

Гипонатриемия: клинический подход

Д.Ю. ШЕКОЧИХИН, Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Ф.Ю. КОПЫЛОВ, А.Л. СЫРКИН, Е.М. ШИЛОВ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Гипонатриемия — самое частое нарушение электролитного обмена в клинической практике. Неблагоприятное течение многих заболеваний ассоциировано с ее возникновением. Остро возникшая глубокая гипонатриемия представляет угрозу для жизни из-за возможности развития отека головного мозга. Менее выраженная хроническая гипонатриемия увеличивает риск нарушения равновесия, падений и переломов, особенно у пациентов пожилого возраста. В любом случае гипонатриемия в настоящее время не должна рассматриваться только как лабораторный феномен у тяжелобольных пациентов, но обуславливает необходимость тщательного клинического анализа каждого конкретного случая и соответствующей терапии. В статье представлены подходы к диагностике и лечению гипонатриемии в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: гипонатриемия, электролитный обмен, аргинин-вазопрессин.

Hyponatremia: A clinical approach

D.Yu. SHEKOCIKHIN, N.L. KOZLOVSKAYA, F.Yu. KOPYLOV, A.L. SYRKIN, E.M. SHILOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Hyponatremia is the most common electrolyte metabolic abnormality in clinical practice. The unfavorable course of many diseases is associated with hyponatremia. Acute severe hyponatremia is life-threatening because cerebral edema may develop. Less obvious chronic hyponatremia increases the risk of balance problems, falls and fractures, especially in elderly patients. In any occasion, hyponatremia should not be now regarded only as a laboratory phenomenon in critically ill patients, but it necessitates a thorough clinical analysis of each individual case and appropriate therapy. The paper presents approaches to diagnosing and treating hyponatremia in various clinical situations.

Keywords: hyponatremia, electrolyte metabolism, arginine-vasopressin.

АВП — аргинин-вазопрессин
ЛП — лекарственные препараты
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
СНСАДГ — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

СТН — соль-теряющая нефропатия
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦНС — центральная нервная система
ЦП — цирроз печени

Гипонатриемия, определяемая как снижение содержания натрия в сыворотке крови до 135 ммоль/л и менее, — наиболее распространенное электролитное расстройство. Развитие гипонатриемии указывает на относительное увеличение содержания осмотически не связанной воды по сравнению с содержанием натрия в организме. Подобный дисбаланс является следствием превышения потребления осмотически свободной воды над способностью почечных канальцев разводить мочу. В большинстве случаев избыток свободной воды в организме вызван повышенной секрецией антидиуретического гормона, аргинина-вазопрессина (АВП) под влиянием осмотических и неосмотических стимулов [1].

АВП синтезируется в нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, аккумулируется в задней доле гипофиза и высвобождается в ответ на повышение осмолярности плазмы крови. Даже небольшое повышение

осмолярности плазмы (на 1%) вызывает секрецию гормона. Секрецию АВП регулируют также неосмотические стимулы. Концентрация АВП в крови повышается при снижении среднего артериального давления на 5–7% или уменьшении эффективного объема артериального кровообращения («недозаполненности артериального русла») на 8–10% [1, 2].

Эффекты АВП опосредованы рецепторами вазопрессина V1a, V1b и V2. Активация рецепторов V1a сосудистой стенки приводит к системной вазоконстрикции. Рецепторы V1b преимущественно располагаются в передней доле гипофиза. Рецепторы V2 локализованы большей частью в собирательных трубчатках почек. При их активации происходит перемещение белка—канала свободной воды аквапорина 2-го типа к апикальной поверхности последних, что увеличивает реабсорбцию осмотически свободной воды [3, 4].

Распространенность гипонатриемии в общетерапевтической амбулаторной практике точно неизвестна и, по разным данным, колеблется от 21 до 34% [5–6]. В пожилом возрасте и у больных в критическом состоянии распространенность гипонатриемии выше из-за нарушения функции разведения мочи и способности экскретировать осмотически свободную воду.

Контактная информация:

Шекочихин Дмитрий Юрьевич — к.м.н., асс. каф. профилактической и неотложной кардиологии ИПО; тел.: +7(499)248-7866; e-mail: agishm@list.ru

Сведения об авторах:

Козловская Наталья Львовна — д.м.н., проф. каф. нефрологии и гемодиализа ИПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Копылов Филипп Юрьевич — д.м.н., проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ИПО

Сыркин Абрам Львович — д.м.н., зав. каф. профилактической и неотложной кардиологии ИПО

Шилов Евгений Михайлович — д.м.н., зав. каф. нефрологии и гемодиализа ИПО

Остро возникшая гипонатриемия и, соответственно, резкое снижение внесклеточной осмолярности приводят к повышению внутричерепного давления и развитию отека мозга [7]. В клинике внутренних болезней так называемая острая гипонатриемическая энцефалопатия является неотложной ситуацией, сопровождающейся высокой смертностью (до 42%). Сопутствующая гипоксия еще более ухудшает прогноз [8]. С неблагоприятным прогнозом у госпитализированных пациентов, в том числе с повышением смертности и увеличением сроков пребывания в стационаре, связана и хроническая бессимптомная гипонатриемия. При этом прогноз одинаково неблагоприятен независимо от того, поступает ли пациент с гипонатриемией или последняя развивается во время пребывания в стационаре [9, 10]. Распространенность гипонатриемии при различных состояниях представлена в таблице.

Гипонатриемия при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Это клинический симптомокомплекс, при котором избыточная нерегулируемая секреция АВП приводит к развитию гипонатриемической гипергидратации. СНСАДГ служит основной причиной эуводемической гипонатриемии — гипонатриемии при нормальном объеме циркулирующей крови, плазмы и внесклеточной жидкости. Диагноз СНСАДГ требует исключения гиперводемической гипонатриемии при заболеваниях, сопровождающихся развитием отеков (см. ниже), и гиповодемической гипонатриемии, возникающей при значительных потерях воды и натрия через желудочно-кишечный тракт (диарея, рвота, потеря в «третье пространство») или почки (передозировка диуретиков, особенно действующих дистально, первичная надпочечниковая недостаточность, salt-losing нефропатия — СТН, глюкозурия при сахарном диабете, бикарбонатурия с развитием метаболического алкалоза, salt-losing синдром при поражении центральной нервной системы — ЦНС). Другими причинами эуводемической гипонатриемии являются выраженный гипотиреоз и дефицит глюкокортикоидов при гипопитуитаризме. В этих ситуациях гипонатриемия корректируется заместительной гормональной терапией [11, 12].

Необходимо отметить возможность развития гипонатриемии при подавленном синтезе АВП в случае употребления очень большого количества жидкости при ограниченном употреблении солей (истинная водная интоксикация). При суточной осмотической нагрузке 600 мОсм и более и подавленном синтезе АВП (нормальное состояние) электролитный баланс может поддерживаться в стандартных значениях при употреблении до 12 л жидкости. Таким образом, у пациентов с первичной психогенной полидипсией гипонатриемия развивается при употреблении более 12 л жидкости в сутки. Ограничение осмотической нагрузки до 300 мОсм в отсутствие секреции АВП приводит к развитию гипонатриемии при употреблении 6 л. Так развивается «пивная потomania», когда при очень большом объеме выпитого пива (гипоосмолярная жидкость) и недостаточном поступлении солей гипонатриемия возникает, несмотря на практически полную супрессию синтеза АВП и максимальную способность почек к разведению.

Распространенность гипонатриемии [13]

Популяция	Распространенность, %
Реанимационные больные	11–29,6
Пожилые госпитализированные больные	7,2–11
Пожилые амбулаторные больные	18–53
Больные с ХСН	10,2–7
Больные циррозом печени	20,8–49,4
Онкологические больные	3,7–47
Больные пневмонией	8,1–27,9
Участники марафонов	3–13
Пациенты с падениями в анамнезе	9,1–13

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

У пациентов с СНСАДГ гипонатриемия развивается при гиперосмолярности плазмы и достаточной осмолярности мочи (более 100 мОсм на 1 кг воды). У 10% пациентов с гипонатриемией и СНСАДГ, диагностированным согласно общепринятым критериям, уровень АВП в крови определить невозможно. Вероятно, в этих случаях гормон высвобождается в концентрациях ниже порога существующих методов идентификации. Другим объяснением может быть развитие у этих пациентов нефрогенного СНСАДГ, связанного с мутацией гена рецепторов V2 [13, 14].

Этиология СНСАДГ многообразна и включает ряд опухолей, заболевания ЦНС, легких, влияние лекарственных препаратов (ЛП) и др. Второй по частоте причиной развития СНСАДГ после опухолей являются заболевания ЦНС. Любое диффузное поражение головного мозга, включая травмы, может приводить к СНСАДГ [15]. Последний может развиваться также при обострении практически любого психического заболевания. В то же время природу СНСАДГ не удается уточнить у 40% пациентов, особенно пожилых [13].

Гипонатриемия, вызванная ЛП. Частой причиной гипонатриемии служат ЛП. Гиповодемическая гипонатриемия вследствие применения диуретиков с выраженным обезвоживанием развивается довольно редко. Однако дистально действующие диуретические препараты и спиронолактон могут приводить к развитию эуводемической гипонатриемии, связанной с нарушением концентрационной функции канальцев. Распространенной причиной гипонатриемии служат тиазидные диуретики в связи с их широким применением. Другие ЛП, вызывающие гипонатриемию, представлены ниже [16].

ЛП, ассоциированные с гипонатриемией (кроме тиазидных диуретиков):

Аналоги АВП: десмопрессин, окситоцин.

Препараты, усиливающие почечный эффект АВП: хлорпропамид, циклофосфамид, нестероидные противовоспалительные препараты, ацетаминофен (парацетамол).

Препараты, усиливающие высвобождение АВП в гипофизе: хлорпропамид, клофибрат, карбамазепин, винкристин, никотин, опиаты, ифосфамид;

Механизм развития гипонатриемии неизвестен: галоперидол, флуфеназин, амитриптилин, тиоридазин, флуоксетин, метамфетамин (экстази), сертралин.

Среди них наиболее частыми причинами гипонатриемии являются психофармакологические ЛП: карбамазепин, окскарбамазепин и антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Тяжелая гипонатриемия может развиваться при применении наркотиков, действующих на серотониновую систему (экстази, 3,4-метилendioксиметамфетамин) [17].

Гипонатриемия у онкологических больных. Около 14% в структуре причин гипонатриемии у госпитализированных пациентов составляют злокачественные новообразования [18]. В большинстве случаев гипонатриемия развивается у больных с установленным диагнозом опухоли, однако в ряде случаев она предшествует выявлению новообразования. У онкологических пациентов гипонатриемия может осложнить хирургическое или химиотерапевтическое лечение, являясь у этой категории больных неблагоприятным прогностическим фактором [19].

Основным механизмом развития гипонатриемии при злокачественных новообразованиях служит эктопическая продукция АВП опухолью, что приводит к развитию СНСАДГ. Наиболее часто гипонатриемия развивается при раке легкого, особенно мелкоклеточном (у 10–15% пациентов), а также опухолях головы и шеи. Последние сопровождаются развитием СНСАДГ примерно в 3% случаев. При этом наиболее часто гипонатриемия развивается у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта реже — глотки, гортани, синусов и слюнных желез [20]. Возможно, однако, развитие СНСАДГ и при опухолях других локализаций.

Развитие гипонатриемии у онкологических больных может осложнять лечение химиотерапевтическими препаратами, в том числе винкристином, винбластином и циклофосфамидом [21]. Применение цисплатина и препаратов на его основе может приводить к развитию СТН, гиповодемии и гиповодемической гипонатриемии [22].

Использование больших объемов растворов для орошения раны при трансуретральной резекции простаты или аблации эндометрия также может вызвать транзиторную гипонатриемию [23].

Гипонатриемия в пожилом возрасте. Распространенность гипонатриемии нарастает с возрастом, о чем свидетельствует распространенность ее у пациентов в домах престарелых, составляющая 18–22,5% [24, 25]. Большинство этих пациентов имели не менее одной причины гипонатриемии, однако в 7% случаев явную причину установить не удалось. Следует отметить, что в группе пациентов старше 75 лет гипонатриемия выявлена в 43% случаев, причем все они соответствовали критериям СНСАДГ [24].

Истинная причина гипонатриемии у пожилых людей неясна, однако существует несколько гипотез, объясняющих это состояние. Вероятно, с возрастом развивается нарушение обмена натрия, близкое к СНСАДГ [24]. У пожилых пациентов имеется исходная умеренная гипонатриемия, но сопутствующие заболевания или ЛП могут ее усугубить, приводя к появлению неврологических симптомов. Определенный вклад в развитие гипонатриемии у больных этой категории вносит и снижающееся чувство жажды, что приводит к гиповолемической гипонатриемии [26].

Гипонатриемия и переломы: нарушение равновесия и прогрессирование остеопороза. Хроническая гипонатриемия приводит к развитию когнитивных нарушений, нарушению равновесия и связанных с ними падениями. При наличии бессимптомной гипонатриемии частота падений увеличивается до 21,3% против 5,4% у пациентов такого же возраста, но без нарушения обмена натрия [25].

Связь гипонатриемии и снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) изучалась в ряде исследований. Известно, что в костях содержится около $\frac{1}{3}$ всех запасов натрия, причем 40% этого натрия способно выходить в кровь. В экспериментах на животных продемонстрировано снижение МПКТ на 30% и более при продолжительной гипонатриемии. Вероятно, при хронической гипонатриемии происходит активация поступления натрия из костной ткани в кровь, что способствует резорбции костного матрикса и деминерализации кости [27]. При гипонатриемии также повышается активность остеокластов, хотя непосредственный механизм этого феномена изучен недостаточно [28].

Гипонатриемия при значительных физических нагрузках. Гипонатриемия может остро развиваться при изнурительной физической нагрузке, в том числе у участников марафонов, ультрамарафонов и участников состязаний по триатлону [29]. Распространенность гипонатриемии среди марафонцев-любителей составляет 3–13% [30–32]. Показана корреляция частоты развития гипонатриемии и увеличения массы тела во время забега, вероятно, за счет неограниченного употребления питьевой воды, представляющей собой гипосмолярный раствор. Имеются также данные о неосмотической секреции АВП при интенсивных длительных нагрузках [33]. Факторами риска развития гипонатриемии у участников марафона являются женский пол, индекс массы тела менее 20 кг/м² и относительно невысокая скорость бега у менее подготовленных спортсменов [30]. Остро возникшая выраженная гипонатриемия может приводить к выраженным неврологическим симптомам, включая отек мозга и судороги, нейрогенному отеку легких и даже смерти.

Гипонатриемия при ХСН. Гиперволемический вариант гипонатриемии в основном встречается при ХСН и циррозе печени (ЦП). Частота развития гипонатриемии при декомпенсации ХСН, по некоторым данным, достигает 38% [9, 34]. Демонстрирована связь гипонатриемии с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, а также с повторными госпитализациями и низким качеством жизни у этих больных. У больных с ХСН, кроме того, наличие гипонатриемии увеличивает сроки пребывания в стационаре и риск развития острого кардиоренального синдрома, причем неблагоприятный прогностический эффект гипонатриемии сохраняется даже при длительном наблюдении (4–5 лет) [35, 36].

При ХСН гипонатриемия развивается, несмотря на гипосмолярность плазмы, при которой в норме синтез АВП макси-

мально подавлен. Причиной гипонатриемии при ХСН является неосмотическая секреция АВП. При ХСН со снижением сердечного выброса уменьшается растяжение барорецепторов стенки дуги аорты и каротидного синуса, что приводит к нарушению нормального тонического ингибиторного эффекта ЦНС, опосредованного блуждающим и языкоглоточным нервами [37]. Результатом является усиление эфферентной симпатической активности, которая вызывает стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и неосмотическое высвобождение АВП [38].

Развитие гипонатриемии отражает, таким образом, крайне опасное сочетание низкого сердечного выброса и максимальной активации нейрогуморальных систем, что связано с плохим прогнозом у многих кардиологических больных, в том числе с первичной легочной гипертензией, тромбоэмболией легочной артерии, а также после кардиохирургических вмешательств [39–41].

Гипонатриемия при ЦП. Основной механизм развития гипонатриемии при ЦП—неосмотическая секреция АВП, обусловленная «недозаполненностью» артериального русла вследствие системной (прежде всего внутрибрюшной) вазодилатации на фоне портальной гипертензии [42, 43]. По-видимому, основным механизмом вазодилатации при ЦП служит воздействие оксида азота [44]. Гипонатриемия у больных ЦП является предиктором формирования гепаторенального синдрома и увеличивает риск развития печеночной энцефалопатии [45]. По данным исследования с включением более 500 пациентов с ЦП, гипонатриемия оказалась мощным предиктором снижения качества жизни и фактором, ухудшающим прогноз после трансплантации печени [46–49].

Клинический подход при гипонатриемии. Диагностический алгоритм при наличии гипотонической гипонатриемии представлен на рисунке [50]. Использование этого алгоритма требует исключения изотонической гипонатриемии, возникающей при парапротеинемиях, массивной инфузии гаммаглобулинов, применения рентгеноконтрастных препаратов и тяжелой гиперлипидемии (особенно гипертриглицеридемии). Необходимо также исключить гиперосмолярные состояния (гипергликемия, инфузия маннитола, значительная положительная анионная разница). Таким образом, при всех случаях гипонатриемии желательна предварительная оценка осмолярности плазмы. Осмолярность мочи у больных с гипонатриемией обычно превышает 100 мОсм/кг. Однако у больных с первичной полидипсией и ограничением потребления поваренной соли (например, при пивной потomanии) осмолярность мочи может быть низкой. Необходимо отметить, что выраженный натрийурез при приеме диуретиков может затруднить интерпретацию показателей экскреции натрия с мочой.

На следующем этапе необходимо определить общее содержание жидкости в организме. Диагностика гиперволемической гипонатриемии обычно не представляет большой сложности в связи с наличием признаков выраженной гиперволемии (отеки, асцит) при тяжелом течении ХСН или ЦП. В клинической практике дифференцировать гиповолемическую и эволемическую гипонатриемию помогает инфузия физиологического раствора (0,5–1 л в течение 12 ч) [51]. При СНСАДГ в большинстве случаев (особенно при осмолярности мочи более 500 мОсм/кг) введенный натрий быстро выводится, не изменяя содержание натрия в крови. В то же время при гиповолемической гипонатриемии возмещение объема нормализует гомеостаз натрия в крови. Необходимо подчеркнуть, что при эволемической гипонатриемии в отличие от гиповолемической за счет абсолютного избытка осмотически свободной воды отмечаются более низкие уровни мочевины, мочевины и креатинина в крови. Более того, повышение экскреции мочевины и снижение ее концентрации в крови при СНСАДГ не нарушается даже в случае приема диуретиков [52, 53].

Наиболее достоверным способом диагностики СНСАДГ могло бы стать определение АВП в крови. Однако сложность и дороговизна методики делают ее малоприменимой в повседневной клинической практике. В последние годы стало возможным определение содержания в крови копеппина — стабильного гликопептида, образующегося из предшественника АВП при синтезе гормона в эквиволярном соотношении. Таким образом, уро-

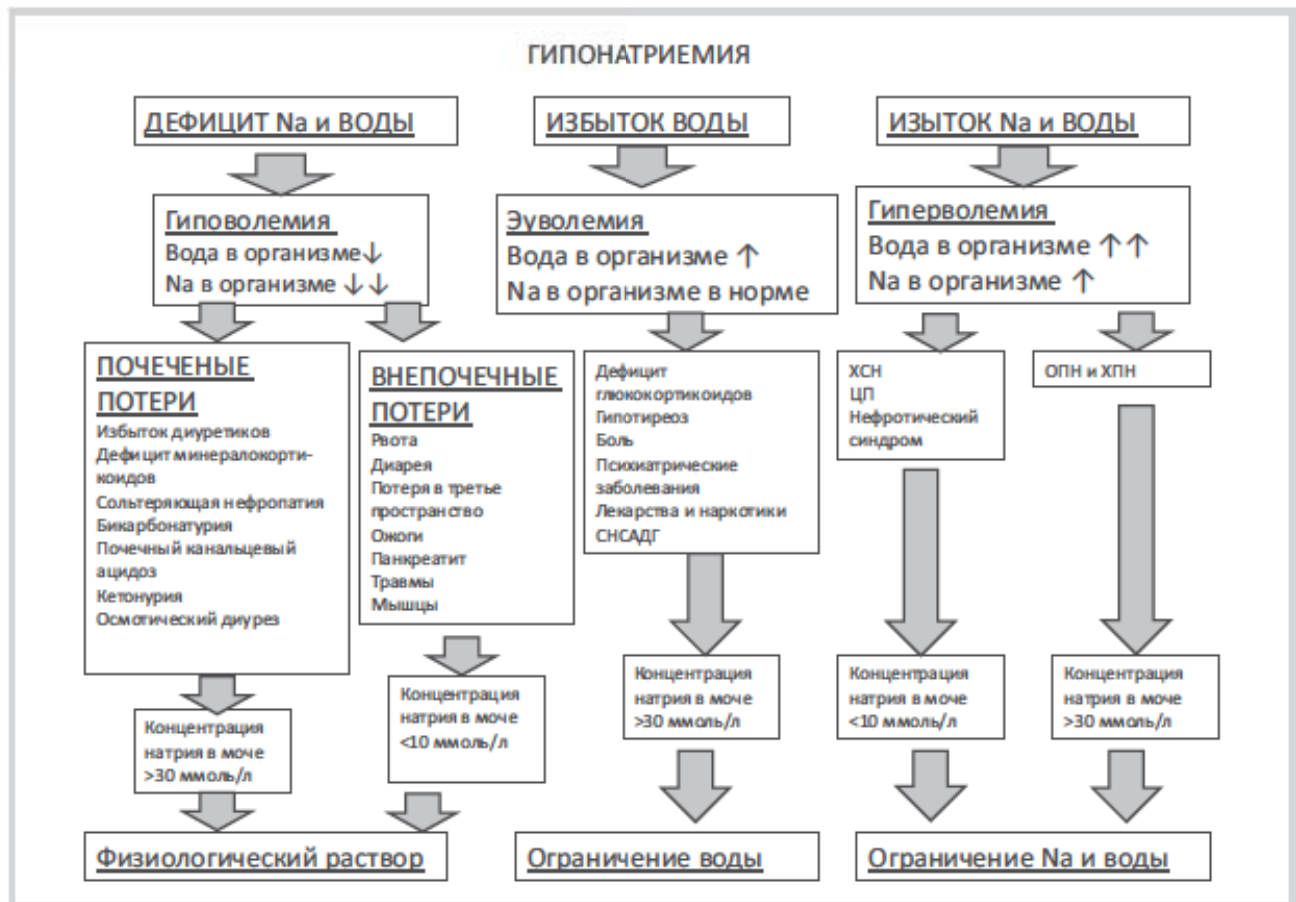
вень когнитивна косвенным образом может указывать на содержание АВП и дифференцировать первичную полидипсию от СНСАДГ [54].

При выявлении эуволемической гипонатриемии, т.е. СНСАДГ, необходимо определить его причину. В первую очередь следует отвергнуть влияние ряда ЛП, гипотиреоз и надпочечниковую недостаточность. На следующем этапе необходимо исключить наиболее частых опухолей, приводящих к СНСАДГ, с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки и магнитно-резонансной томографии головного мозга. В части случаев, особенно у пожилых пациентов, генез СНСАДГ установить не удастся.

Терапия гипонатриемии. Подходы к лечению гипонатриемии зависят от ее вида (гиповодемическая, гиперводемическая или эуводемическая), длительности и выраженности симптомов. Независимо от причины гипонатриемии выраженная неврологическая симптоматика (судороги, кома, остановка дыхания) требует немедленного введения 3% гипертонического раствора хлорида натрия для уменьшения выраженности отека мозга. Рекомендуется введение 100 мл раствора болюсно, при необходимости введение можно повторить через 30 мин [55]. Таким образом, содержание натрия в крови повышается на 2–4 ммоль/л. В редких случаях 200 мл гипертонического раствора оказывается недостаточным для достижения клинического эффекта. Эффект гипертонического раствора может усилить одновременное введение фуросемида. Описано успешное применение 30–60 мл 23,4% гипертонического раствора хлорида натрия при вклинении ствола головного мозга, вызванного гипонатриемией. Такой раствор позволяет повысить уровень натрия в крови более чем на 5 ммоль/л [56].

Гипертонический раствор хлорида натрия должен готовиться в аптеке, и редко бывает доступен. В качестве средства для экстренного повышения уровня натрия в крови можно использовать 8,4% раствор гидрокарбоната натрия. Осмолярность 8,4% раствора гидрокарбоната натрия составляет 2000 мОсм/л, что соответствует осмолярности 5,8% раствора хлорида натрия. Таким образом 50 мл 8,4% раствора гидрокарбоната натрия эквивалентен 100 мл 3% раствора хлорида натрия с точки зрения увеличения уровня натрия крови.

При быстром (в течение 24–48 ч) значительном снижении уровня натрия в крови развивается тяжелая неврологическая симптоматика. При более медленном развитии гипонатриемии отмечается «малая» общемозговая симптоматика: заторможенность, дезориентация, тошнота и нарушение когнитивных функций. В этих случаях возможно быстрое прогрессирование до угрожающих жизни состояний, в связи с чем также необходимо применение гипертонического раствора. В то же время не менее опасна слишком быстрая коррекция гипонатриемии. Острое развитие тяжелой гипонатриемии может приводить к отеку мозга, однако при более длительной экспозиции электролитного расстройства (более 48–72 ч) происходит адаптация тканей за счет диффузии калия и органических высокоосмолярных соединений (мириозитол, фосфокреатин) и аминокислот (глутамин, таурин) из клеток. В последнем случае быстрое повышение уровня натрия в крови (более 10–12 ммоль/л/сут) может привести к развитию смертельного осложнения гиперкоррекции гипонатриемии — осмотической демиелинизации головного мозга, которая развивается при исходном уровне натрия менее 115–120 ммоль/л [57, 58]. Факторами риска ее развития являются сопутствующие тяжелые заболевания печени, гипоксия, гипокалиемия, кахек-



Клинический подход к диагностике и лечению гипонатриемии.

ОПН — острая почечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

сия, а также повышение уровня натрия в крови более 25 ммоль/л за 48 ч. Таким образом, скорость коррекции тяжелой симптоматической гипонатриемии не должна превышать 10–12 ммоль/л/сут, а у пациентов с факторами риска развития демиелинизации, хроническом алкоголизме и при исходном уровне натрия в крови менее 105 ммоль/л — не более 8 ммоль/л/сут [59].

Минимальная неврологическая симптоматика при гипонатриемии: головная боль, снижение концентрации внимания, раздражительность, снижение настроения и депрессия обычно развиваются у пациентов с хроническим нарушением электролитного обмена. В этой ситуации, кроме терапии основного заболевания, достаточно ограничения употребления жидкости (при эу- и гиповолемическом варианте). Степень ограничения зависит от диуреза. Так, при суточном диурезе 1200 мл суточное потребление жидкости не должно превышать 750 мл. При таком ограничении жидкости отмечается повышение уровня натрия в крови на 1–2 ммоль/л в сутки. Эффективность ограничения жидкости снижается при более высоком отношении осмолярности мочи к осмолярности плазмы [59].

При гиперволемических вариантах гипонатриемии (при ХСН и ЦП) основной терапией является применение больших доз петлевых диуретиков с коррекцией гипокалиемии и гипомagnesемии. Развитие гипонатриемии при этих заболеваниях отражает снижение «эффективного артериального кровотока», выраженные нарушения центральной гемодинамики и активацию нейрогуморальных систем. При декомпенсации ХСН развитие гипонатриемии может быть еще одним поводом для перевода пациента в отделение интенсивной терапии и назначения внутривенных инотропных препаратов или вазодилаторов. При ЦП в связи с повышенным риском развития гепаторенального синдрома развитие гипонатриемии делает необходимым инфузию альбумина и коллоидов, назначение вазопрессоров в соответствующих случаях, а также коррекцию дозы лактулозы, так как осмотический эффект препарата может снизить количество осмотически свободной жидкости в организме и увеличить уровень натрия в крови.

С целью коррекции гипонатриемии, кроме ограничения потребления жидкости и использования гипертонических растворов, в случаях развития поражения ЦНС возможно использование демеклоцилина, флудрокортизона, мочевины, а также селективных ингибиторов рецепторов АВП, ваптанов. Демеклоцилин вызывает транзиторный нефрогенный сахарный диабет, устойчивый к вазопрессину, однако высокая токсичность препарата ограничивает его применение в широкой клинической практике [60].

Флудрокортизон — минералокортикоидный гормон, усиливающий абсорбцию натрия в почечных канальцах. Применение этого препарата в дозе 0,1–0,4 мг/сут является основой терапии гипонатриемии при надпочечниковой недостаточности, а также при сольтеряющем синдроме с развитием гиповолемической гипонатриемии, осложняющем повреждение головного мозга.

Описано успешное применение препарата при СНСАДГ на фоне мелкоклеточного рака легкого [61].

Осмотический диурез с повышением экскреции осмотически не связанной воды и соответственно коррекцию гипонатриемии можно вызвать при применении мочевины (15–30 г/сут в несколько приемов). В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии описано успешное применение мочевины через назогастральный зонд (0,5–1 г/кг/сут) [62]. Показана сходная эффективность применения мочевины и антагонистов рецепторов вазопрессина (ваптанов) при длительном применении у больных с гипонатриемией различного генеза [63]. Другой подход к терапии гипонатриемии заключается в назначении петлевых диуретиков при повышенном употреблении поваренной соли.

Так как большинство случаев гипонатриемии связано с эффектом АВП, блокада его рецепторов специфическими антагонистами (ваптанами) приводит к коррекции электролитного нарушения. Первым препаратом из этой группы, нашедшим клиническое применение, является кониваптан — парентеральный блокатор рецепторов V1 и V2 [64]. Первым пероральным блокатором рецепторов V2 является толваптан. Показаны эффективность и безопасность применения толваптана при длительном применении (до 3 лет), однако первые дозы необходимо назначать в условиях стационара для предотвращения слишком быстрого повышения уровня натрия в крови [65].

Заключение

Гипонатриемия является частым нарушением электролитного обмена в клинической практике терапевтов, нефрологов, онкологов, кардиологов, гепатологов, неврологов и реаниматологов. Гипонатриемия может сопровождать многие заболевания и ассоциирована с их неблагоприятным прогнозом. В то же время выраженная гипонатриемия независимо от причины может представлять угрозу для жизни пациента. О значении хронической небольшой гипонатриемии известно значительно меньше.

Подходы к лечению гипонатриемии зависят от выраженности неврологических симптомов, ее длительности и вида (гипо-, эу- или гиперволемическая гипонатриемия). В большинстве случаев (за исключением гиповолемического варианта) гипонатриемия отражает избыток свободной воды, а не недостаток натрия в организме пациента в результате нарушения системы осмотического контроля и осмотически независимой секреции АДГ. Введение гипертонического раствора натрия позволяет быстро устранить тяжелые неврологические проявления этого электролитного расстройства. Однако при длительно существующей гипонатриемии лечебные мероприятия направлены на подавление осмотически независимой секреции АДГ либо на блокирование эффекта АДГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schrier RW. Body Water Homeostasis: Clinical Disorders of Urinary Dilution and Concentration. *Journal of American Society of Nephrology*. 2006;17:1820–1832. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030240>
- Наточин Ю.В. Вазопрессин: механизмы действия и клиническая физиология. *Проблемы эндокринологии*. 2003;2:43–50. [Natochin YV. Vasopressin: mechanisms of action and clinical physiology. *Problemi endocrinologii*. 2003; 2:43–50. (In Russ.)].
- Наточин Ю.В., Шахматова Е.И., Канашкина Т.А. Роль V1- и V2-рецепторов в механизме физиологического парадокса — увеличение реабсорбции осмотически свободной воды на фоне повышения диуреза. *Российский физиологический журнал*. 2006;10:1228–1238. [Natochin YV, Shachmatova EI, Kanashkina TA. Role of V1 and V2-receptors in the mechanism of physiological paradox- increase of osmotic free water reabsorption on a background of diuresis increase. *Russian journal of physiology*. 2006;10:1228–1238. (In Russ.)].
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Knepper AP. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiological Reviews*. 2002;82(1):205–244. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2001>
- Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clinica Chimica Acta*. 2003;337:169–172. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.08.001>
- Hoom E, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(1):70–76. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi082>
- Ayus JC, Achinger SG, Arief A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Ameri-*

- can Journal of Physiology — Renal Physiology. 2008;295(3):F619-F624. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00502.2007>
8. Pasantes-Morales H, Franco R, Ordaz B, Ochoa LD. Mechanisms counteracting swelling in brain cells during hyponatremia. *Archives of Medical Research*. 2002;33(3):237-244. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(02\)00353-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(02)00353-3)
 9. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(3):294-302. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.513>
 10. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(5):960-965. <https://doi.org/10.2215/CJN.10101110>
 11. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W, Schrier RW. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *AJP: Renal Physiology*. 2005;289(4):F672-F678. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00384.2004>
 12. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clinical Endocrinology*. 2006;64(5):598-599. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02489.x>
 13. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatremia: more than just a marker of disease severity? *Nature Reviews Nephrology*. 2013;9(1):37-50. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.246>
 14. Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WL, Gitelman SE. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(18):1884-1890. <https://doi.org/10.1056/NEJM200508043530520>
 15. Diringer MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment. *The Neurologist*. 2006;12(3):117-126. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000215741.01699.77>
 16. Berl T, Schrier R: Disorders of water metabolism. In: Schrier R, ed. *Renal and Electrolyte Disorders*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1-45.
 17. Burgess C, O'Donohue A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *European Psychiatry*. 2000;15(5):287-294. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(00\)00396-5](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(00)00396-5)
 18. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatremia—a hospital-based study. *Clinical Endocrinology*. 2006;65:246-249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02583.x>
 19. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen A. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(2):222-228. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.08.029>
 20. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-Related Hyponatremia. *Clinical Medicine & Research*. 2007;5(4):228-237. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.762>
 21. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *Journal of Internal Medicine*. 2005;238:97-110. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb00907.x>
 22. Hamdi T, Latta S, Jallad B, Kheir F, Alhosaini MN, Patel A. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *Southern Medical Journal*. 2010;103(8):793-799. <https://doi.org/10.1097/smj.0b013e3181e63682>
 23. Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA. Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: a historical event in the 21st century. *Urology*. 2004;64:298-301. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.023>
 24. Miller M, Hecker MS, Friedlander DA. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(4):404-408. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb06410.x>
 25. Renneborg B, Musch W, Vandemergel X, Manto M, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *The American Journal of Medicine*. 2006;71e1-71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>
 26. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(8):1822-1828. <https://doi.org/10.1002/jbmr.380>
 27. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;25(3):554-563. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090827>
 28. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JF. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(12):10864-75. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.155002>
 29. Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, et al. Hyponatremia in ultra-distance triathletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1999;31(6):809-815. <https://doi.org/10.1097/00005768-199906000-00008>
 30. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1550-1556. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043901>
 31. Knechtle B, Knechtle P, Rosemann T. Low prevalence of exercise-associated hyponatremia in male 100 km ultra-marathon runners in Switzerland. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111(6):1007-1016. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1729-7>
 32. Kipps C, Sharma S, Pedoe DT. The incidence of exercise-associated hyponatremia in the London marathon. *British Journal of Sports Medicine*. 2011;45(1):14-19. <https://doi.org/10.1136/bjism.2009.059535>
 33. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, et al. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(5):461.e11-e17. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.10.027>
 34. Shchekochikhin DY, Schrier RW, Lindenfeld J, Price LL, Jaber BL, Madias NE. Outcome differences in community- versus hospital-acquired hyponatremia in patients with a diagnosis of heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):379-386. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.000106>
 35. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure—an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(1):74-81. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.09.005>
 36. Allen LA, Gheorghade M, Reid KJ, et al. Identifying patients hospitalized with heart failure at risk for unfavorable future quality of life. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(4):389-398. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.110.958009>
 37. Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):577-585. <https://doi.org/10.1056/nejm199908193410806>
 38. Schrier RW. Body fluid regulation in health and disease: A unifying hypothesis. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113:155-159. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-2-155>
 39. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial

- hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(12):1364-1369. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1876oc>
40. Scherz N, Labarère J, Méan M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(9):1178-1183. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0481oc>
 41. Crestanello JA, Phillips G, Firstenberg MS, et al. Preoperative hyponatremia predicts outcomes after cardiac surgery. *Journal of Surgical Research*. 2013;181(1):60-66. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.06.004>
 42. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;24;361(13):1279-1290. <https://doi.org/10.1056/nejmra0809139>
 43. Gines P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998;28(3):851-864. <https://doi.org/10.1002/hep.510280337>
 44. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:533-541. <https://doi.org/10.1056/nejm199808203390807>
 45. Guevara M, Baccaro ME, Rhos J et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver International*. 2010;30(8):1137-1142. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02293.x>
 46. Sola E, Watson H, Guevara M, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites. Relevance of serum sodium concentration and leg edema. *Journal of Hepatology*. 2012;57(6):1199-1206. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.020>
 47. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Effect of hyponatremia on outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver International*. 2009;29(7):1071-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.01982.x>
 48. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transplantation*. 2007;13:1115-1124. <https://doi.org/10.1002/lt.21154>
 49. Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology*. 2009;49:1610-1615. <https://doi.org/10.1002/hep.22846>
 50. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(7):652-657. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.013>
 51. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(20):2064-2072. <https://doi.org/10.1056/nejmcp066837>
 52. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(4):1175-1184. <https://doi.org/10.2215/cjn.04431007>
 53. Fenske W, Störk S, Koschker AC, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(8):2991-2997. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0330>
 54. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):123-129. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1426>
 55. Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*. 2010;25(1):91-96. <https://doi.org/10.1007/s11011-010-9173-2>
 56. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. 2008;70(13):1023-1029. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60>
 57. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;4(8):1522-1530.
 58. Cluitmans FH, Meinders AE. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? *The American Journal of Medicine*. 1990;88(2):161-166. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90467-r](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90467-r)
 59. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(11):S1-21. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.09.001>
 60. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA*. 1980;243:2513-2515. <https://doi.org/10.1001/jama.243.24.2513>
 61. Jaal J, Jögi T, Altraja A. Small Cell Lung Cancer Patient with Profound Hyponatremia and Acute Neurological Symptoms: An Effective Treatment with Fludrocortisone. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2015:1-4. <https://doi.org/10.1155/2015/286029>
 62. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvoletic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Critical Care*. 2010;14(5):R184. <https://doi.org/10.1186/cc9292>
 63. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and Tolerance of Urea Compared with Vaptans for Long-Term Treatment of Patients with SIADH. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(5):742-747. <https://doi.org/10.2215/cjn.06990711>
 64. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, Barve A, Andoh M. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvoletic hyponatremia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clinical Endocrinology*. 2008;69(1):159-168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03149.x>
 65. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(4):705-712. <https://doi.org/10.1681/asn.2009080857>

Поступила 03.08.16