi M.S.* Incidence of hyponatremia in children with gastroenteritis treated with hypotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (8): 1471–5.
48. *Eulmesekian P.G., Perez A., Minces P.G., Bohn D.* Hospital-acquired hyponatremia on postoperative pediatric patients:

- prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11 (4): 479–83.
49. *Kannan L., Lodha R., Vivekanandhan S., et al.* Intravenous fluid regimen and hyponatraemia among children: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (11): 2303–9.
 50. *Rey C., Los-Arcos M., Hernandez A., Sanchez A., Diaz J.J., Lopez-Herce J.* Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. *Acta Paediatr* 2011; 100 (8): 1138–43.
 51. *Sumpelmann R., Mader T., Dennhardt N., Witt L., Eich C., Osthaus W.A.* A novel isotonic balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in neonates: results of a prospective multicentre observational postauthorisation safety study (PASS). *Pediatr Anaesth* May 13. 2011.
 52. *Michael L.* Moritz and Juan Carlos Ayus. Prevention of Hospital-Acquired Hyponatremia: Do We Have the Answers? *Pediatrics* 2011; 128: 981.
 53. *Zunini G.S., Rando K.A.E., Cox R.G.* Fluid Replacement in Craniofacial Pediatric Surgery: Normal Saline or Ringer's Lactate? *J craniofacial surgery* Jul, 2011; 1370–4.
 54. *Liu L.M.P.* Fluid management. Un: A Practice of Anesthesia for Infants and Children. Eds. Ch.J.Cote, J.F.Ryan, I.D.Todres. et al. 2nd ed. 1993. p. 171–82.
 55. *Siker D.* Pediatric fluids and electrolytes. In: *Pediatric Anesthesia*. Ed.G.A.Gregory. 2nd ed. 1989. p. 581–617.
 56. *Pfenninger J.* Peri-operative water intoxication: a dangerous and unnecessary complication. *Ped Anesth* 1992; 2: 85–7.
 57. *Dubois M.C., Gouyet L., Murat I., et al.* Lactated ringer with 1% dextrose: an appropriate solution for perioperative fluid therapy in children. *Ped. Anesth* 1992; 2: 99–104.
 58. Glucose: A Reevaluation of its intraoperative use in Paediatric Surgery. S.K. Lim, MMed, S.P. Loh, FFARACS, Department of Anaesthesiology and Intensive Care. *Med J Malaysia* Vol. 52 No 1 March 1997.
 59. *Becke K., Suemplemann R.* Intraoperative intravenous fluids. Department of Anesthesia and Intensive Care Medizin, Klinik Hallerwiese / Cnopfsche Kinder klinik. St. Johannis Muehlgasse 19, D-90419 Nuernberg, Abstractband, 2009.
 60. *Boluyt N., Bollen C.W., Bos A.P., Kok J.H., Offringa M.* Fluidresuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: aDutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2006; p. 995–1003.
 61. Pediatric postoperative fluid therapy: Avoiding hyponatremia. Letters to the editor. *Anesthesia & Analgesia* 2011; 112: 246–7.
 62. *Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В.* Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2005, № 1, с. 20–25.
 63. *Михайлова Е.В., Чудакова Т.К.* Инфузионная терапия острых кишечных инфекций у детей // Вестник интенсивной терапии, № 4, 2006, с. 65–67.
 64. *Ныркова О.И. и соавт.* Состояние свободнорадикальных процессов в острый период бактериальной дизентерии у детей и подходы к направленной патогенетической терапии // Вестник Санкт-Петербургской государственной академии им. И.И. Мечникова. 2005, № 4, с. 35–38.
 65. *Ныркова О.И.* Шигеллез у детей. Клинико-лабораторные аспекты интоксикационного синдрома и рациональные подходы к дезинтоксикационной терапии // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова, 2006 № 1, с. 147–152.
 66. Отчет эффективности использования препарата Реамберин в терапии интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии у детей. Рандомизированное, контрольно-сравнительное исследование. – СПб.: НИИ детских инфекций, 2005.
 67. Отчет о клиническом изучении терапевтической эффективности препарата Реамберин у больных острыми вирусными гепатитами с выраженными симптомами интоксикации. Рандомизированное, контрольно-сравнительное исследование. – НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, 2000.
 68. *Челнов И.Г., Черемисин В.Е., Гордеев В.И.* Эффективность реамберина 1,5% раствора для инфузий при гнойно-септических заболеваниях у детей / Отчет по клиническому испытанию реамберина 1,5% раствора у пациентов отделения гнойно-септической хирургии. Рандомизированное, контрольно-сравнительное исследование. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 2000.
 69. *Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелимская И.А., Агавелян Э.Г., Кошко О.В., Сафронова Л.А., Болтунова Е.С., Румянцева С.А.* Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных // Детская хирургия, 2003, № 6, с. 31–34.
 70. *Лазарев В.В., Хелимская И.А., Клебанов Г.И., Линькова Т.В., Фридлянд М.И., Попова Т.Г.* Влияние раствора «Реамберин 1,5% для инфузий» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнарковозном периоде у детей // Вестник интенсивной терапии, 2004, №4, с. 28–31.
 71. *Афанасьев В.В., Суханов Д.С.* Материалы научного мероприятия «Белые ночи Ремаксол», Санкт-Петербург // Московские аптеки, 2010 №09 (198).
 72. *Коваленко А.Л.* Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражениях печени различного генеза / Материалы официального сайта <http://www.remaxol.ru/index.php?p=rp-3>.
 73. *Оболенский С.В.* Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: Методические рекомендации. – СПб.: 2002, с. 19–23.