СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА

© А.В. Дзагахова, Н.Н. Катамадзе*, Е.А. Пигарова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Гипонатриемия — это наиболее частое нарушение водно-электролитного баланса, встречающееся в клинической практике. Состояния, ассоциированные с гипонатриемией, в 15–20% случаев требуют госпитализации в стационар. Снижение уровня натрия ниже 135 ммоль/л является предиктором неблагоприятного исхода при широком спектре заболеваний, поэтому требует междисциплинарного подхода. Данная проблема ведет к увеличению осложнений, длительности пребывания пациентов в стационаре и смертности. Очевидно, при выборе терапии пациентам с гипонатриемией необходим персонализированный подход.

Обзор сосредоточен на синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), обсуждаются современные представления об этиопатогенетических факторах, о месте СНСАДГ в классификации различных форм гипонатриемии. СНСАДГ составляет примерно одну треть всех случаев гипонатриемии и встречается в эндокринологии чаще других водно-электролитных нарушений наряду с центральным несахарным диабетом, в частности, после нейрохирургических вмешательств по поводу различных заболеваний гипофиза. За последние два десятилетия с момента открытия и активного изучения антагонистов рецепторов вазопрессина методы терапии гипонатриемии, в том числе СНСАДГ, претерпели значительные изменения. В данном обзоре приводятся современные подходы к лечению СНСАДГ, которые основаны на международных клинических рекомендациях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипонатриемия; осмоляльность; вазопрессин; антидиуретический гормон; синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF ANTIDIURETIC HORMONE IN THE PRACTICE OF ENDOCRINOLOGIST

© Agunda V. Dzagakhova, Nino N. Katamadze*, Ekaterina A. Pigarova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyponatremia is the most common disorder of water and electrolyte balance encountered in clinical practice. Conditions associated with hyponatremia require hospitalization in 15–20% of cases. Hyponatremia is a predictor of poor outcome in a wide range of diseases and therefore requires an interdisciplinary approach. This problem leads to an increase in complications and the length of hospital stay and mortality. The review focuses on the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), which accounts for approximately one third of all cases of hyponatremia and is more common in endocrinology than other fluid and electrolyte disorders along with central diabetes insipidus. The article presents modern approaches to the treatment of SIADH based on international clinical guidelines.

KEYWORDS: hyponatremia; osmolality; vasopressin; antidiuretic hormone; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Натрий является основным катионом внеклеточного пространства. Внутри клетки его концентрация в десятки раз меньше таковой в плазме крови и межклеточной жидкости, что обусловлено тем, что в состоянии покоя клетки, без белков активного транспорта, он не может проникнуть в клетку через ее полупроницаемую мембрану. Для попадания в клетку катион натрия движется против электрохимического градиента концентраций благодаря активному транспорту через Na^+/K^+ АТФ-азу [1].

Общая осмоляльность плазмы является суммой концентраций всех осмотически активных частиц в 1 кг раствора вне зависимости от их способности проникать сквозь биологические мембраны. Важно понимать, что

эффективная осмоляльность, или тоничность, — это концентрация осмотически активных веществ, не способных проникать через полупроницаемые мембраны, именно они создают градиент давления и осуществляют движение воды между вне- и внутриклеточным пространством. Именно концентрация натрия контролирует осмоляльность внеклеточной жидкости. Изменения концентрации натрия обычно сопровождаются пропорциональными изменениями объема воды [2].

Концентрация натрия в крови напрямую зависит от количества внеклеточной жидкости. Главными механизмами, регулирующими водный метаболизм, являются жажда, секреция антидиуретического гормона (АДГ, синоним: вазопрессин) и его действие на дистальный отдел нефрона [3].

Осморецепторы, расположенные в структурах циркумвентрикулярных органов головного мозга,

Рисунок 1. Схема действия антидиуретического гормона в дистальном отделе нефрона.

в частности высокочувствительные рецепторы TRV1, TRV4, распознают самые незначительные изменения концентрации натрия плазмы. Это происходит благодаря наличию специальных пор в гематоэнцефалическом барьере, которые позволяют плазме крови проникать к клеткам субфornикального органа и сосудистому телу терминальной пластины переднего гипоталамуса [4]. При повышении осмоляльности плазмы крови гипоталамические ядра деполяризуются, посылая нервные импульсы через срединное ядро в супраоптические и паравентрикулярные ядра, где синтезируется АДГ. Нейроны этих ядер имеют аксональные связи с задней долей гипофиза, по этим аксонам АДГ транспортируется в заднюю долю гипофиза, где и хранится. При их деполяризации АДГ высвобождается в системный кровоток. Основной функцией гормона является поддержание осмотического гомеостаза, в первую очередь за счет изменения водного баланса — активации реабсорбции воды на конечных этапах образования мочи. Наряду с повышением синтеза и секреции АДГ, активируется центр жажды, стимулирующий поиск и потребление воды [5].

Общеизвестными мишенями для действия АДГ являются клетки собирательных трубочек почек (через V2-рецепторы) и гладкомышечные клетки сосудов (через V1a-рецепторы). Но рецепторы АДГ экспрессируются также в ряде других органов и тканей. Более того, V1a-рецепторы, в том числе, экспрессируются в почках, а V2-рецепторы — в эндотелии, где они играют сосудорасширяющую роль, индуцируя образование оксида азота (NO), а также отвечают за выброс факторов свертывания (факторы VIII и Виллебранда) [6].

Главный орган-мишень для АДГ — это почки. Гормон действует на V2-рецепторы, расположенные на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек почек (рис. 1). Комплекс вазопрессин и V2-рецептор активирует сопряженную цАМФ-зависимую внутриклеточную сигнальную систему, повышает синтез водных каналов аквапоринов 2 типа (AQP-2) с встраиванием в апикальную мембрану клетки предварительно сформированных цитоплазматических везикул, содержащих AQP-2. Благодаря этому вода через апикальную мембрану проникает в клетку к базолатеральной мембране, где

реабсорбируется по градиенту концентрации из первичной мочи в кровоток посредством встроенных в мембрану транспортных АДГ-независимых белков AQP-3 и AQP-4 [7]. После выполнения своей функции водные каналы AQP-2 удаляются путем эндоцитоза и возвращаются в цитоплазму. AQP-2 могут совершать рециркуляцию, погружаясь в клетку в составе везикул, а затем заново вступать в работу.

Осмотический порог секреции АДГ из задней доли гипофиза у человека составляет от 280 до 290 мОсмоль/кг. Ниже этого уровня наблюдается минимальная секреция АДГ, моча в такой ситуации максимально разбавляется — осмоляльность ниже 100 мОсмоль/кг. Выше осмотического порога наблюдается относительно линейный рост секреции АДГ. Эта функциональная система настолько эффективна, что у здоровых людей уровень осмоляльности плазмы крови поддерживается в пределах очень узкого физиологического диапазона (отклонение не более 1–2% от исходных значений), который необходим для сохранения целостности и нормальной функции клеток [6, 8].

Объем циркулирующей крови (ОЦК) тоже является триггером для выработки АДГ: уменьшение ОЦК на 10% ведет к повышению выработки АДГ. Барорецепторы в каротидном синусе и дуге аорты чувствительны к изменению ОЦК. При резком или выраженном падении артериального давления из дуги аорты и каротидного синуса афферентная импульсация от языкоглоточного (IX пара) и блуждающего (V пара) нервов направляется в продолговатый мозг, активируется высвобождение АДГ из задней доли гипофиза, что вызывает повышение всасывания воды в почках с целью увеличения ОЦК и поддержания артериального давления. Такая интенсификация реабсорбции воды потенциально способна приводить к гипонатриемии и снижению осмоляльности внеклеточной жидкости. Таким образом, при быстром и/или значительном уменьшении ОЦК основное внимание уделяется регулированию объема, даже за счет существенного снижения осмоляльности плазмы и внеклеточной жидкости. Взаимодействуя с V1a-рецепторами, локализованными на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, АДГ реализует свое сосудосуживающее действие [6, 9].

Исследования на крысах линии Sprague-Dawley раскрыли механизм регуляции кровотока в мозговом веществе почек под воздействием АДГ. Изменение кровотока измеряли с использованием имплантированных оптических волокон и лазерной доплеровской флоуметрии. Согласно результатам исследований, физиологическое повышение концентрации АДГ в плазме, наблюдаемое при 48-часовом ограничении воды, снижает приток крови к внутреннему мозговому веществу почек (эффект реализуется через V1a-рецепторы) при сохранении постоянного кровотока наружного мозгового вещества [10]. Хроническое введение вазопрессина в течение 10 дней увеличивало активность NO-синтазы в наружном мозговом веществе и концентрацию NO во внутренней части мозгового вещества. Эти изменения необходимы для обеспечения постоянного притока крови к мозговому веществу почек и защиты от гипертензивного действия этого мощного сосудосуживающего пептида [11]. Действие гормона на рецепторы V1b, обнаруживаемые на кортикотрофах гипофиза, многократно усиливает влияние кортикотропин-рилизинг-гормона и выброс адренотропного гормона, в чем проявляется роль АДГ как гормона острого стресса [12, 13].

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Снижение уровня натрия ниже 135 ммоль/л принято считать гипонатриемией. Истинная гипонатриемия всегда является гипотонической, при этом тоничность крови при гипонатриемии также может быть изо- и гипертонической. Согласно классификации, в основе которой лежит определение внеклеточного объема, гипотоническая гипонатриемия подразделяется на три группы: эуволемическую, гиповолемическую, гиперволемическую.

Гиповолемическая гипонатриемия развивается в результате потери внеклеточной жидкости через желудочно-кишечный тракт, почки или кожу. В ответ на гиповолемию активируется барорецепторная секреция АДГ, которая не зависит от уровня натрия сыворотки крови. АДГ способствует реабсорбции воды из первичной мочи, что вместе с потерями натрия приводит к гипонатриемии [14]. Наиболее частой причиной развития гиповолемической гипонатриемии является терапия тиазидными диуретиками, что ведет к нарушению всасывания натрия в дистальных извитых канальцах нефрона. Это неминуемо приводит к усилению секреции вазопрессина, что может спровоцировать задержку жидкости и усугубление гипонатриемии [15].

К эндокринной причине гиповолемической гипонатриемии относят дефицит альдостерона, изолированный или вследствие первичной надпочечниковой недостаточности, что приводит к отсутствию минералокортикоидного действия на проксимальные канальцы

почек с сопутствующим натрийурезом. Альдостерон является ключевым фактором для активной реабсорбции натрия и экскреции калия в дистальных извитых канальцах и начальных отделах собирательных трубочек почек. Действие альдостерона осуществляется за счет влияния на ядерные минералокортикоидные рецепторы, в результате чего происходит активация амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC) и Na^+/K^+ -АТФ-азы с повышением всасывания натрия за счет активного транспорта [16]. В отличие от первичной, при вторичной надпочечниковой недостаточности развивается изотоническая гипонатриемия, механизм развития которой заключается в барорецепторно-регулируемой секреции АДГ в ответ на гипотензию вследствие гипокортицизма [17].

Синдром церебральной потери соли (СЦПС) развивается в результате субарахноидального кровоизлияния, нейрохирургических операций, черепно-мозговых травм, инсультов. Существование СЦПС признается не всеми исследователями, этиология данного состояния остается неизученной. По данным некоторых авторов, основным патогенетическим механизмом является повышенная секреция мозгового натрийуретического пептида (BNP) поврежденной тканью головного мозга вследствие травмы или серьезного неврологического заболевания, что в конечном счете приводит к тяжелой гипонатриемии [18]. Кроме того, рядом исследователей выдвинуто предположение, что при СЦПС происходит активация локальной секреции натрийуретических пептидов в пределах мозгового слоя надпочечников, которые оказывают паракринное ингибирующее действие на синтез минералокортикоидов. Этим объясняется отсутствие повышения уровней альдостерона и ренина, несмотря на наличие гиповолемии [19].

Гипонатриемия может развиваться при так называемых сольтеряющих нефропатиях. Примерами таковых являются анальгетическая нефропатия, тубулопатия после химиотерапевтического лечения, медуллярная кистозная болезнь почек. Также причинами гиповолемической гипонатриемии могут выступать обструкция кишечника, острый панкреатит, сепсис, травма мышц. Данные состояния могут приводить к уменьшению ОЦК вследствие перераспределения плазмы крови из кровеносных сосудов в межклеточное пространство, барорецепторной активации синтеза АДГ и, как следствие — развитию гипонатриемии [20]. Основные причины гиповолемической гипонатриемии представлены в табл. 1.

Гиперволемическая гипонатриемия характеризуется увеличением внеклеточной жидкости в организме. Причинами гиперволемической гипонатриемии чаще всего являются сердечная недостаточность, печеночная недостаточность и нефротический синдром [21].

Таблица 1. Основные причины гиповолемической гипонатриемии

Почечные потери натрия	Непочечные потери натрия	Другие причины
Прием диуретиков	Диарея	Обструкция кишечника
Первичная надпочечниковая недостаточность	Рвота	Острый панкреатит
		Сепсис
Синдром церебральной потери соли	Метаболический алкалоз	Травма мышц

При сердечной недостаточности в связи с уменьшением эффективности сердечного выброса и артериального давления происходит активация барорецепторной афферентации, ведущая к увеличению секреции АДГ. В случае печеночной недостаточности наблюдаются системная вазодилатация и наличие артериовензных шунтов, что значительно снижает объем крови в артериальных сосудах, за счет этого по механизму, идентичному таковому при сердечной недостаточности, усиливается секреция АДГ. Механизм развития гипонатриемии при нефротическом синдроме связан с уменьшением онкотического давления в сосудах из-за потерь белка с мочой, что приводит к перераспределению жидкости из сосудов в межклеточное пространство (отекам). Это также сказывается на первичном падении ОЦК и синтезе АДГ для его восстановления [22].

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) — это состояние, характеризующееся неконтролируемым высвобождением АДГ из гипофиза/эктопического источника или постоянной, наследственно обусловленной активацией V2-рецепторов в почках.

Впервые это состояние было описано в 1967 г. Уильямом Шварцем и Фредериком Барттером [23]. В своей работе ученые проанализировали феномен тяжелой гипонатриемии у двух пожилых пациентов мужского пола с тяжелыми легочными и церебральными аномалиями — метастазами у одного пациента и церебромалицией (задержкой развития центральных механизмов нервной регуляции) у другого. Авторы поразило, что у обоих пациентов с сохранной функцией почек, судя по высоконормальным значениям клиренса инулина (120 мл/мин) и парааминогиппурата (650 мл/мин), даже большие дозы 3% гипертонического раствора натрия хлорида не купировали гипонатриемию, за исключением некоторого кратковременного увеличения концентрации натрия в течение нескольких часов, с дальнейшей активацией экскреции введенного натрия. Функция коры надпочечников у пациентов была нормальной. Концентрация натрия в моче никогда не опускалась ниже 40 ммоль/л, за исключением случаев, когда пациент ограничивал жидкость и соль одновременно. Фактически осмоляльность мочи большую часть времени была выше осмоляльности сыворотки. Ограничение жидкости корректировало гипонатриемию, тогда как обильное потребление жидкости вновь приводило к снижению натрия крови. Эти явления напомнили авторам об особенностях, которые могут возникнуть при постоянном введении вазопрессина и воды здоровому человеку. Они пришли к выводу, что причиной нарушения была длительная неконтролируемая секреция АДГ, что обуславливало диссоциацию между осмоляльностью плазмы и мочи. Причина гиперсекреции АДГ осталась невыясненной.

За 53 года с момента открытия СНСАДГ его патогенез стал более понятен. Неадекватная секреция АДГ во время инфузии 3% гипертонического раствора натрия хлорида подразделяется на 3 различных типа:

- высокие беспорядочные колебания, не коррелирующие с повышением уровня натрия в плазме (тип А);
- медленная постоянная секреция («утечка») АДГ, на которую также не влияет повышение уровня натрия в плазме (тип В);
- быстрое прогрессирующее увеличение уровня АДГ в плазме, которое тесно коррелирует с уровнем натрия по мере его приближения к референсному диапазону — «сломанный осмостат» (тип С);
- у 5–10% пациентов не наблюдается явных нарушений в секреции АДГ (тип D), а причиной гипонатриемии является мутация гена V2-рецептора в почках.

Различные типы осморегуляторной дисфункции, лежащие в основе СНСАДГ, могут приводить к различиям в клинической картине или ответе на терапию с ограничением жидкости, инфузией 3% гипертонического раствора или антагонистами АДГ [24].

В настоящее время существует большой список потенциальных причин СНСАДГ, представленный широким спектром заболеваний и клинических состояний, среди которых:

- **болезни ЦНС:** любое расстройство ЦНС может усиливать высвобождение АДГ из гипофиза, что приводит к СНСАДГ. Можно выделить инсульты, инфекцию, черепно-мозговые травмы, психические заболевания [25];
- **злокачественные новообразования.** Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — наиболее распространенная опухоль, приводящая к эктопической продукции АДГ. Реже внепочечные мелкоклеточные карциномы, рак головы и шеи, обонятельные нейробластомы также вызывают эктопическое высвобождение АДГ [26];
- **лекарственные препараты.** Прием ряда лекарственных препаратов ассоциирован с развитием СНСАДГ у 0,5–32% пациентов. Среди наиболее известных из них: карбамазепин, окскарбазепин, хлорпропамид, циклофосфамид и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Карбамазепин и окскарбазепин частично повышают чувствительность рецепторов к АДГ. Хлорпропамид увеличивает количество V2-рецепторов в собирательных трубках почек. Поскольку высокие дозы циклофосфамида вводятся внутривенно с водной нагрузкой для предотвращения геморрагического цистита, СНСАДГ у таких пациентов представляет собой особую проблему, ведущую к потенциально смертельной гипонатриемии. Механизм развития СНСАДГ при приеме СИОЗС неизвестен, однако люди старше 65 лет подвержены большему риску [27]. «Экстази» (MDMA — метилendioксиметамфетамин) — одно из наркотических веществ, способных вызывать СНСАДГ путем стимуляции секреции АДГ и потенцирования его эффектов на уровне почек. Он также стимулирует жажду, что еще больше усугубляет гипонатриемию [28]. Реже с СНСАДГ ассоциирован прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиатов, интерферонов, метотрексата, винкристина, винбластина, ципрофлоксацина, галоперидола, высоких доз иматиниба [29];
- **нейрохирургические вмешательства** часто связаны с развитием гипонатриемии, что опосредовано как болевой афферентной стимуляцией

- с гиперсекрецией АДГ, так и непосредственным воздействием на структуры нейрогипофиза с повышенным высвобождением АДГ из поврежденных терминалей аксонов, содержащих гормон [30];
- **заболевания легких**, особенно пневмония и плеврит, могут приводить к СНСАДГ, однако механизмы достаточно не изучены. Предположительно, активируется эктопическая секреция АДГ в легочной ткани [31];
 - **введение аналогов АДГ**. СНСАДГ может быть вызван введением экзогенного гормона, например, вазопрессина/липрессина (при желудочно-кишечном кровотечении), высоких доз десмопрессина (для лечения болезни фон Виллебранда, гемофилии или дисфункции тромбоцитов, при лечении центрального несахарного диабета) и окситоцина (при стимуляции родов);
 - **наследственный СНСАДГ**. Мутация в гене V2-рецептора, расположенного на X-хромосоме, приводит к наследственному СНСАДГ. При такой мутации V2-рецепторы постоянно пребывают в активном состоянии, что приводит к чрезмерной реабсорбции воды и гипонатриемии, которая, в свою очередь, устойчива к антагонистам рецепторов вазопрессина. Известные в настоящее время причины СНСАДГ приведены в табл. 2.

Таблица 2. Основные причины синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона

Эктопическая секреция (карциноиды)	Легкие.	Тимома.
	ЖКТ.	Лимфома.
	Мочевой пузырь.	Саркома.
	Простата.	Нейробластома
	Эндо метрий	
	Менингит.	Черепно-мозговая травма.
Заболевания нервной системы	Энцефалит.	Гидроцефалия.
	Абсцесс головного мозга.	Тромбоз кавернозного синуса.
	ВИЧ-инфекция.	Рассеянный склероз.
	Малярия.	Синдром Гийена–Барре.
	Субдуральная гематома.	Порфирии.
	Субарахноидальное кровотечение.	Синдром Шая–Дрейджера.
	Инсульт.	Алкогольный делирий
	Опухоли головного мозга	
Заболевания легких	Бактериальная пневмония.	Туберкулез.
	Вирусная пневмония.	Аспергилез.
	Легочный абсцесс	Муковисцидоз
	Вторичная хроническая надпочечниковая недостаточность	Гипотиреоз
Гормональная недостаточность	СИОЗС.	Опиаты.
	Ингибиторы моноаминоксидазы.	Интерферон.
	Венлафаксин.	НПВС.
	Антиконвульсанты.	Опиаты.
Лекарственные препараты	Карбамазепин.	Левамизол.
	Окскарбазепин	Клофибрат.
	Вальпроат натрия.	Никотин.
	Ламотриджин.	Амиодарон.
	Антипсихотики.	Ингибиторы протонной помпы.
	Фенотиазин.	Десмопрессин.
	Хлорпропамид.	Окситоцин.
	Толбутамин	Терлипрессин.
Другие причины	Изнуряющая физическая нагрузка.	Липрессин
	Наследственный нефрогенный СНСАДГ.	Транзиторный СНСАДГ.
	Послеоперационный СНСАДГ	Идиопатический СНСАДГ

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Единого общепринятого алгоритма для диагностики СНСАДГ не существует. Шварц и Барттер разработали критерии в 1967 г., которые и сейчас не потеряли своей актуальности (табл. 3).

При подозрении на СНСАДГ необходимо провести следующие лабораторные исследования:

- осмоляльность, электролиты (K^+ , Na^+ , Cl^-) сыворотки крови;
- осмоляльность мочи, концентрация натрия в моче;
- уровень креатинина сыворотки крови, СКФ (для исключения почечной недостаточности);
- показатель гликемии, липидный профиль натошак (для исключения псевдогипонатриемии, перераспределительной гипонатриемии);
- уровни ТТГ, св. Т4 (для исключения гипотиреоза);
- кортизол сыворотки крови утром в 8:00 (для исключения надпочечниковой недостаточности);
- трансаминазы сыворотки крови (для исключения заболеваний печени).

Пациентам с длительным анамнезом курения, потерей веса или легочными симптомами необходимо выполнить рентген/компьютерную томографию грудной клетки для исключения онкологических и воспалительных заболеваний легких [5].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОНАТРИЕМИИ

Клинические проявления варьируют в зависимости от степени выраженности гипонатриемии. К основным симптомам относятся проявления дисфункции ЦНС. При гипонатриемии легкой степени тяжести (уровне Na более 125 ммоль/л) клинические проявления обычно не выявляются, в некоторых случаях возможны головная боль, тошнота, снижение мыслительной деятельности. При умеренном снижении уровня Na (120–125 ммоль/л)

у пациента могут наблюдаться головная боль, тошнота, ступор, анорексия, боли/спазмы в животе. При тяжелой гипонатриемии (уровень Na 115–120 ммоль/л) могут возникать такие клинические состояния, как возбуждение/тревога, сонливость, ступор. Снижение уровня Na менее 115 ммоль/л представляет собой риск для жизни больного и может проявляться судорогами, коматозным состоянием [32]. Однако определяющим фактором неврологической симптоматики при гипонатриемии является не абсолютное значение уровня натрия крови, но скорость его снижения. Также при острой гипонатриемии симптомы могут развиваться при более высокой концентрации натрия, чем у пациентов с хронической гипонатриемией [33].

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОНАТРИЕМИИ

Подход к лечению СНСАДГ во многом зависит от выраженности клинической симптоматики и длительности гипонатриемии [14]. Гипонатриемия считается острой при ее длительности до 24–48 ч. Если определить время возникновения гипонатриемии не представляется возможным, то она считается априори хронической. Эта классификация полезна, потому что острая и хроническая гипонатриемия может осложняться различными неврологическими состояниями. Острая гипонатриемия вызывает отек головного мозга, при этом у клеток недостаточно времени для адаптации к гипотонической внеклеточной среде. При хронической гипонатриемии происходит адаптация клеток головного мозга, из них выходят важные для буферирования внутриклеточной жидкости осмолы, поэтому резкое увеличение внеклеточной осмоляльности, вызванное лечением, может вызвать синдром осмотической демиелинизации [32].

Важным аспектом выбора тактики лечения является также разделение на симптоматическую и асимптоматическую гипонатриемию. Появление и тяжесть

Таблица 3. Критерии Шварца и Барттера для диагностики синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона

Основные критерии
Гипоосмоляльность (осмоляльность сыворотки крови менее 280 мОсм/кг)
Снижение концентрации натрия сыворотки крови менее 135 ммоль/л
Неадекватная концентрация мочи (осмоляльность мочи более 100 мОсм/кг)
Повышение концентрации натрия в моче (более 40 ммоль/л) при нормальном потреблении соли и воды
Клиническая эуволемия (нормальный тургор кожи, неизмененные слизистые; пульс, артериальное давление в пределах нормы; отсутствие клинических признаков увеличения объема межклеточной жидкости — отсутствие отеков, полисерозита)
Исключены гипотиреоз и дефицит глюкокортикостероидов, особенно у пациентов после нейрохирургических операций. Исключены сердечная недостаточность, почечная недостаточность с потерей соли, заболевания печени, прием диуретиков
Дополнительные критерии
Патология пробы с водной нагрузкой (выведение менее 80% выпитой жидкости из расчета 20 мл/кг массы тела в течение 5 ч и/или неспособность снижения осмоляльности мочи до менее 100 мОсм/кг)
Неадекватно повышенные уровни АДГ/копептина в крови по отношению к осмоляльности крови
Отсутствие значимой коррекции уровня натрия крови путем увеличения внутрисосудистого объема, но улучшение после ограничения приема жидкости

симптомов гипонатриемии напрямую зависят от быстроты и выраженности снижения уровня натрия крови. Причинами клинической симптоматики являются отек клеток головного мозга, связанное с этим вклинение миндалин и ствола мозга в большое затылочное отверстие. Клиническими проявлениями гипонатриемии могут быть тошнота, рвота, головная боль, в тяжелых случаях могут проявляться судороги, гемиплегия, галлюцинации, сомноленция, спутанность сознания, дыхательная недостаточность и кома [33].

При острой гипонатриемии с выраженными клиническими проявлениями рекомендовано внутривенное медленное введение 150 мл 3% гипертонического раствора натрия хлорида в течение 20 минут с последующей оценкой уровня натрия. Продолжать лечение по данной схеме следует до повышения уровня Na на 5 ммоль/л и выше. Не стоит ожидать мгновенного купирования симптомов гипонатриемии, так как клеткам головного мозга для полного восстановления необходимо некоторое время. После повышения уровня натрия в крови на 5 ммоль/л и выше рекомендуется продолжить терапию 3% гипертоническим раствором с целью увеличения уровня натрия на 1 ммоль/л в час. Введение гипертонического раствора стоит прекратить при улучшении общего самочувствия пациента, при увеличении содержания натрия в крови на 10 ммоль/л или при достижении уровня натрия более 130 ммоль/л. Если наблюдается полное отсутствие изменений в общем самочувствии пациента при увеличении уровня натрия на 5 ммоль/л в первый час, следует искать другую причину данного состояния. Во время введения гипертонического раствора необходимо оценивать уровень натрия в крови в каждые 4 ч. Также целесообразной считается оценка уровня калия крови, так как коррекция гипокалиемии — необходимое условие для нормализации уровня натрия в крови [14, 32].

По своей сути гипонатриемия — это жизнеугрожающее состояние, в исходе которого может возникнуть отек головного мозга. Но если гипонатриемия является хронической, произошли клеточные процессы адаптации к гипотоничности окружающей среды, высокая скорость восполнения уровня натрия крови может вызвать другую проблему — центральный миелинолиз. Это осложнение в виде разрушения миелиновых оболочек и нарушения проводимости по соответствующим аксонам может происходить как в области моста головного мозга, так и вне его, в области подкорковых ядер гипоталамуса. Клиническая симптоматика миелинолиза включает спутанность сознания, дисфагию, квадрупарез, мутизм. Впервые о данной проблеме стало известно в 1959 г. Тогда считалось, что данное состояние связано с алкоголизмом, недостаточным питанием или кахексией. В 1976 г. доктор Томлинсон и коллеги опубликовали наблюдение двух клинических случаев, в которых описывали двух пациенток среднего возраста с гипонатриемией, не имевших каких-либо сопутствующих заболеваний. В публикациях отмечается, что восполнение уровня натрия было осуществлено за короткий срок, что привело в первом случае к понтинному, а во втором — к экстрапонтинному миелинолизу. Позже, в 1982 г., доктором Норнбергом и коллегами было описано 12 пациентов с центральным миелинолизом вследствие чрезмерной коррекции уровня натрия крови за короткий период времени [34]. Осно-

вываясь на клинических случаях центрального миелинолиза, описанных за последние 15 лет, рекомендуется увеличение уровня натрия не более 10 ммоль/л в первые 24 ч и не более 18 ммоль/л в первые 48 ч [14].

Также известно, что риск развития центрального миелинолиза связан не только со скоростью восполнения уровня натрия, но и с определенными факторами риска, такими как злоупотребление алкоголем, длительный прием тиазидных диуретиков и антидепрессантов. Однако решающим фактором в развитии гипонатриемии является ее продолжительность, поскольку адаптация клеток головного мозга к гипонатриемическому состоянию занимает в среднем до 3 дней. Вследствие этого за период от 24 до 48 ч ресурсы клеток головного мозга не полностью исчерпаны, в связи с чем риск развития центрального миелинолиза низкий [33, 35].

В клинической практике врачи могут столкнуться с хронической гипонатриемией без клинических проявлений, которая часто наблюдается при СНСАДГ. Таким пациентам не рекомендуется введение гипертонического раствора с целью увеличения концентрации уровня натрия в крови. В данном случае тактика ведения будет зависеть от степени снижения уровня натрия. Гипонатриемия легкой степени тяжести (Na — 131–134 ммоль/л) требует ограничения жидкости из всех источников до 800–1000 мл/сут, контроля диуреза и осмоляльности мочи. При гипонатриемии средней (Na — 125–130 ммоль/л) и тяжелой (Na меньше 125 ммоль/л) степени тяжести требуются ограничение жидкости, применение петлевых диуретиков, дополнительное потребление хлорида натрия (NaCl) 0,25–0,50 г/кг в день [14].

Использование антагонистов рецепторов вазопрессина — вантапов (толвантан, конивантан, сатавантан) не рекомендовано пациентам с СНСАДГ ввиду резкого увеличения концентрации натрия в крови, которое может привести к необратимым последствиям для головного мозга в виде центрального миелинолиза. Также следует учесть еще один серьезный побочный эффект данных препаратов — гепатотоксичность [14]. Данная группа препаратов не зарегистрирована для применения в Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормальная осморегуляция поддерживается за счет правильного функционирования и взаимодействия факторов, влияющих на жажду, водный метаболизм в почках и секрецию АДГ. При патофизиологических состояниях гомеостаз воды в организме нарушается и развивается гипонатриемия. Гипонатриемия, связанная с сердечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, сахарным диабетом, надпочечниковой недостаточностью, послеоперационным состоянием и другими нарушениями, имеет высокую частоту как в условиях отделений интенсивной терапии, так и у амбулаторных пациентов. Понимание патофизиологии, диагностики и подходов к лечению различных форм гипонатриемии позволит избежать серьезных негативных последствий как самой гипонатриемии, так и тяжелых побочных эффектов некорректной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Нет.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cui X, Xie Z. Protein Interaction and Na/K-ATPase-Mediated Signal Transduction. *Molecules*. 2017;22(6):990. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22060990>
- Cross NB, Craig JC, Webster AC. Asking the right question and finding the right answers. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(1):8-11. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01264.x>
- Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):283-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09509-9>
- Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):671-vii. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70207-3](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70207-3)
- Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 14, 2020.
- Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. 2017;282(4):284-297. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12645>
- Sanghi A, Zaringhalam M, Corcoran CC, et al. A knowledge base of vasopressin actions in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(6):F747-F755. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00012.2014>
- Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int*. 1976;10(1):25-37. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1976.76>
- Jones DP. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Hyponatremia. *Pediatr Rev*. 2018;39(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0165>
- Park F, Mattson DL, Skelton MM, Cowley AW Jr. Localization of the vasopressin V1a and V2 receptors within the renal cortical and medullary circulation. *Am J Physiol*. 1997;273(1-2):R243-R251. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.273.1.R243>
- Cowley AW Jr. Control of the renal medullary circulation by vasopressin V1 and V2 receptors in the rat. *Exp Physiol*. 2000;85:223S-231S. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-445x.2000.tb00027.x>
- Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):525-534. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- Vassiliadi DA, Tsagarakis SO. The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):R201-R214. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0007>
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020>
- Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):256-264. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.011>
- Arai K, Chrousos GP. Aldosterone Deficiency and Resistance. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016.
- Andrioli M, Pecori Giraldo F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary*. 2006;9(4):289-295. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0408-5>
- Peters JP, Welt LG, Sims EA, et al. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians*. 1950;63:57-64.
- Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1476-1482. doi: [10.1210/jcem.79.5.7962346](https://doi.org/10.1210/jcem.79.5.7962346)
- Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A Review. *J Intensive Care Med*. 2016;31(4):223-236. doi: <https://doi.org/10.1177/0885066614566794>
- Assadi F. Hyponatremia: a problem-solving approach to clinical cases. *J Nephrol*. 2012;25(4):473-80. doi: <https://doi.org/10.5301/jn.5000060>
- Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2009;29(3):282-299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.002>
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1957;23(4):529-542. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(57\)90224-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(57)90224-3)
- Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med*. 2006;119(7-1):S36-S42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.006>
- Hamazoe K, Hazama H, Nishikawa M. Water intoxication and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in schizophrenic patients evaluated by water deprivation and load tests. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1986;40(4):595-602. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1986.tb03173.x>
- Grohé C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia-SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.04.005>
- Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1618-1622. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1G293>
- Ghatol A, Kazory A. Ecstasy-associated acute severe hyponatremia and cerebral edema: a role for osmotic diuresis? *J Emerg Med*. 2012;42(6):e137-e140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2009.05.001>
- Puga AM, Lopez-Oliva S, Trives C, et al. Effects of Drugs and Excipients on Hydration Status. *Nutrients*. 2019;11(3):669. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030669>
- Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):20-25. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00003>
- Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. *Front Horm Res*. 2019;52:24-35. doi: <https://doi.org/10.1159/000493234>
- Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1340-1349. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101139>
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические механизмы развития и компенсации осмотического стресса в головном мозге // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 73-76. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Metabolic mechanisms of development and compensation of osmotic stress in the brain. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):73-76. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017473-76>
- Aguilar A. Hyponatraemia: Unfolding osmotic demyelination. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):192. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.15>
- Gankam-Kengne F, Couturier BS, Soupart A, et al. Osmotic Stress-Induced Defective Glial Proteostasis Contributes to Brain Demyelination after Hyponatremia Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1802-1813. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050509>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Катамадзе Нино Николаевна**, клинический ординатор [Nino N. Katamadze, clinical resident];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; eLibrary SPIN: 6755-9320 [адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia], e-mail: nincho.1994@mail.ru

Дзагахова Агунда Владимировна, клинический ординатор [Agunda V. Dzagakhova, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-5536>; eLibrary SPIN: 5326-7600; e-mail: ag.dzagahova@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-6539-466X;
eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.10.2020. Одобрена к публикации: 21.04.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзагахова А.В., Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона в практике эндокринолога // *Эндокринная хирургия*. — 2020. — Т. 14. — №3. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12692>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzagakhova AV, Katamadze NN, Pigarova EA. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in the practice of endocrinologist. *Endocrine surgery*. 2020;14(3): 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12692>