

Хроническая гипонатриемия в клинической практике

Данилова Л.И.¹, Короленко Г.Г.¹, Бурко И.И.¹, Луцкич М.Л.¹, Черкас А.Н.², Росс А.И.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Беларусь

²10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Danilova L.I.¹, Korolenko G.G.¹, Burko I.I.¹, Lushchik M.L.¹, Cherkas A.N.², Ross A.I.²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Belarus

²10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Chronic hyponatremia in clinical practice

Резюме. Гипонатриемия – снижение концентрации натрия в сыворотке крови до <135 мЭкв/л (<135 ммоль/л). Симптомы и признаки гипонатриемии варьируются от легких и неспецифических (слабость или тошнота) до тяжелых и опасных для жизни, таких как судороги или кома. Тяжесть симптомов зависит от скорости развития, продолжительности и тяжести гипонатриемии. Легкая хроническая гипонатриемия ассоциирована с когнитивными нарушениями, нарушениями походки и повышенной частотой падений и переломов. К наиболее частым причинам гипонатриемии относят прием диуретиков, психотропных препаратов, диарею, сердечную недостаточность; болезни печени, почек и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Диагноз устанавливают на основании измерения концентрации сывороточного натрия. Верифицировать причину заболевания помогают определение уровней электролитов и осмоляльности сыворотки крови и мочи, изучение анамнеза. Лечение острой гипонатриемии требует болюсного введения концентрированного раствора хлорида натрия. Лечение хронической формы сводится к ограничению потребления воды и стимуляции потери жидкости, восполнению дефицита натрия и коррекции заболевания, вызывающего нарушение. Приводится описание клинического случая хронической гипонатриемии, анализируются причины и результаты коррекции данного состояния.

Ключевые слова: хроническая гипонатриемия, натрий, калий, антидиуретический гормон, осмоляльность, электролиты.

Медицинские новости. – 2023. – №6. – С. 43–49.

Summary. Hyponatremia occurs when a serum sodium concentration is less than 135 mEq/L. Symptoms and signs of hyponatremia range from mild and nonspecific (weakness or nausea) to severe and life-threatening (seizures or coma). Symptoms can vary depending on rate of development, duration and disease severity. Mild chronic hyponatremia is associated with cognitive deficits, gait disturbances, an increased incidence of falls and fractures. The most frequent causes of hyponatremia include the use of diuretics, antipsychotics, diarrhea, heart failure; liver failure, kidney disease and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Diagnosis is based on serum sodium concentration. Anamnestic data, measurements of serum and urine osmolality and electrolytes help to verify the cause of the disorder. Acute hyponatremia is treated with bolus administration of concentrated solutions of sodium chloride. Treatment of chronic hyponatremia is based on fluid restriction to reduce further fluid overload, sodium deficiency replenishment and correction of etiological factors. A clinical case of chronic hyponatremia, its causes and laboratory data are discussed.

Keywords: chronic hyponatremia, sodium, potassium, antidiuretic hormone, osmolality, electrolytes.

Meditsinskie novosti. – 2023. – №6. – P. 43–49.

Гипонатриемия, определяемая как снижение содержания натрия (Na) в сыворотке крови до 135 ммоль/л и менее, является достаточно частым, но не всегда диагностируемым электролитным расстройством. Натрий – необходимый компонент, участвующий в поддержании нормального клеточного гомеостаза, регуляции жидкостного и ионного баланса. Его роль является ключевой в поддержании объема внеклеточной жидкости. Кроме того, натрий важен для возбудимости мышечных и нервных клеток, транспорта различных веществ через плазматические мембраны [10]. При отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии гипонатриемия может привести к серьезным осложнениям. У госпитализированных пациентов с различной патологией и уровнем Na в интервале 120–125 ммоль/л летальность достигает 23%, менее 115 ммоль/л – 50% [2, 5].

Причина недостаточной диагностики – отсутствие настороженности врачей

различных специальностей в отношении верификации этого состояния, отсутствие системных знаний об этиологии гипонатриемического синдрома и ассоциированных рисках.

Учитывая актуальность проблемы острой и хронической гипонатриемии, в последнее время существенно вырос интерес к ней у специалистов разных областей медицины.

В 2014 году были опубликованы рекомендации клинического консенсуса по диагностике и лечению гипонатриемии [20], разработанные совместно Европейским обществом интенсивной терапии (ESICM), Европейским обществом эндокринологов (ESE) и Европейской ассоциацией нефрологов (ERA-EDTA), которые на данный момент остаются основным обобщающим документом по ведению пациентов с гипонатриемией. В Рекомендациях структурированно представлены разделы по диагностике, причинам возникновения заболевания, терапии острой гипонатриемии. Однако лечение пациентов с хронической

гипонатриемией по-прежнему является трудноразрешимой задачей [9].

Как известно, в регуляции водно-электролитного баланса принимают участие как негормональные факторы (чувство жажды, работа канальцевого аппарата почек, колебания артериального давления (АД)), так и разнообразные гормональные, основные из них – альдостерон и антидиуретический гормон (АДГ). Роль последнего является чрезвычайно весомой. АДГ (или аргинин-вазопрессин) синтезируется в нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, аккумулируется в задней доле гипофиза и высвобождается в ответ на повышение осмоляльности плазмы крови. Даже небольшое повышение осмоляльности плазмы (на 1%) вызывает секрецию гормона [16]. Триггерами секреции АДГ является концентрация уровня натрия в плазме крови как индикатор осмоляльности через осморецепторы, расположенные в циркумвентрикулярных ядрах головного мозга.

Таблица 1 Этиологические факторы неадекватной секреции АДГ

Злокачественные новообразования	Заболевания легких	Неврологические заболевания	Лекарственные средства	Другие причины
Карцинома легких ротоглотки желудочно-кишечного тракта желудка двенадцатиперстной кишки поджелудочной железы <i>Мочеполовой системы</i> мочеточника мочевого пузыря предстательной железы эндометрия Тимома Лимфомы Саркомы Саркома Эвинга Ольфакторная нейробластома	Инфекционные: Бактериальная пневмония Вирусная пневмония Абсцесс легкого Туберкулез Аспергиллез Астма бронхиальная Муковисцидоз Дыхательная недостаточность, ассоциированная с дыханием под положительным давлением	Инфекции: Энцефалиты Менингиты Абсцесс мозга Пятнистая лихорадка скалистых гор СПИД Малария Сосудистые поражения и объемные образования Субдуральная гематома Субарахноидальное кровоизлияние Инсульт Опухоли головного мозга Травма головы Прочие Гидроцефалия Тромбоз кавернозного синуса Рассеянный склероз Синдром Гийена–Барре Синдром Ши–Дрегерера Алкогольный делирий Острая интермиттирующая порфирия	Стимулирующие высвобождение или действие вазопрессина <i>Антидепрессанты</i> СИОЗС Трициклические ИМАО Венлафаксин <i>Противосудорожные</i> Карбамазепин Окскарбамазепин Натрия вальпроат Ламотриджин <i>Антипсихотические</i> Фенотиазины Бутирофеноны <i>Противоопухолевые</i> Алкалоиды барвинка Соединения платины Ифосфамид Мелфалан Циклофосфамид Метотрексат Пентостатин	Генетические Мутация «с приобретением функции» рецептора вазопрессина V2 Идиопатические Транзиторные Гипонатриемия, ассоциированная с физическими нагрузками Общее обезболивание Тошнота Боль Стресс Гормональная недостаточность: Вторичная и первичная надпочечниковая Гипотиреоз

Секрецию АДГ регулируют также неосмотические стимулы. Концентрация АДГ в крови повышается при снижении среднего АД на 5–7% или уменьшении эффективного объема артериального кровообращения («недозаполненности артериального русла») на 8–10% посредством раздражения барорецепторов в каротидном синусе и дуге аорты [15].

Эффекты АДГ опосредуются рецепторами вазопрессина V1a и V2. Активация рецепторов V1a сосудистой стенки приводит к системной вазоконстрикции. Рецепторы V2 сконцентрированы в собирательных трубочках почек. При их активации происходит встраивание белка аквапорина 2-го типа в апикальную мембрану последних, что и ведет к увеличению реабсорбции осмотически свободной воды. По сути, АДГ является противошоковым гормоном, влияющим на системное АД в условиях шока и гипотонии. В таких случаях речь идет об адекватной секреции АДГ. Однако в результате особенностей функционирования осмосистемы реакция на различные стимулы по выбросу АДГ может быть неадекватной, то есть запредельной,

ведущей к избыточной реабсорбции воды, чрезмерному разведению плазмы и развитию гипонатриемии. Таким образом, развивается синдром неадекватной секреции АДГ – СНС АДГ.

Различные типы осморегуляторной дисфункции, лежащие в основе СНС АДГ, были описаны еще в 1957 году W.B. Schwartz и соавт. [17] в ходе инфузии 3% раствора хлорида натрия добровольцам. И эти различия могут приводить к особенностям в клинической картине или ответе на терапию с ограничением жидкости или инфузии гипертонического раствора хлорида натрия.

Синдром неадекватной секреции АДГ/СНС АДГ – клинический симптомокомплекс, при котором избыточная нерегулируемая секреция АДГ приводит к развитию гипонатриемической гипергидратации. СНС АДГ служит основной причиной эуводемической гипонатриемии, то есть гипонатриемии при нормальном объеме циркулирующей крови, плазмы и внеклеточной жидкости.

У 10% пациентов с гипонатриемией и СНС АДГ, диагностированным согласно критериям международного консенсуса,

уровень АДГ в крови определить невозможно. Одним из объяснений может быть развитие у этих лиц нефрогенного СНС АДГ, связанного с мутацией гена рецепторов вазопрессина V2 [14].

Этиология СНС АДГ многообразна и включает целый ряд опухолей, заболевания центральной нервной системы, легких (табл. 1) [20]. Любое поражение головного мозга, включая травмы, способно приводить к СНС АДГ. Последний может развиваться при обострении любого психического заболевания. В то же время природу СНС АДГ не удается уточнить у 40% пациентов, особенно пожилого возраста [15].

У больных с гипонатриемией может наблюдаться различный статус осмолальности: гипотоническое или негипотоническое состояние. В свою очередь гипотоническая гипонатриемия в зависимости от степени гидратации может быть гиповодемической, нормоводемической или гиперводемической [1]. Объемный статус можно оценить с помощью сбора анамнеза и физического осмотра. Состояния, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, будут иметь в своей основе снижение объема циркулирующей жидко-

Таблица 2 Классификация гипонатриемии в зависимости от тяжести биохимических нарушений	
Степень гипонатриемии	Биохимический показатель
Легкая	Концентрация натрия в сыворотке крови – в интервале 130–135 ммоль/л
Среднетяжелая	Концентрация натрия в сыворотке крови – в интервале 125–129 ммоль/л
Тяжелая	Концентрация натрия в сыворотке крови – менее 125 ммоль/л

Таблица 3 Классификация гипонатриемии по клинической симптоматике	
Клиническая симптоматика	Описание симптоматики
Умеренно выраженная симптоматика	Любая степень снижения концентрации натрия в крови в сочетании с умеренно выраженными клиническими проявлениями гипонатриемии (тошнота без рвоты, спутанность сознания, головная боль)
Тяжелая симптоматика	Любая степень снижения концентрации натрия при наличии тяжелых клинических проявлений (рвота, кардиореспираторный дистресс, аномальная и глубокая сонливость, судороги, кома)

сти – гипотоническая гиповолемическая гипонатриемия. Застойная сердечная недостаточность, цирроз печени и нефротический синдром характеризуются повышенным объемом циркулирующей жидкости – гипотоническая гиперволемиа с гипонатриемией.

Среди причин гипотонической изоволемической гипонатриемии основная часть приходится на СНС АДГ. Наряду с СНС АДГ в первую очередь необходимо исключить хроническую надпочечниковую недостаточность и гипотиреоз [20].

Негипотоническая гипонатриемия может наблюдаться при выраженной гипергликемии, использовании гиперосмолярных рентгеноконтрастных препаратов, маннитола, глицина; при гиперпротеинемии, гиперлипидемии.

Для объективной оценки состояния осмоляльности выполняют лабораторные исследования мочи и крови. Гипонатриемия при измеренной осмоляльности <275 мОсм/кг всегда свидетельствует о гипотонической гипонатриемии. Осмоляльность мочи ≤100 мОсм/кг всегда говорит о гипотонической гипонатриемии. При осмоляльности мочи >100 мОсм/кг рекомендуется определить концентрацию натрия в разовом анализе мочи, полученном одновременно с пробой крови. Если по данным клинического обследования отсутствует чрезмерное увеличение объема внеклеточной жидкости (цирроз печени, сердечная

недостаточность, нефротический синдром), а концентрация натрия в моче составляет >30 ммоль/л, то наиболее вероятным диагнозом будет СНС АДГ [4]. Измерение концентрации натрия в моче необходимо для уточнения источника потери натрия: через почки или нет.

Наличие заболеваний почек усложняет дифференциальную диагностику гипонатриемии. При заболеваниях почек часто оказывается сниженным их способность регулировать осмоляльность мочи и содержание натрия в моче подобно тому, как это наблюдается при использовании диуретиков [20].

Классификация гипонатриемии в зависимости от тяжести биохимических нарушений представлена в таблице 2.

В зависимости от сроков развития гипонатриемии разделяют на острую и хроническую. Об острой гипонатриемии речь идет, если ее наличие подтверждено за период менее 48 часов. Если известно, что гипонатриемия существовала более 48 часов, ее расценивают как хроническую. В тех случаях, когда установить давность гипонатриемии не представляется возможным, она также рассматривается как хроническая.

В таблице 3 приведена классификация гипонатриемии в зависимости от выраженности клинической симптоматики.

Биохимическая верификация гипонатриемии не представляет затруднений. Трудности вызывает установление

причины, а также лечение хронической гипонатриемии, в связи с чем приводим наше клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациент С., 64 года, был госпитализирован в отделение торакальной хирургии 10-й городской клинической больницы с диагнозом «Обширная скальпированная рана спины». Пациент находился в состоянии алкогольного опьянения. В анамнезе – ишемическая болезнь сердца с перенесенным инфарктом миокарда в 2020 году, выполнением стентирования коронарных артерий, недостаточность кровообращения 1-й степени. В октябре 2022 года произошла черепно-мозговая травма (ЧМТ) с травматическим субарахноидальным кровоизлиянием, пневмоцефалией, переломом костей основания черепа, травматическим прозопарезом лицевого нерва слева.

Биохимический анализ крови выявил низкие значения натриемии – 113 ммоль/л. Уровни калия и хлора также были снижены – 3,4 ммоль/л и 77 ммоль/л соответственно. В качестве экстренной предоперационной подготовки проводилась инфузионная терапия, в том числе концентрированным раствором хлорида натрия.

В послеоперационном периоде общее состояние пациента расценивали как среднетяжелое. Мужчина быстро пришел в себя после наркоза. Тошноты и рвоты не было. Учитывая алкогольный анамнез, для предотвращения развития алкогольного делирия пациенту назначен карбамазепин в дозе 200 мг 3 раза в день.

Проводилась терапия концентрированными растворами хлорида натрия в дозе 40 мл 10% раствора хлорида натрия, растворенного в 110 мл 0,9% хлорида натрия (150 мл 3% раствора хлорида натрия) болюсами под контролем уровня натрия в сыворотке крови, не допуская увеличения значений натрия более чем на 10 ммоль/л в первые сутки. К концу первых суток уровень натрия в сыворотке крови увеличился до 120 ммоль/л.

Суточный диурез составлял 1800–2200 мл мочи. Периферических отеков у пациента не наблюдалось.

Во вторые – четвертые сутки, по прошествии опасного периода в плане высокого риска развития осмотической демиелинизации, дозу вводимого концентрированного раствора хлорида натрия увеличили до 150 мл 4 раза

в сутки. Суммарный объем инфузии за сутки составил 1200 мл с учетом всех введенных внутривенно препаратов.

Несмотря на проводимую терапию, уровень натрия сыворотки крови не превышал 116 ммоль/л. К этому времени диурез у пациента увеличился и достиг 4500–5000 мл в сутки.

Патологии почек, по данным лабораторного исследования и УЗИ, выявлено не было. Скорость клубочковой фильтрации составляла 78 мл/минуту.

В попытке определить причину гипонатриемии у пациента исследовали ряд гормональных показателей, уровни адренокортикопного гормона, кортизола и тиротропного гомона находились в референсном диапазоне. Отмечалось снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови – до 106 мкмоль/л (норма – 208–428 мкмоль/л).

Проведено исследование электролитного состава мочи. Осмоляльность мочи составила 200 мОсм/кг, концентрация натрия – 81 ммоль/л.

Пациенту был выставлен следующий клинический диагноз: «Гипонатриемия тяжелой степени (исходя из значений натрия сыворотки крови), асимптомная, обусловленная СНС АДГ вследствие ЧМТ, алкогольного опьянения, приема антиконвульсантов, наличия обширной раневой поверхности спины».

Диагностические критерии СНС АДГ приведены в таблице 4.

После безуспешной коррекции гипонатриемии у наблюдаемого пациента введением концентрированного раствора хлорида натрия принято решение о дополнительном введении в схему лечения флудрокортизона (рис. 1).

Старт терапии был с минимальной дозы (50 мг) с последующим увеличением до 100 мг/сутки (во избежание потери уровня калия) с сохранением инфузии 10% раствора хлорида калия в дозе 50 мл. На фоне проводимой терапии уровень натрия в сыворотке крови стабилизировался на значении 120–124 ммоль/л, резкого снижения уровня калиемии не последовало (рис. 2).

Пациенту было рекомендовано ограничить питьевой режим, увеличить количество соли в рационе.

Указанная терапия проводилась в течение всего периода нахождения больного в стационаре – более 3 недель. К концу пребывания уровень натрия повысился до 126 ммоль/л. Пациент чувствовал себя удовлетворительно, насто-

ял на выписке из стационара. Синдром гипонатриемии был классифицирован как хроническая гипонатриемия. Пациенту рекомендовано вести здоровый образ жизни (исключить алкоголь), подсаживать пищу, ограничивать питьевой режим.

Обсуждение

В приведенном клиническом случае выявленная гипонатриемия была отнесена к хронической по причине отсутствия сведений о времени ее начала. Данный подход является оправданным для старта терапии концентрированными растворами хлорида натрия в оптимальной дозировке во избежание развития синдрома осмолярной демиелинизации [20].

Несмотря на низкие значения уровня натрия в сыворотке крови, клинические признаки гипонатриемии у наблюдаемого нами пациента отсутствовали – гипонатриемия была асимптомной.

Тот факт, что течение гипонатриемии может быть бессимптомным при любых значениях натрия в крови, следует учитывать при клинической диагностике. Симптомная гипонатриемия всегда свидетельствует о начинающемся отеке головного мозга и должна быть немедленно устранена. В клинической практике дифференцировать острую и хроническую гипонатриемии зачастую сложно, особенно у больных, поступающих в отделение интенсивной терапии. Если классифи-

цировать гипонатриемии на острую или хроническую невозможно или имеются сомнения, то ее следует рассматривать как хроническую [20].

Остро развившаяся гипонатриемия требует безотлагательного введения концентрированного раствора хлорида натрия во избежание прогрессирования отека мозга. Быстрое насыщение крови натрием при хронической гипонатриемии чревато развитием демиелизирующего синдрома. При тяжелых или умеренно выраженных клинических симптомах риск возникновения острого отека мозга превосходит риск развития синдрома осмотической демиелинизации. Подробные рекомендации по выведению пациентов с впервые установленной симптомной гипонатриемией представлены в Рекомендациях 2014 года [20]. Внутривенно болюсно вводится концентрированный 3% раствор хлорида натрия в количестве 150 мл. Далее коррекцию проводят в зависимости от эффективности купирования клинических проявлений и подъема уровня натрия в сыворотке крови. Основное правило – увеличение уровня натрия в течение суток должно быть не более чем на 10 ммоль/л, независимо от исходного значения во избежание развития синдрома осмолярной демиелинизации [20].

В пользу хронического генеза гипонатриемии в рассматриваемом кли-

Таблица 4 Диагностические критерии синдрома неадекватной секреции АДГ (адаптировано)

Основные критерии СНС АДГ
Эффективная осмоляльность сыворотки <275 мОсм/кг
Осмоляльность мочи >100 мОсм/кг при некотором уровне снижения эффективной осмоляльности
Клиническая эволюция
Концентрация натрия в моче >30 ммоль/л при нормальном потреблении соли и воды
Отсутствие надпочечниковой и почечной недостаточности или гипофункции щитовидной железы, гипопаратиреоза
Отсутствие недавнего применения диуретиков
Дополнительные критерии
Уровень мочевой кислоты в крови <0,24 ммоль/л (<4 мг/дл)
Уровень мочевины в крови <3,6 ммоль/л (<21,6 мг/дл)
Отсутствие коррекции гипонатриемии после инфузии 0,9% раствора хлорида натрия
Фракционная экскреция натрия >0,5%
Фракционная экскреция мочевины >55%
Фракционная экскреция мочевой кислоты >12%
Успешная коррекция гипонатриемии при ограничении поступления жидкости



ническом случае свидетельствовал факт того, что за несколько месяцев до госпитализации у пациента имела место ЧМТ, которая могла привести к развитию гипонатриемии в результате формирования СНС АДГ. Отсутствие при поступлении в стационар клинических признаков отека мозга как проявления острой гипонатриемии еще больше подтверждает предположение о хронической гипонатриемии и произошедшей к ней адаптации с течением времени.

Не менее важной задачей в процессе дальнейшего обследования пациента является верификация этиологии гипонатриемии. Одной из основных причин была предположена неадекватная секреция АДГ после тяжелой ЧМТ несколькими месяцами ранее.

Этиологическим фактором гипонатриемии могут быть лекарственные препараты. Среди них наиболее частыми причинами гипонатриемии являются психофармакологические лекарственные средства: карбамазепин, окскарбамазепин и антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – препараты, которые могут непосредственно влиять на синтез и секрецию АДГ [20].

В нашем наблюдении для предупреждения развития алкогольного делирия пациенту был назначен антиконвульсант карбамазепин, ассоциированный с возрастанием рисков развития СНС АДГ. Диуретические препараты и спиронолактон могут приводить к развитию эуволемической гипонатриемии, связанной со снижением реабсорбции натрия вследствие нарушения концентрационной функции канальцев. Прием мочегонных препаратов для коррекции нетяжелой хронической сердечной недостаточности у пациента был эпизодическим и, по-

видимому, мало повлиял на развитие хронической гипонатриемии.

Не исключено, что свой вклад в развитие гипонатриемии как проявления СНС АДГ внесло шоковое посттравматическое состояние пациента (боль, кровопотеря) при получении обширной скальпированной раны спины.

Известно, что причиной гипонатриемии может быть не только неадекватная секреция АДГ, но и неадекватное его биологическое действие на уровне собирательных трубочек почечных канальцев при заболеваниях почек, сопровождающихся вторичной канальцевой дисфункцией, так называемая «сольтеряющая почка». Последнее обстоятельство следует принимать во внимание у возрастных пациентов, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, при патологии почек.

В рассматриваемом клиническом случае по совокупности результатов лабораторных исследований (низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, гиперосмолярность мочи) гипонатриемия была отнесена к гипотонической нормоводемической.

Лечение гипонатриемии представляет сложную проблему. В приведенном случае, несмотря на достаточное введение концентрированного раствора хлорида натрия, уровень натрия в сыворотке крови не превышал 118 ммоль/л.

Сопутствующая гипокалиемия обуславливала перемещение натрия в клетки. Риск развития гипонатриемии, как правило, возрастает при наличии у больного гипокалиемии. Назначение инфузии раствора хлорида калия может привести к нормализации уровня натриемии. В нашем наблюдении пациенту проводилась постоянная инфузия препаратов калия хлорида.

Общепризнано, что СНС АДГ, чаще всего лежащий в основе гипонатриемического синдрома, трудно поддается коррекции гипертономическими растворами. Как правило, СНС АДГ является хроническим и требует длительного лечения гипонатриемии [20].

При легкой гипонатриемии эксперты предлагают не проводить лечение только лишь с целью повысить концентрацию натрия в сыворотке крови. При хронической среднетяжелой и тяжелой гипонатриемии в качестве терапии первой линии рекомендуют ограничить поступление жидкости в организм пациента. Должен быть максимально ограничен питьевой режим, а также отменен или минимизирована инфузионная терапия, если ее проведения не требует основное заболевание [20].

Поддерживать концентрацию натрия одним лишь ограничением воды сложно из-за низкой комплаентности.

В качестве терапии второй линии рассматривается комбинация перорального хлорида натрия и петлевых диуретиков или ваптанов.

Препараты-антагонисты рецепторов АДГ эффективны для подъема уровня натрия в сыворотке, но часто вызывают гиперкоррекцию, могут быть гепатотоксичными. Не зарегистрированы для использования в нашей стране.

Хлорид натрия вызывает электролитный диурез за счет увеличения концентрации растворенных веществ в моче. Однако его основная роль заключается в восстановлении потерь натрия с мочой и предотвращении отрицательного баланса натрия при гипонатриемии [13]. Хлорид натрия доступен в виде таблеток по 1 г. Обычная доза составляет от 6 до 9 г в день в несколько приемов (например, по 2–3 г два или три раза в день).

Петлевые диуретики иногда могут быть включены в схему лечения СНС

АДГ. Они снижают осмотический градиент мозгового вещества, необходимый для реабсорбции воды в собирательных трубках, ингибируя натрий-калиевый котранспортер и, следовательно, увеличивают экскрецию свободной воды. Доза фуросемида составляет от 20 до 40 мг перорально один раз в сутки [4].

Рассматривается возможность ежедневного приема от 0,25 до 0,50 г/кг мочевины. Неприятные вкусовые качества существенно снижают комплаентность [20].

Флудрокортизон, относящийся к классу минералкортикоидов, способствует задержке натрия, однако в значительной степени выводит калий. Может использоваться для лечения СНС АДГ, но нет достаточных обоснований для его рутинного применения [19].

К использованию флудрокортизона в данном случае натолкнула мысль о развившейся незначительной полиурии как компенсаторной реакции на предыдущую терапию концентрированными растворами хлорида натрия. Усиленный диурез часто возникает при коррекции гипонатриемии как компенсаторная реакция после задержки воды, опосредованной АДГ.

Полиурия в сочетании с гипонатриемией является характерным признаком другого гипонатриемического синдрома – синдрома церебральной потери соли (СЦПС).

Одним из возможных механизмов его развития является повышение уровня натрийуретических пептидов и нарушение симпатической иннервации почек у лиц с церебральной патологией, вызывающее избыточное выведение натрия (натрийурез) и мочи,

что приводит к гипонатриемии и уменьшению ОЦК.

Черепно-мозговая травма в анамнезе нашего пациента и остаточные ее проявления могли стать причиной гипонатриемии и полиурии как проявления СЦПС в описываемом конкретном случае.

Основное различие между СНС АДГ и СЦПС в том, что при СЦПС потеря солей почками ведет к гипонатриемии и потере объема циркулирующей крови, тогда как СНС АДГ является эволемичным состоянием. Однако не исключено, что натрийурез и диурез, входящие в этот синдром, могут быть следствием СНС АДГ после фазы антидиуреза.

Церебральный сольтеряющий синдром отличается от СНС АДГ реакцией на физиологический раствор. Потеря натрия в результате церебрального синдрома потери соли компенсируется при помощи изотонического солевого раствора, в то время как СНС АДГ – нет. При установленном диагнозе СЦПС показано проведение регидратации, а также назначение флудрокортизона в дозе от 100 до 300 мг в сутки [22]. Различия в показателях этих двух состояний представлены в таблице 5.

В качестве причин СЦПС рассматриваются нейрохирургические вмешательства, ЧМТ, опухоли головного мозга, а также острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Трудно предсказать, по какому сценарию может развиваться гипонатриемия у пациентов с патологией головного мозга. Различные факторы, такие как СНС АДГ, СЦПС и недостаточная секреция кортизола, являются основными причинами гипонатриемии при

церебральных заболеваниях. Наиболее частой причиной гипонатриемии у лиц с церебральной патологией является СНС АДГ, достигающий примерно 62%, а дефицит объема или СЦПС составляет около 30% [18].

В приведенном случае у пациента в анамнезе была ЧМТ с переломом костей основания черепа, субарахноидальным кровоизлиянием, клиническими последствиями в виде повреждения лицевого нерва. Логично было бы предположить генез гипонатриемии в результате СПЦС. Однако данный синдром чаще всего развивается в острый период травмы или заболевания. Время для его развития прошло несколькими месяцами ранее, когда, собственно, была ЧМТ у рассматриваемого пациента.

В ходе проведенных исследований и анализа клинической картины выделено несколько других возможных причин. Прежде всего, это СНС АДГ посттравматического характера после перенесенной ранее ЧМТ. На момент поступления в клинику такие состояния, как острая травма (боль, шок, кровопотеря), злоупотребление алкоголем, прием антиконвульсантов, только усугубили имеющуюся хроническую гипонатриемию. Несмотря на достаточное введение концентрированного раствора хлорида натрия, а также применение других мер (ограниченный питьевой режим, подсаливание пищи, применение флудрокортизона), достичь значений натриемии в рамках референсного интервала так и не удалось.

К сожалению, даже состояние легкой бессимптомной гипонатриемии не является абсолютно доброкачественным

Таблица 5 Дифференциальная диагностика СЦПС и СНС АДГ [Ошибка! Источник ссылки не найден., с. 55]

Критерий сравнения	Сравнение СЦПС и СНС АДГ	
	СЦПС	СНС АДГ
ОЦК	Снижен (<35 мл/кг)	Повышен
Баланс Na	Отрицательный	Вариабельный
Симптомы дегидратации	Выявляются	Отсутствуют
Масса тела больного	Снижена	Повышена или не изменена
ЦВД	Снижено (<6 см вод. Ст.)	Повышено или в нормальных пределах
Гематокрит	Повышен	Снижен или в нормальных пределах
Осмолярность плазмы	В пределах нормы	Снижена
[Na] мочи	Повышен значительно	Повышен
[K] плазмы	Повышен	Снижен
[Мочевая кислота] плазмы	Норма	Снижен

и может быть ассоциировано с некоторыми «малозаметными» осложнениями, включая дефицит внимания, вялость, беспокойство, дезориентацию, головную боль, тошноту и рвоту, мышечные судороги, падения, нарушения походки и угнетение нервных рефлексов [8]. В нескольких исследованиях было показано, что даже легкая гипонатриемия увеличивает риск смертности как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде наблюдения. S.S. Waikar и соавт. (2009) сообщили, что у госпитализированных пациентов с легкой гипонатриемией, определяемой как концентрация натрия от 130 до 134 мЭкв/л, наблюдался повышенный риск внутрибольничной смертности по сравнению с лицами с нормонатриемией [21]. S.M. Doshi и соавт. (2012) обнаружили, что госпитализированные онкологические больные с легкой гипонатриемией показали двукратный повышенный риск летальности по сравнению с пациентами с нормонатриемией [3].

Высокую частоту падений и переломов у лиц с хронической гипонатриемией связывают с развитием умеренных когнитивных и координационных нарушений, формированием остеопороза и повышением хрупкости костей. В результате увеличения активности остеокластов и костной резорбции на фоне гипонатриемии повышается риск развития остеопороза бедренной кости и шейки бедра [7].

Некоторые органические осмолиты, потерянные клетками головного мозга в процессе адаптации к гипонатриемии, в частности глутамат, являются нейроактивными и, следовательно, могут вызывать неврологические нарушения, такие как снижение синаптического высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, что способно объяснить неустойчивость походки, наблюдаемую у пациентов с хронической гипонатриемией [4]. В исследовании, в котором тесты на внимание проводились у лиц с умеренной гипонатриемией и здоровыми субъектами, у пациентов с гипонатриемией был значительно более

высокий уровень ошибок и нарушений походки [12].

Обнадеживающие результаты получены в исследовании J. Refardt и соавт. (2020) [11]. Авторы изучали эффекты ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина, который способствует осмотическому диурезу и выведению так называемой свободной воды через экскрецию глюкозы с мочой. В рандомизированном исследовании 87 госпитализированных пациентов с гипонатриемией, обусловленной СНС АДГ, получали стандартное ограничение жидкости. У лиц, принимавших эмпаглифлозин в течение 4 дней, наблюдалось значительно более выраженное повышение уровня натрия в плазме по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа являются хорошо изученными лекарственными средствами, которые стали широко использоваться в практике эндокринолога и кардиолога. Возможно, в скором времени будут получены дополнительные доказательства еще одного положительного действия этого класса препаратов – «натрий сберегающего», способного помочь решить проблему хронической гипонатриемии, частота случаев которой возрастает в разных популяциях.

Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует, как непросто в реальной клинической практике выделить «лидирующее» звено в нарушении водно-электролитного баланса и верифицировать генез гипонатриемии. Еще большую проблему представляют вопросы оптимальной коррекции хронической гипонатриемии. Крайне важна информация о механизмах влияния различных лекарственных препаратов на обмен натрия в организме, своевременный контроль параметров натриемии и адекватное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adrogué H.J., Madias N.E. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.342, N21. – P.581–1589. doi:10.1056/NEJM200005253422107

2. Asadollahi K., Beeching N., Gill G. // *QJM: Int. J. Med.* – 2006. – Vol.99, N12. – P.877–880. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl120>

3. Doshi S.M., Shah P., Lei X., et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol.59, N2. – P.222–228. doi:10.1053/j.ajkd.2011.08.029

4. Gankam K.F., Decaux G. // *Kidney Int. Rep.* – 2017. – Vol.3, N1. – P.24–35. doi:10.1016/j.ekir.2017.08.015

5. Huda M.S.B., Boyd A., Skagen K., et al. // *Postgrad Med. J.* – 2006. – Vol.82, N965. – P.216–219. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.2005.036947>

6. Janicic N., Verbalis, J.G. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2003. – Vol.32, N2. – P.459–481. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(03\)00004-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00004-5)

7. Kheetan M., Ogu I., Shapiro J.I., et al. // *Front Med. (Lausanne)*. – 2021. – Vol.8. – P.693738. doi:10.3389/fmed.2021.693738

8. Kulkarni M., Bhat A. // *J. Nephropharmacol.* – 2015. – Vol.10, N2. – P.78–80. PMID: 28197484; PMCID: PMC5297491

9. Lee Y., Yoo K.D., Baek S.H., et al. // *Korean J. Intern. Med.* – 2022. – Vol.37, N6. – P.1120–1137. <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.174>

10. Polychronopoulou E., Braconnier P., Burnier M. // *Front Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol.6. – P.136. doi:10.3389/fcvm.2019.00136

11. Refardt, J., Imber, C., Sailer, C.O., et al. // *J. Am. Society Nephrol.* – 2020. – Vol.31, N3. – P.615–624. doi:10.1681/ASN.2019090944

12. Renneboog B., Musch W., Vandemergel X., et al. // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol.119, N1. – P.71–78. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.026

13. Rondon-Berrios H., Berl T. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol.10, N12. – P.2268–2278. doi: 10.2215/CJN.00170115

14. Rosenthal S.M., Vargas G.A., Fenwick R.G., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352, N18. – P.1884–1890. doi:10.1056/NEJM200508043530520

15. Schrier R.W., Sharma S., Shchekochikhin D. // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – Vol.9, N1. – P.37–50. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.246>

16. Schrier R.W. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol.17, N7. – P.1820–1832. doi:10.1681/ASN.2006030240

17. Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., et al. // *Am. J. Med.* – 1957. – Vol.23, N4. – P.529–542. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(57\)90224-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(57)90224-3)

18. Sherlock M., O'Sullivan E., Agha A., et al. // *Postgrad Med. J.* – 2009. – Vol.85, N1002. – P.171–175. doi:10.1136/pgmj.2008.072819

19. Sherlock M., Thompson C.J. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol.162, Suppl.1. – S13–S18. doi:10.1530/EJE09-1057

20. Spasovski G., Vanholder R., Alolio B., et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol.170, N3. – G1–G47. doi:10.1530/EJE13-1020

21. Waikar S.S., Mount D.B., Curhan G.C., et al. // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol.122, N9. – P.857–865. doi:10.1016/j.amjmed.2009.01.027

22. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией / Под ред. И.А. Савина, М.С. Фокина, А.Ю. Лубнина. – Изд. четвертое. – М., 2016 – 200 с.

Поступила 27.02.2023 г.