

Кригер Е.А.¹, Самодова О.В.¹, Гулакова Н.Н.², Аруев А.Б.², Крылова И.А.¹, Титова Л.В.¹

**СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ТИПА ДЕГИДРАТАЦИИ У ДЕТЕЙ,
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ
ИНФЕКЦИИ**

¹ ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000 Архангельск, Россия, ² ГБУЗ АО Архангельская детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова, Архангельск, Россия.

Для корреспонденции: Кригер Екатерина Анатольевна, kate-krieger@mail.ru

Кригер Екатерина Анатольевна (Krieger E.A.), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО СГМУ МЗ РФ, kate-krieger@mail.ru, тел. 89509635711;

Самодова Ольга Викторовна (Samodova O.V.), д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО СГМУ МЗ РФ, ovsamodova@mail.ru;

Гулакова Наталья Николаевна (Gulakova N.N.), врач второго инфекционного отделения ГБУЗ АО АДКБ им. П.Г. Выжлецова;

Крылова Ирина Анатольевна (Kryilova I.A.), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО СГМУ МЗ РФ;

Титова Лариса Владимировна (Titova L.V.), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО СГМУ МЗ РФ;

Аруев Алексей Борисович (Arujev A.B.), зав. вторым инфекционным отделением ГБУЗ АО АДКБ им. П.Г. Выжлецова.

Резюме

Кригер Е.А.¹, Самодова О.В.¹, Гулакова Н.Н.², Аруев А.Б.², Крылова И.А.¹, Титова Л.В.¹

СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ТИПА ДЕГИДРАТАЦИИ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000 Архангельск, Россия, ² ГБУЗ АО Архангельская детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова, Архангельск, Россия.

Для корреспонденции: Кригер Екатерина Анатольевна, kate-krieger@mail.ru

Ежегодно в мире 800 тыс. случаев кишечных инфекций у детей заканчивается летальным исходом вследствие дегидратации. Разные типы дегидратации требуют дифференцированного подхода к их коррекции. Рутинное определение осмолярности плазмы крови при эксикозе у детей повсеместно не проводится ввиду отсутствия возможности аппаратного измерения. Необходим поиск методов, позволяющих косвенно определять типы дегидратации у детей, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции, для проведения рациональной терапии водно-электролитных нарушений.

Обследовано 32 пациента с кишечными инфекциями, сопровождавшимися признаками эксикоза II-III степени. Исследование осмолярности крови проводилось аппаратным методом с использованием газоанализатора ABL 800 Flex (Radiometer, Дания) и пятью расчётными методами по результатам биохимического анализа крови.

Различия в точности измерения осмолярности плазмы аппаратным и расчётными методами были сопоставлены с использованием графического метода Бланда-Альтмана. Установлено, что наиболее точной является формула: $2 \times [\text{Na}^+_{\text{кр}}] + [\text{Глюкоза}_{\text{кр}}]$ (ммоль/л), при использовании которой были получены результаты сопоставимые со значениями, определённым аппаратным способом.

Ключевые слова: кишечные инфекции; типы дегидратации; осмолярность; дети.

Krieger E.A.¹, Samodova O.V.¹, Gulakova N.N.², Aruev A.B.², Kryilova I.A.¹, Titova L.V.¹.

EVALUATION OF FIVE FORMULAS FOR CALCULATING PLASMA OSMOLARITY IN DEHYDRATED CHILDREN

¹ Northern State Medical University, ² Arkhangelsk pediatric hospital.

Every year, about 800 000 children die of dehydration caused by diarrhoea. Types of dehydration are the basis for the management of diarrhoea, through oral and intravenous fluid therapy. Venous blood samples from 32 patients were used to compare measured osmolality with calculated osmolality as obtained from 5 formulas: I. $2 \times [\text{Na}^+]$; II. $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucose}]$; III. $2 \times [\text{Na}^+] + 0,5 \times [\text{urea}]$; IV. $2 \times [\text{Na}^+] + 0,5 \times [\text{urea}] + [\text{glucose}]$; V. $2 \times ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) + 0,5 \times [\text{urea}] + [\text{glucose}]$. The performance of formulas was evaluated using the method of Bland and Altman.

The negligible mean differences up to 0.1 mosmol/l were observed between measured and calculated osmolality using the formula $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucose}]$. This formula facilitates a more precise diagnosis based on biochemical blood analysis.

Key words: diarrhea; dehydration; calculated osmolality; children.

Актуальность

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одну из лидирующих позиций среди заболеваний детского возраста, как по уровню заболеваемости, так и по уровню смертности. Ежегодно ОКИ заболевает 1,7 млрд. детей по всему миру, порядка 800 тыс. случаев заканчивается летальным исходом [1]. Большинство неблагоприятных исходов происходит вследствие обезвоживания, вызванного ОКИ [2].

Факторами, способствующими развитию дегидратации в детском возрасте, являются: высокая потребность в воде, физиологическая напряжённость обменных процессов, несовершенство адаптивных механизмов, физиологическая незрелость органов и систем [1].

Патогенетические механизмы формирования клинических проявлений ОКИ различаются в зависимости от этиологии заболевания и факторов патогенности возбудителей. При ОКИ разной этиологии возможно формирование осмотического, секреторного, инвазивного или смешанного типов диареи. Осмотический тип диареи развивается при вирусных ОКИ вследствие пенетрации и репликации возбудителей в эпителиальных клетках тонкого кишечника. В результате происходит разрушение, десквамация эпителия, замещение его незрелыми и функционально-неполноценными эпителиальными клетками, что приводит к развитию дисахаридазной (главным образом лактазной) недостаточности. Нерасщеплённые дисахариды не всасываются, накапливаются в просвете кишечника и, обладая высокой осмотической активностью, притягивают воду из сосудистого русла, обуславливая диарейный синдром [3-4].

Секреторный тип диареи возникает в результате воздействия токсинов на мембрану энтероцитов, приводящего к активации фермента аденилатциклазы, повышению активности K^+/Na^+ -зависимой АТФ-азы и нарушению работы K^+/Na^+ -насоса, что сопровождается усилением секреции ионов и воды в просвет кишечника и

нарушением их реабсорбции. Секреторный тип диареи характерен для энтеропатогенного эшерихоза, холеры и т. д. [3-4].

Инвазивный тип диареи характеризуется развитием воспаления и деструкции эпителия кишечника как следствие повреждения колоноцитов в результате адгезии, колонизации и инвазии возбудителями ОКИ. Данный тип диареи характерен для шигеллеза, энтероинвазивного эшерихиоза и т. д. [3-4].

Определение типа диареи может указывать на возможный этиологический фактор, а также позволяет дифференцированно подходить к терапевтической тактике [5-6].

Возникновение секреторного или осмотического типа диареи может привести к развитию синдрома дегидратации по гипотоническому, изотоническому или гипертоническому типу вследствие нарушения водно-электролитного баланса [7].

Изотонический тип дегидратации развивается при соразмерной потере воды и солей. В клинической картине наблюдается вялость, сонливость, сухость кожи и слизистых, снижение эластичности кожи и тургора тканей [3-4]. Этот тип обезвоживания наиболее часто отмечается при вирусных ОКИ у детей [7].

Гипотонический тип дегидратации возникает в случае преимущественной потери электролитов, когда рвота преобладает над диареей, что ведёт к перемещению жидкости из сосудистого русла в клетки (внутриклеточная гипергидратация). В клинической картине преобладают гемодинамические нарушения вследствие снижения объёма циркулирующей крови. Жажда выражена умеренно. Кожа бледная с цианотичным оттенком, влажная на ощупь, конечности холодные. Тургор тканей снижен. У детей грудного возраста отмечается западение большого родничка. Наблюдается гипорефлексия или арефлексия, мышечная гипотония. Артериальное давление снижено [3-4, 7].

Гипертонический тип дегидратации развивается при преимущественной потере воды со стулом при секреторной, осмотической диарее. Гипернатриемия (>150

ммоль/л), возникающая при данном типе дегидратации, приводит к повышению осмотического давления внеклеточной жидкости, что сопровождается переходом воды по градиенту концентрации из клеток во внеклеточное пространство. В результате возникает внутриклеточное обезвоживание, которое клинически проявляется выраженной жаждой, плачем без слёз. Кожа сухая, тёплая, большой родничок у детей грудного возраста не западает вследствие компенсаторного увеличения объёма ликвора. Артериальное давление в норме или повышено. При выраженных нарушениях водно-электролитного обмена возникают неврологические расстройства: возбуждение, клонико-тонические судороги, гиперрефлексия. Диурез сохранён или незначительно снижен [3-4, 7].

Разные типы дегидратации требуют различных патогенетически обоснованных подходов к коррекции водно-электролитных нарушений [5-6]. Для лабораторной диагностики типа дегидратации используется показатель осмолярности плазмы крови. Осмолярность плазмы определяется как сумма осмолярностей отдельных растворенных осмотически активных веществ в 1 литре плазмы и выражается в миллиосмолях на литр (мосмоль/л). Определение осмолярности плазмы проводится при помощи осмометров, принцип работы которых заключается в измерении понижения температуры замерзания раствора относительно температуры замерзания чистого растворителя. Нормоосмии соответствует диапазон значений осмолярности от 275 до 295 мосмоль/л [1].

Главными компонентами плазмы, обеспечивающими осмотическое давление являются осмотически активные ионы ($[\text{Na}^+]$, $[\text{K}^+]$, $[\text{Cl}^-]$, $[\text{HCO}_3^-]$) и молекулы (глюкоза, мочевины, белки). Осмолярность плазмы может быть рассчитана, если известны концентрации растворенных веществ [8]. Простейшая формула $2 \times [\text{Na}^+]$ учитывает только концентрацию основного осмотически активного компонента плазмы – ионов натрия [9]. Более сложные варианты расчета учитывают концентрацию глюкозы,

мочевины, ионов калия. Наиболее полная формула включает в расчет также концентрацию общего белка [10]. Расчётные значения осмолярности плазмы ниже 275 мосмоль/л соответствуют гипотоническому, 275-295 мосмоль/л – изотоническому и выше 295 мосмоль/л – гипертоническому типу дегидратации [1].

Исследованию типов дегидратации при ОКИ у детей и способам их коррекции посвящены немногочисленные зарубежные и единичные российские исследования [3-4, 5-6]. Рутинное определение уровня осмолярности плазмы крови при эксикозе у детей повсеместно не проводится ввиду отсутствия возможности аппаратного измерения. В то же время, разные типы дегидратации требуют дифференцированного подхода к их коррекции [1]. Необходим поиск методов, удобных для применения в повседневной практике и позволяющих косвенно определять типы дегидратации у детей с эксикозом.

Цель исследования: оценить осмолярность плазмы и типы дегидратации у детей с синдромом эксикоза на фоне ОКИ разными расчётными (косвенными) способами и сравнить полученные данные с результатами, полученными лабораторным (аппаратным) методом.

Материалы и методы

Определение осмолярности плазмы крови проводилось 32 пациентам, госпитализированным по поводу ОКИ с признаками эксикоза II-III степени. Для определения степени эксикоза использовались критерии Всемирной Организации Здравоохранения [1]. В первые сутки госпитализации производился забор венозной крови у пациентов.

Осмолярность плазмы у всех детей, включенных в выборку, определялась лабораторным (аппаратным) методом с использованием газоанализатора ABL 800 Flex (Radiometer, Дания) и расчётными (косвенными) методами, с использованием

результатов биохимического анализа крови по следующим формулам, которые наиболее часто используются в клинической практике [9, 10]:

I. осмолярность плазмы крови (мосмоль/л) = $2 \times [\text{Na}^+]$ (ммоль/л);

II. осмолярность плазмы крови (мосмоль/л) = $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{глюкоза}]$, где все показатели выражены в ммоль/л;

III. осмолярность плазмы крови (мосмоль/л) = $2 \times [\text{Na}^+] + 0,5 \times [\text{мочевина}]$, где все показатели выражены в ммоль/л.

IV. осмолярность плазмы крови (мосмоль/л) = $2 \times [\text{Na}^+] + 0,5 \times [\text{мочевина}] + [\text{глюкоза}]$, где все показатели выражены в ммоль/л.

V. осмолярность плазмы крови (мосмоль/л) = $2 \times ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) + 0,5 \times [\text{мочевина}] + [\text{глюкоза}]$, где все показатели выражены в ммоль/л.

При уровне осмолярности от 275 до 295 мосмоль/л диагностировался изотонический типу дегидратации, менее 275 мосмоль/л – гипотонический, более 295 мосмоль/л – гипертонический.

При представлении результатов качественные признаки были выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона. Параметрические данные представлены как среднее арифметическое значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), непараметрические – как медиана (1-й и 3-й квартили) – $Me (Q_1; Q_3)$. Сравнение количественных данных проводилось с использованием критерия Стьюдента для непарных выборок. Сопоставление результатов определения осмолярности плазмы лабораторным и расчётными методами проводилось с использованием графического метода Бланда-Альтмана, который позволяет определить величину различий в точности измерения. По оси X откладывались средние значения осмолярности, определённые для каждого пациента как среднее арифметическое значений, полученных аппаратным и расчётным методом. Каждому среднему значению

осмолярности отложенному по оси X соответствовала величина ошибки измерения, отложенная по оси Y. Величина ошибки измерения равнялась разности значений осмолярности, определённых расчётным и лабораторным методами у каждого пациента. Сплошной горизонтальной линией на графике обозначалась средняя величина различий значений осмолярности плазмы (M), определённых расчётным и лабораторным методом; пунктирными линиями обозначались границы доверительных интервалов (SD) для средней величины различий. При интерпретации результатов оценивался разброс значений различий в измерении для всех значений осмолярности. В случае, когда все значения различий находились в пределах $M \pm 1,96SD$, величина различий измерения не признавалась статистически значимой. Следует также отметить, что метод Бланда-Альтмана подразумевает клиническую интерпретацию. В случае если величина различий измерений приводила к разногласиям в истолковании результатов, определяющих терапевтическую тактику, различия признавались клинически значимыми.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ SPSS версия 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Il) и MedCalc.

Результаты и их обсуждение

Возраст обследованных пациентов варьировал от 7 мес до 6 лет. Большинство детей – 87,5% были старше года. Медиана возраста пациентов составила 1г 6 мес (1г 2 мес; 2г 4 мес). Вирусная этиология ОКИ (ротавирус, норовирус, астровирус) установлена в 90,6% случаев, бактериальная (сальмонеллез, гастроэнтеритическая форма, энтеропатогенный эшерихиоз) – 9,4%. У 59,4% пациентов ведущим симптомом ОКИ была рвота, у 28,1% – диарея, у 12,5% - рвота и диарея были выражены в равной степени. Тяжесть состояния детей исследуемой группы при поступлении в стационар

была обусловлена симптомами эксикоза, который характеризовался сухостью кожи и слизистых, снижением эластичности кожи и тургора мягких тканей, редукцией диуреза. У двоих детей наблюдались признаки нарушения микроциркуляции: мраморность кожи, похолодание конечностей, симптом «белого пятна» более четырёх секунд.

У 31,2% детей исследуемой группы аппаратным методом был диагностирован гипотонический тип дегидратации, у 68,8% – изотонический. Гипертонический тип дегидратации не регистрировался (табл. 1, 2).

У 90% пациентов с гипотоническим типом дегидратации в клинической картине заболевания преобладала рвота, у 10% – диарея (табл.1). Среднее значение осмолярности плазмы при гипотоническом типе дегидратации составило 271,6 мосмоль/л. У 45,4% пациентов с изотоническим типом дегидратации ведущим симптомом была рвота, у 36,4% - диарея, у 18,2% рвота и диарея были выражены в равной степени. Среднее значение осмолярности плазмы при изотоническом типе дегидратации составило 281,6 мосмоль/л. Частота регистрации гипотонического типа дегидратации у пациентов с преобладанием в клинической картине рвоты и при ОКИ с преобладанием диареи статистически значимо не различалась, $\chi^2_{(1)}=2,1$, $p=0,15$.

Различий в точности измерения осмолярности плазмы аппаратным и расчётными методами были сопоставлены с использованием графического метода Бланда-Альтмана. Расчёт по формуле II, которая учитывает только концентрацию натрия и глюкозы, позволил получить значения осмолярности сопоставимые со значениями, определённым аппаратным способом. Величина различий в значениях в среднем составила 0,1 мосмоль/л. При расчёте по формуле I, учитывающей только концентрацию ионов натрия, и формуле III, учитывающей концентрацию ионов натрия и мочевины, происходило занижение значений осмолярности в сравнении с значениями, определёнными аппаратным методом, что привело к гипердиагностике гипотонического типа дегидратации у четырёх пациентов (табл. 2). Занижение уровня

осмолярности плазмы по результатам расчёта чаще происходило у пациентов, среднее значение осмолярности плазмы которых было ниже 280 мосмоль/л, у прочих – уровень осмолярности плазмы, определённый расчётным способом, был выше, чем определённый аппаратным способом (рис. 2). При использовании формулы IV, учитывающей концентрацию ионов натрия, мочевины и глюкозы, значения осмолярности были выше в среднем на 1,6 мосмоль/л, чем результаты, полученные аппаратным методом, что привело к гиподиагностике гипотонического типа дегидратации у одного пациента. Значения, полученные по формуле V, которая отличается от формулы IV наличием в числовом выражении концентрации ионов калия, значительно отличались от результатов, определённых аппаратом, удельный вес ошибочных результатов составил 25% (табл. 2).

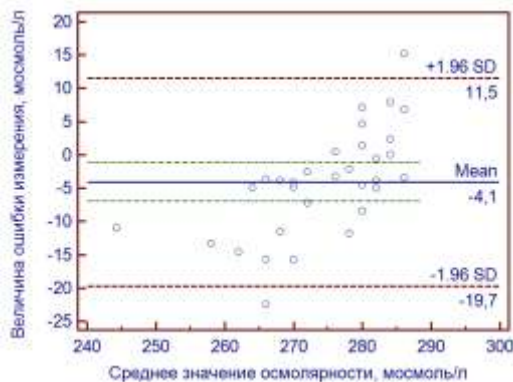
При сравнении различных способов подсчета осмолярности плазмы с помощью графического метода Бланда-Альтмана нам удалось установить, что наиболее точной формулой для расчёта осмолярности плазмы оказалась формула, которая учитывает только концентрацию натрия и глюкозы: $2 \times [\text{Na}^+] + \text{глюкоза}$, что объяснимо с точки зрения биохимии. Осмотическая активность биологической жидкости определяется преимущественно диссоциированными электролитами, из которых порядка половины осмотически активных частиц представлено ионами натрия, который в основном и определяет осмолярность плазмы. Однако, наиболее точной формулой оказалась числовое выражение, составленное не только с учётом концентрации ионов натрия, но и концентрации глюкозы в плазме. Согласно литературным данным на долю глюкозы и мочевины приходится около 10 мОсм/л (из них на глюкозу - 5,5 мОсм/л, а на мочевины - 4,5 мОсм/л) [11]. По результатам нашего исследования средняя концентрация глюкозы в плазме обследованных пациентов составила $4,2 \pm 1$ ммоль/л и была в среднем на 1,1 ммоль/л выше, чем концентрация мочевины ($3,0 \pm 1,6$ ммоль/л), $t = -3,45$, $df = 62$, $p = 0,001$. В целом глюкоза и мочевина слабо влияют на осмолярность плазмы, кроме

того, мочевины легко проникает через клеточные мембраны, и ее внутриклеточная концентрация примерно соответствует внеклеточной. Осмотическими активными веществами плазмы являются лишь только те, которые содержатся во внеклеточном пространстве, концентрация же мочевины во внеклеточном пространстве чрезвычайно мала [12]. Таким образом, мочевины считается «неэффективным осмолем», мало влияющим на осмолярность, что и было подтверждено при сопоставлении результатов расчетных (косвенных) и лабораторного (аппаратного) способов определения осмолярности при использовании графического метода Бланда-Альтмана.

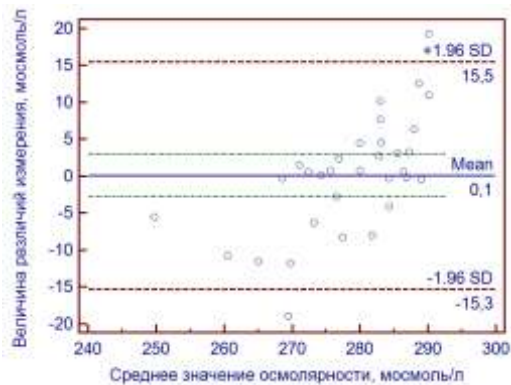
Заключение:

У детей с синдромом эксикоза на фоне острой кишечной инфекции преобладал изотонический тип дегидратации. Частота регистрации гипотонического типа дегидратации у пациентов с преобладанием в клинической картине с преобладанием рвоты или диареи статистически значимо не различалась.

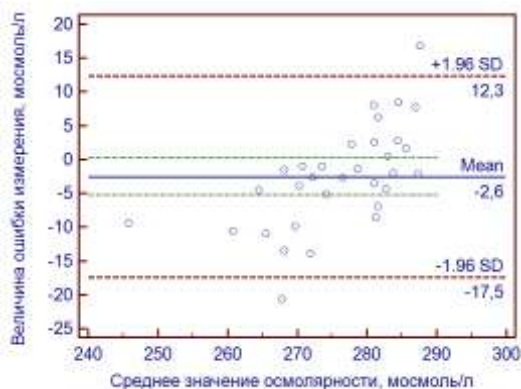
При сравнении пяти способов расчета осмолярности плазмы у детей с синдромом эксикоза на фоне кишечной инфекции наиболее точной была формулы $2 \times [Na^+] + \text{глюкоза}$, где все показатели выражены в ммоль/л, при использовании которой расчетные показатели осмолярности были сопоставимы с параметрами, определенными аппаратным способом. Данный расчётный метод позволяет косвенно определить тип дегидратации для проведения эффективной коррекции водно-электролитных нарушений.



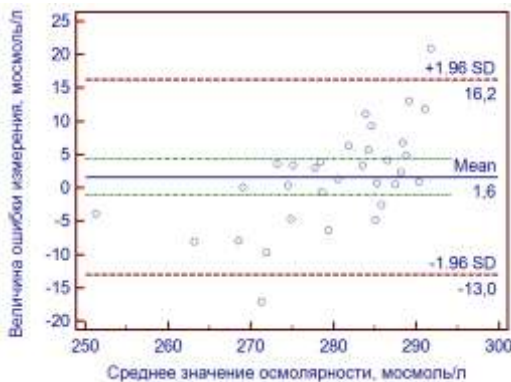
Формула I



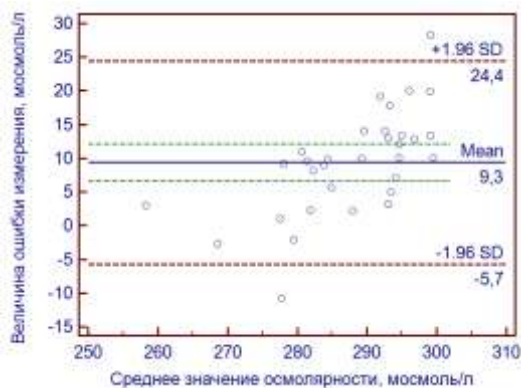
Формула II



Формула III



Формула IV



Формула V

Рис. 1. Сопоставление результатов определения осмолярности плазмы лабораторным и расчётными методами (анализ Бланда-Альтмана).

Примечание: сплошной линией обозначена средняя величина различий значений осмолярности крови, определённых расчётным и лабораторным методом; пунктирными линиями обозначены границы доверительных интервалов для средней величины различий. Среднее значение осмолярности плазмы, определялось для каждого пациента отдельно как среднее арифметическое значений, полученных

аппаратным и расчётным методами. Mean – средняя величина ошибки измерения, SD – стандартное отклонение.

Таблица 1.

Типы дегидратации в зависимости от клинических проявлений кишечной инфекции, N=32

Типы дегидратации	Преобладающий синдром						Итого	
	рвота, N=19		диарея, N=9		рвота/диарея, N=4			
	N	%	N	%	N	%	N	%
гипотонический	9	90,0	1	10,0	0	0,0	10	100,0
изотонический	10	45,4	8	36,4	4	18,2	22	100,0
гипертонический	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	100,0

Таблица 2.

Осмолярность плазмы пациентов, госпитализированных по поводу кишечной инфекции с признаками эксикоза II-III степени, определённая расчётными и лабораторным (аппаратным) методами, N=32

	Лабораторный метод, мосмоль/л	Расчётный метод, мосмоль/л				
		I	II	III	IV	V
Типы дегидратации						
гипотонический, N (%)	10 (31,3)	14 (43,8)	10 (31,3)	14 (43,8)	9 (28,1)	2 (6,2)
изотонический (275-295 мосмоль/л), N (%)	22 (68,8)	18 (56,2)	22 (68,8)	18 (56,2)	23 (71,9)	24 (75,0)
гипертонический, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6

						(18,8)
Сопоставление результатов						
Средняя величина ошибки измерения осмолярности, мосмоль/л	-	-4,1	0,1	-2,6	1,6	9,3
Максимальная величина возможного завышения результатов, мосмоль/л	-	11,5	15,5	12,3	16,2	24,4
Максимальная величина возможного занижения результатов, мосмоль/л	-	19,7	15,3	17,5	13,0	5,7
Удельный вес ошибочных результатов, %	-	12,5	0	12,5	3,1	25,0

Примечание: Ме – медиана.

Список литературы

1. WHO: The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th rev. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Thapar N. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet*. 2004; 363 (9409): 641-53.
3. Учайкин В.Ф., Молочный В.П. *Инфекционные токсикозы у детей*. М.: РАМН; 2002.
4. Finberg L. Dehydration in infancy and childhood. *Pediatr. Rev.* 2002; 23: 277-82.
5. Цимбалова Е.Г., Тепаев Р. Ф. Терапия диареи и дегидратации у детей *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8: 23-9.
6. Canavan A., Arant B.S. Jr. Diagnosis and management of dehydration in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 80: 692-6.
7. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. Современные подходы к патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. *Инфекционные болезни*. 2013; 1: 87-90.
8. Worthley L.I., Guerin M., Pain R.W. For calculating osmolality, the simplest formula is the best. *Anaesth. Intensive. Care.* 1987; 15: 199-202.
9. Winters R.W. Disorders of electrolyte and acid-base metabolisms. *Pediatrics*. 14th edn. New York: Appleton-Century-Crofts; 1968.
10. Weisberg H.F. Osmolality. American Society of Clinical Pathologists, Chicago III, Clinical Chemistry Check Sample CC-71; 1971.
11. Sweeney T.E., Beuchat C.A. Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids. *Am J Physiol*. 1993; 264: 469-80.

12. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии: Учебное пособие. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005.

References

1. WHO: The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th rev. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Thapar N. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet*. 2004; 363 (9409): 641-53.
3. Uchaykin V.F., Molochnyy V.P. *Infectious toxicosis children*. Moscow: RAMN; 2002.
4. Finberg L. Dehydration in infancy and childhood. *Pediatr. Rev.* 2002; 23: 277-82.
5. Tsimbalova E.G., Tepaev R. F. therapy of diarrhea and dehydration in children. *Pediatric pharmacology*. 2011; 8: 23-9.
6. Canavan A., Arant B.S. Jr. Diagnosis and management of dehydration in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 80: 692-6.
7. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Usenko D.V. Modern approaches to pathogenetic therapy of acute diarrhea in children. *Infectious diseases*. 2013; 1: 87-90.
8. Worthley L.I., Guerin M., Pain R.W. For calculating osmolality, the simplest formula is the best. *Anaesth. Intensive. Care*. 1987; 15: 199-202.
9. Winters R.W. Disorders of electrolyte and acid-base metabolisms. *Pediatrics*. 14th edn. New York: Appleton-Century-Crofts; 1968.
10. Weisberg H.F. Osmolality. American Society of Clinical Pathologists, Chicago III, Clinical Chemistry Check Sample CC-71; 1971.

11. Sweeney T.E., Beuchat C.A. Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids. *Am J Physiol.* 1993; 264: 469-80.
12. Malyshev V.D. Acid-base and electrolyte balance in critically ill patients: the manual. Moscow: Medicina; 2005.