

## Частота гипонатриемии у нейрохирургических больных (сравнение результатов исследования в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с данными литературы) и рекомендации по диагностике и лечению

Д.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА<sup>1</sup>, к.м.н. М.А. КУТИН<sup>1</sup>, д.м.н. Н.А. МАЗЕРКИНА<sup>1</sup>, к.м.н. В.П. НЕПОМНЯЩИЙ<sup>1</sup>, д.м.н. К.А. ПОПУГАЕВ<sup>2</sup>, проф. Б.А. КАДАШЕВ<sup>1</sup>, к.м.н. Ю.Г. СИДНЕВА<sup>1</sup>, Ю.В. СТРУНИНА<sup>1</sup>, И.С. КЛОЧКОВА<sup>1</sup>, Д.А. ЦЕРКОВНАЯ<sup>3</sup>, д.м.н. П.Л. КАЛИНИН<sup>1</sup>, к.б.н. И.А. АРЕФЬЕВА<sup>1</sup>, к.м.н. Н.Н. МОЧЕНОВА<sup>1</sup>

ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» (дир. — акад. РАН А.А. Потапов), Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Гипонатриемия — это сравнительно частое и серьезное осложнение у больных с различной нейрохирургической патологией. **Цель исследования** — выявление частоты встречаемости гипонатриемии у нейрохирургических пациентов в зависимости от патологии. **Материал и методы.** В статье приведен ретроспективный анализ 39 479 историй болезней пациентов, оперированных в НИИ нейрохирургии с 2008 по 2014 г. **Результаты.** Выявлено 785 больных с гипонатриемией с уровнем натрия менее 130 ммоль/л (2% от всех оперированных больных). Летальность в группе больных с гипонатриемией составила 14,3%, т.е. в 10 раз выше, чем в остальной популяции оперированных в эти же годы больных без гипонатриемии. У взрослых наиболее часто (11%) гипонатриемия встречалась после удаления краниофарингиом и в результате острой недостаточности мозгового кровообращения (22%). У детей гипонатриемия развивалась после удаления краниофарингиом (10%), астроцитом (7%), эпендимом (24%) и герминативно-клеточных опухолей (10,5%). **Выводы.** Наше в основном статистическое исследование не ставило целью детально изучить гипонатриемию в различных группах нейрохирургических больных. Мы постарались лишь обратить внимание специалистов соответствующего профиля на те категории пациентов, где проведение целенаправленных и углубленных разработок более чем актуально. Естественно, что при этом следует учитывать уже накопленный в мире опыт. Представлены литературные данные по этиологии и патогенезу гипонатриемии. Описание различных классификаций гипонатриемии, ее клинической симптоматики, диагностики и методов лечения сделано в основном на базе рекомендаций последнего Европейского консенсуса различных специалистов (2014 г.).

**Ключевые слова:** гипонатриемия, опухоли головного мозга, нейрохирургия, нейротравма, САК.

## The rate of hyponatremia in neurosurgical patients (comparison between the data from the Burdenko Neurosurgical Institute and the literature) and recommendations for the diagnosis and treatment

L.I. ASTAF'eva, M.A. KUTIN, N.A. MAZERKINA, V.P. NEPOMNYASHCHIY, K.A. POPUGAEV, B.A. KADASHEV, YU.G. SIDNEVA, YU.V. STRUNINA, I.S. KLOCHKOVA, D.A. TSEKOVNAYA, P.L. KALININ, I.A. AREF'eva, N.N. MOCHENOVA

<sup>1</sup>Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia; <sup>2</sup>State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow; <sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University

Hyponatremia is a relatively frequent and serious complication in patients with various neurosurgical pathologies. **Objective.** This study is aimed at assessing the incidence of hyponatremia in neurosurgical patients depending on the pathology. **Material and methods.** This paper presents a retrospective analysis 39 479 cases of patients operated on at the Burdenko Neurosurgical Institute from 2008 to 2014. **Results.** A total of 785 hyponatremic patients with Na level lower than 130 mmol/l (2% of all operated patients) were identified. Mortality in patients with hyponatremia was 14.3%, which is tenfold higher compared to the rest of population of patients without hyponatremia who were operated on during the same period. In adults, hyponatremia most frequently occurred after resection of craniopharyngiomas (11%) and as a result of acute cerebrovascular accident (22%). In children, it occurred after resection of craniopharyngiomas (10%), astrocytomas (7%), ependymomas (24%), and germ cell tumors (10.5%). **Conclusion.** This study, which was mainly statistical one, was not aimed at detailed investigation of hyponatremia in different groups of neurosurgical patients. We only tried to draw the attention of various experts to those categories of patients, where focused and in-depth developments are more than important. Obviously, already gained international experience should be taken into account for this purpose. Therefore, this article presents the literature data on the etiology and pathogenesis of hyponatremia. We describe the details of the various classifications of hyponatremia, its clinical symptoms, diagnosis, and treatments, primarily based on the recommendations of the last European consensus of various specialists (2014).

**Keywords:** hyponatremia, brain tumors, neurosurgery, neurotrauma, SAH.

**Список сокращений**

АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)

АКТГ — адренокортикотропный гормон

ОНМК — острая недостаточность мозгового кровообращения

ОЦК — объем циркулирующей жидкости

САК — субарахноидальное кровоизлияние

ХСО — хиазмально-селлярная область

ЦВД — центральное венозное давление

CSW — церебральный сольтеряющий синдром (cerebral salt wasting syndrome)

Na — натрий

SIADH — синдром неадекватной секреции АДГ (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

V2-рецепторы — рецепторы вазопрессина 2-го типа

Гипонатриемия — одно из наиболее грозных системных осложнений у нейрохирургических больных, требующее пристального внимания. Это состояние характеризуется снижением уровня Na в сыворотке крови до уровня менее 135 ммоль/л. При отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии гипонатриемия может привести к серьезным осложнениям. Так, по данным G. Gill [1, 2], у госпитализированных пациентов с различной патологией с уровнем Na 120—125 ммоль/л летальность достигает 23%, менее 115 ммоль/л — 50%. В проспективном исследовании больных с различной хирургической патологией с гипонатриемией показано, что уровень Na менее 130 ммоль/л увеличивает риск серьезных осложнений в 60 раз (по сравнению с пациентами без гипонатриемии), а летальность среди пациентов с уровнем Na ниже 120 ммоль/л составляет 25% по сравнению с 9,3% у пациентов с уровнем Na выше 120 ммоль/л [3].

Учитывая актуальность проблемы гипонатриемии, в последнее время существенно вырос интерес к ней у специалистов разных областей медицины. В 2013—2014 гг. опубликованы международные и национальные руководства по диагностике и лечению гипонатриемии в США [4], Испании [5], Швеции [6], Англии [7], разрабатываются рекомендации в Италии и Норвегии [цит. по 8].

В 2014 г. были опубликованы рекомендации клинического консенсуса по диагностике и лечению гипонатриемии (Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia), разработанные совместно Европейским обществом интенсивной терапии (ESICM), Европейским обществом эндокринологии (ESE) и Европейской ассоциацией нефрологов (ERA—EDTA), на который в основном мы ориентировались при написании нашей статьи [9]. Учитывая различия в критериях диагностики и лечения (например, американское и европейское руководства имеют отличия в рекомендациях по темпу подъема Na, достижению целевого уровня Na

в ходе лечения и др.), на сегодняшний день проблема гипонатриемии остается более чем актуальной. Кроме того, в упомянутом консенсусе авторы, обращаясь к исследователям, ставят конкретные задачи для новых работ, учитывая отсутствие проспективных рандомизированных исследований в литературе по этой тематике.

В России проблеме гипонатриемии посвящено небольшое количество работ в различных областях медицины [10—13], а вопросам гипонатриемии в нейрохирургии — единичные публикации [14—16]. В международных рекомендациях основанием для дифференциального диагноза гипонатриемии является только измерение осмоляльности крови, мочи и исследование уровня Na в моче. К сожалению, в большинстве медицинских учреждений России определение осмоляльности крови и мочи не проводится. Даже в крупных нейрохирургических центрах эти исследования рутинно не выполняются.

**Материал и методы**

Для изучения частоты встречаемости гипонатриемии у нейрохирургических больных мы ретроспективно провели анализ всех 39 479 историй болезней пациентов, оперированных в НИИ нейрохирургии с января 2008 г. по декабрь 2014 г. В исследование были включены все пациенты с умеренной и тяжелой гипонатриемией (уровень Na <130 ммоль/л). В него не входили случаи с легкой гипонатриемией (130—135 ммоль/л).

Выявлены 785 больных (554 взрослых и 231 ребенок) с гипонатриемией с уровнем Na <130 ммоль/л, что составило 2% от всех оперированных больных.

Среди взрослых было 257 мужчин, 297 женщин в возрасте от 18 до 88 лет (медиана 53 года); среди детей — 130 мальчиков и 101 девочка в возрасте от 3 мес до 18 лет (медиана 4 года).

В 63% случаев (497 больных) отмечено умеренное снижение Na (от 125 до 130 ммоль/л), в 11% случаев (88) уровень Na был менее 120 ммоль/л.

Летальность в нашей группе больных с гипонатриемией составила 14,3% (112 пациентов), тогда как в общей когорте больных, оперированных в НИИ нейрохирургии

в эти сроки (7 лет), летальность была ниже в 10 раз и составила 1,42% (563 случая). Мы рассмотрели виды нейрохирургической патологии, наиболее часто встречающиеся в этой группе больных (табл. 1).

В когорте взрослых пациентов с гипонатриемией доминируют опухоли ХСО (28%), преимущественно аденомы гипофиза (15,5%) и краниофарингиомы (8,5%), менингиомы бугорка турецкого седла и передней черепной ямки (4,3%); менингиомы других локализаций (12,3%), астроцитомы (6%), глиобластомы (8,8%), сосудистая патология, включая аневризмы, САК и ОНМК, — 9,7%. Среди детей — астроцитомы (30%) и краниофарингиомы (17,7%).

Результаты нашего исследования не согласуются с данными литературы, и, в первую очередь, это связано с небольшим количеством попадающих в НИИ нейрохирургии больных с такой патологией, как острая нейротравма и САК — такова специфика структуры и работы Института. Вероятно поэтому, в отличие от представленных в литературе групп, в которых наиболее часто встречаются больные с гипонатриемией при САК и острой нейротравме, у нас доминируют пациенты после гипофизарной хирургии.

Мы провели анализ частоты встречаемости гипонатриемии в когорте пациентов в зависимости от нозологии (табл. 2).

Таким образом, умеренная и тяжелая гипонатриемия после операции выявляется часто (более 5% случаев) у пациентов с краниофарингиомами, менингиомами ХСО, ОНМК, эпендимомами и герминомами.

В табл. 3 и 4 представлены только наиболее часто встречающиеся виды патологии, осложняющейся гипонатриемией после операции, у взрослых и детей.

Представленные данные свидетельствуют, что у взрослых наиболее часто гипонатриемия развивается после удаления краниофарингиом (11,3%) и в результате ОНМК (21,8%).

Представленные данные свидетельствуют, что у детей наиболее часто гипонатриемия отмечается после удаления краниофарингиом (10%), астроцитом (6,6%), эпендимом (24,1%), герминативно-клеточных опухолей (10,5%).

## Обсуждение и рекомендации по диагностике и лечению

Как можно понять из вышеизложенного, наше в основном статистическое исследование не ставило целью детально изучить гипонатриемию в различных группах нейрохирургических больных. Мы постарались лишь обратить внимание специалистов соответствующего профиля на те категории пациентов, где проведение целенаправленных и углубленных разработок более чем актуально. Естественно, что при этом следует учитывать уже накопленный в мире опыт.

Гипонатриемия развивается у 10—20% больных с различными повреждениями головного мозга [17]. Так, у 15—20% пациентов с нейротравмой [18, 19] и почти у половины больных с субарахноидальными кровоизлияниями [20, 21] выявляется снижение уровня Na в крови. Как правило, при этих состояниях гипонатриемия наблюдается в течение 2—4 дней и связана с отеком мозга. Гипонатриемия часто встречается в хирургии опухолей ХСО, к примеру, при пересечении стебля гипофиза или хирургическом повреждении задней части гипофиза [22].

Гипонатриемию можно охарактеризовать с использованием разных параметров. К ним относятся: концентрация Na, темп развития гипонатриемии, тяжесть ее симптомов, осмоляльность крови и сте-

**Таблица 1.** Количество случаев гипонатриемии ( $Na < 130$  ммоль/л) у взрослых и детей с различной нейрохирургической патологией, оперированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (2008—2014 гг.)

Нейрохирургическая патология	Количество пациентов с гипонатриемией	Количество взрослых пациентов с гипонатриемией	Количество детей с гипонатриемией
	n=785	n=554	n=231
Астроцитомы	102	33	69
Краниофарингиомы	88	47	41
Аденомы гипофиза	86	86	—
Менингиомы бугорка турецкого седла	13	13	—
Менингиомы передней черепной ямки	11	11	—
Менингиомы другой локализации	70	68	2
Глиобластомы	49	49	—
Метастазы (mts) в головной и спинной мозг	26	26	—
Эпендимомы	25	12	13
Аневризмы	21	21	—
ОНМК	19	17	2
САК	16	16	—
Последствия ЧМТ	21	20	1
ОЧМТ	19	18	1
Невриномы	19	18	1
Герминомы и герминативно-клеточные опухоли	15	4	11
Другая патология	185	95	90

**Таблица 2.** Частота встречаемости гипонатриемии ( $Na < 130$  ммоль/л) у пациентов с различной нейрохирургической патологией, оперированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (2008—2014 гг.)

Нейрохирургическая патология	Количество всех оперированных пациентов ( $n=39\ 479$ )	Количество пациентов с гипонатриемией $n=785$	Количество пациентов с гипонатриемией, %
Астроцитомы	2074	102	4,9
Краниофарингиомы	827	88	10,6
Аденомы гипофиза	2356	86	3,7
Менингиомы ХСО	844	24	6,3
Менингиомы другой локализации	3490	70	2,0
Глиобластомы	2221	49	2,2
Метастазы (mts) в головной и спинной мозг	1046	26	2,5
Эпендимомы	170	25	14,7
Аневризмы	2660	21	0,8
ОНМК	79	19	24,1
САК	546	16	2,9
Последствия ЧМТ	697	21	3,0
ОЧМТ	402	19	4,7
Невриномы	1690	19	1,1
Герминомы и герминативно-клеточные опухоли	186	15	8,1
Другая патология	20 191	185	0,9

**Таблица 3.** Частота встречаемости гипонатриемии ( $Na < 130$  ммоль/л) у взрослых пациентов (старше 18 лет) с различной нейрохирургической патологией, оперированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (2008—2014 гг.)

Нейрохирургическая патология	Количество оперированных взрослых	Количество оперированных взрослых с гипонатриемией	Количество оперированных взрослых с гипонатриемией, %
Астроцитомы	1027	33	3,2
Краниофарингиомы	416	47	11,3
Аденомы гипофиза	2298	86	3,7
Менингиомы ХСО	844	24	2,8
Менингиомы другой локализации	3449	70	2,0
Глиобластомы	2080	49	2,4
Метастазы (mts) в головной и спинной мозг	1010	26	2,6
Эпендимомы	116	12	10,3
Аневризмы	2598	21	0,8
ОНМК	78	17	21,8
САК	532	16	3,0
Последствия ЧМТ	591	20	3,4
ОЧМТ	366	18	4,9
Невриномы	1659	18	1,1
Герминомы и герминативно-клеточные опухоли	77	4	5,2

**Таблица 4.** Частота встречаемости гипонатриемии ( $Na < 130$  ммоль/л) у детей (молже 18 лет) с различной нейрохирургической патологией, оперированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (2008—2014 гг.)

Нейрохирургическая патология	Количество оперированных детей	Количество оперированных детей с гипонатриемией	Количество оперированных детей с гипонатриемией, %
Астроцитомы	1047	69	6,6
Краниофарингиомы	411	41	10,0
Менингиомы	41	2	4,9
Эпендимомы	54	13	24,1
Последствия ЧМТ	106	1	0,9
Невриномы	31	1	3,2
Герминомы и герминативно-клеточные опухоли	105	11	10,5

пень обезвоживания организма. Гипонатриемия может быть классифицирована в соответствии с перечисленными факторами, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки в зависимости от конкретной клинической ситуации. Следует отметить, что дифференциальный диагноз причин гипонатриемии крайне сложен и не существует абсолютных дифференциально-диагностических критериев.

Тактика лечения должна основываться только на использовании комбинаций всех этих критериев. Согласно упомянутому во введении консенсусу от 2014 г. [9], выделяют следующие критерии гипонатриемии.

### 1. Определение гипонатриемии по уровню Na крови

Под легкой гипонатриемией принимают уровень Na крови от 130 до 135 ммоль/л. Под умеренной — от 125 до 129 ммоль/л и под тяжелой — менее 125 ммоль/л

Определения легкой, умеренной и тяжелой гипонатриемии в опубликованной литературе неоднозначны, тем более что порог, используемый для определения тяжелой гипонатриемии, колеблется от 110 до 125 ммоль/л [23, 24]. Некоторые исследования показывают, что когда концентрация Na падает ниже 125 ммоль/л, симптомы (табл. 5) становятся более выраженными, а коррекция до нормального уровня Na во избежание его быстрого подъема требует постоянного мониторинга [цит. по 9].

### 2. Определение гипонатриемии по длительности ее развития

Острой называют гипонатриемию, когда доказано ее развитие менее 48 ч назад. Хронической считают гипонатриемию, когда доказано ее появление не ранее 48 ч назад. Если время дебюта гипонатриемии не известно, ее относят к хронической

Опубликованные исследования предлагают использовать порог в 48 ч, чтобы разграничить острую гипонатриемию и хроническую. Отек мозга случается чаще, если гипонатриемия развивается менее чем за 48 ч [25, 26]. Экспериментальные исследования также предполагают, что мозгу нужно примерно 48 ч, чтобы приспособиться к гипотонической среде, главным образом, за счет выхода ионов Na, калия, хлоридов и органических осмотически активных соединений из клеток мозга [27, 28]. Перед адаптацией существует риск отека мозга, потому что низкая осмоляльность внеклеточной жидкости способствует притоку воды в клетки. Однако как только адаптация завершается, клетки мозга вновь могут пострадать в случае, если концентрация Na вырастает слишком быстро. Разрыв миелиновой оболочки, изолирующей отдельные нейроны, может привести к синдрому осмотической демиелинизации [29].

Поэтому важно разделять острую и хроническую гипонатриемию, чтобы оценивать риски — отека мозга или осмотической демиелинизации [30]. К сожалению, в клинической практике разница между острой и хронической гипонатриемией часто неясна, особенно у пациентов, поступающих с ней в стационар, — зачастую неизвестно, когда концентрация Na начала снижаться. Если разграничить острую и хроническую гипонатриемию невозможно, целесообразно считать ее хронической. Это связано с тем, что хроническая гипонатриемия встречается гораздо чаще, чем острая, а принципы ее лечения должны отличаться, чтобы избежать осмотической демиелинизации.

### 3. Определение тяжести гипонатриемии по симптомам

Умеренной считают гипонатриемию любой биохимической степени при наличии умеренных симптомов гипонатриемии. Тяжелой считают гипонатриемию любой биохимической степени при наличии острых симптомов гипонатриемии (табл. 5)

Однако эти симптомы неспецифичны и могут быть вызваны и другими причинами. Тем не менее симптомы, которые сопровождают отек головного мозга, очень вероятно могут быть связаны именно с гипонатриемией.

Разделение гипонатриемии по симптомам на «умеренную» и «тяжелую» основано на частоте летальности, которая выше у пациентов с острыми симптомами. Умеренные симптомы, вызванные отеком мозга, реже приводят к летальному исходу. Тем не менее они могут быстро прогрессировать в тяжелые симптомы, приводящие к смерти.

В последних рекомендациях группы экспертов намеренно исключена асимптоматическая гипонатриемия, поскольку такое определение может создать определенную путаницу. Пациенты, вероятнее всего, никогда не бывают совершенно «асимптоматичны» в строгом понимании этого слова. Очень незначительные и субклинические признаки наблюдаются и в случаях легкой гипонатриемии [9].

### 4. Классификация, основанная на осмоляльности сыворотки крови

В зависимости от осмоляльности сыворотки крови выделяют: гипертоническую (на фоне гипер-

Таблица 5. Классификация гипонатриемии по тяжести симптомов [9]

Тяжесть	Симптом
Умеренная	Тошнота без рвоты Снижение активности Головная боль
Тяжелая	Рвота Кардиореспираторный дистресс-синдром Сомноленция Судороги Кома (по шкале Глазго $\leq 8$ )

гликемии, при введении маннитола), изотоническую (псевдогипонатриемия, введение гипоосмолярных растворов) и гипотоническую гипонатриемию. В этой статье мы рассматриваем только гипотоническую гипонатриемию.

### 5. Классификация по объему жидкости

Пациенты с гипонатриемией бывают гиповолемичными, эуволемичными и гиперволемичными [31]. Многие традиционные диагностические алгоритмы начинают с клинической оценки объема крови [32]. Однако не всегда понятно, отражает ли объем в данном контексте внеклеточную жидкость, эффективный циркулирующий объем или всю воду организма. К тому же чувствительность и специфичность клинической оценки объема очень низки, что может привести к ошибочной классификации на самых ранних стадиях диагностического древа. Поэтому мы по тексту используем термины «эффективный циркулирующий объем» и «объем внеклеточной жидкости» [9].

#### *Патофизиологические причины гипонатриемии у нейрохирургических больных*

Патофизиологические механизмы гипонатриемии у пациентов с острым повреждением мозга нельзя объяснить лишь одной причиной — часто это многофакторный процесс. Тем не менее выделяют основные причины гипонатриемии у нейрохирургических больных: синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH), острая надпочечниковая недостаточность, церебральный сольтеряющий синдром (CSW), потеря или избыточное введение жидкости (табл. 6).

#### *Синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH)*

В норме осмоляльность сыворотки и ОЦК являются основными стимулами для высвобождения АДГ. Осморорецепторы гипоталамуса при повышении осмоляльности сыворотки индуцируют секрецию АДГ из задней доли гипофиза. Барорецепторы каротидных синусов, с другой стороны, при уменьшении внутрисосудистого объема стимулируют высвобождение АДГ. В почках АДГ, связываясь с V2-

рецепторами, увеличивает проницаемость дистальных канальцев и повышает реабсорбцию мочи, что приводит к восстановлению внутрисосудистого объема. При SIADH ни гиперосмоляльность, ни сокращение объема не являются стимулами для секреции АДГ. Основная патофизиологическая причина SIADH — это результат избыточного выброса АДГ вне связи с физиологическими осмотическими стимулами, что сопровождается неадекватной задержкой жидкости почками (антидиурез) и гипонатриемией разведения у клинически эуволемического пациента.

АДГ также регулирует водный баланс и стабилизирует осмотическое давление жидкости на клеточном уровне в головном мозге [33]. Острое повреждение, ишемия или гипоксия головного мозга приводят к осмотическому дисбалансу между клеткой и межклеточной жидкостью. Диагностические критерии SIADH представлены в табл. 7 [22, 33, 34].

#### *Надпочечниковая недостаточность*

Биохимические характеристики острой недостаточности глюкокортикоидов идентичны SIADH. Пациенты с SIADH и гипокортицизмом имеют повышенные уровни АДГ. Кроме того, кортизол сам по себе необходим для экскреции свободной воды, а его дефицит также способствует развитию эуволемической гипонатриемии [22, 34]. Терапия глюкокортикоидными препаратами подавляет секрецию АДГ и нормализует концентрацию Na плазмы у пациентов с дефицитом АКГГ.

#### *Церебральный сольтеряющий синдром (CSW)*

Церебральный сольтеряющий синдром — нечастая причина гипонатриемии у нейрохирургических больных. Впервые этот термин предложили J. Peters и соавт. в 1950 г. [35], в дальнейшем он был описан у больных с различной интракраниальной патологией, включая САК [36, 37], ЧМТ [38, 39], внутримозговые опухоли [40] и опухоли ХСО [41], ОНМК [42]. Одним из возможных механизмов его развития является нарушение симпатической иннервации почек у больных с церебральной патологией, вызывающее избыточное выведение Na (натрийурез) и мо-

Таблица 6. Этиология, диагноз и принцип лечения гипонатриемии у нейрохирургических больных [цит. по 22]

Диагноз	Тип	Диагностический критерий	Лечение
SIADH	Эуволемический	См. табл. 7	Ограничение жидкости, терапия ваптанами
Острая надпочечниковая недостаточность	Эуволемический	Низкий уровень кортизола в утреннем анализе крови	Заместительная стероидная терапия
CSW	Гиповолемический	Повышенный диурез, натрийурез	Незамедлительное восполнение ОЦК
SIADH и CSW	Различный	Обычное начало с SIADH, с последующей прогрессией в CSW	Зависит от стадии
Гиповолемия	Гиповолемический	Отрицательный водный баланс	Восполнение ОЦК
Избыточное введение жидкостей	Гиперволемический	Положительный водный баланс, отеки	Прекращение введения жидкостей, диуретики

**Таблица 7. Диагностические критерии SIADH**

<p>Основные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— осмоляльность сыворотки менее 275 мОсм/кг</li> <li>— осмоляльность мочи более 100 мОсм/кг</li> <li>— клиническая эволемия (или гиперволемия)</li> <li>— уровень Na мочи более 30 ммоль/л при нормальном потреблении воды и соли</li> <li>— отсутствие недостаточности функции почек</li> <li>— отсутствие недостаточности или компенсация функции надпочечников, щитовидной железы</li> <li>— воздержание от диуретиков в последнее время</li> </ul> <p>Второстепенные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— мочевая кислота сыворотки менее 0,24 ммоль/л (менее 4 мг/дл)</li> <li>— мочевины сыворотки менее 3,6 ммоль/л (менее 21,6 мг/дл)</li> <li>— невозможность исправить гипонатриею после переливания физраствора 0,9%</li> <li>— фракционная экскреция Na более 0,5%</li> <li>— фракционная экскреция мочевины более 55%</li> <li>— фракционная экскреция мочевой кислоты более 12%</li> <li>— исправление гипонатриемии путем ограничения жидкости</li> </ul>
---

**Таблица 8. Различия между SIADH и CSW [17, 22, 44]**

Показатель	SIADH	CSW
Уровень мочевины крови	Нормальный-низкий	Нормальный-высокий
Уровень мочевой кислоты крови	Низкий	Низкий
Объем мочи	Нормальный-низкий	Высокий
Уровень Na в моче	>30 ммоль/л	>30 ммоль/л
Центральное венозное давление	Нормальное	Низкое
Кровяное давление	Нормальное	Нормальное — ортостатическая гипотензия

чи, что приводит к гипонатриемии и уменьшению ОЦК [36]. Основные диагностические различия представлены в **табл. 8**.

Основное различие между SIADH и CSW в том, что при CSW потеря солей почками ведет к гипонатриемии и потере объема ОЦК, тогда как SIADH является эволемическим состоянием. Однако не исключено, что натрийурез и диурез, входящие в этот синдром, могут быть следствием SIADH после фазы антидиуреза. Два последних крупных проспективных исследования гипонатриемии у больных с САК и нейротравмой не приводят случаев сольтеряющего синдрома [21, 43].

Однако из данных **табл. 8** видно, что диагностические критерии в большинстве случаев неспецифичны, а измерение ЦВД проводится преимущественно в отделениях интенсивной терапии и постановка диагноза в клиническом отделении крайне затруднена.

***Гипонатриемия при различной нейрохирургической патологии***

**Гипонатриемия после трансфеноидальной хирургии.** Данная патология описана в 3—25% случаев в различных сериях пациентов [45, 46]. Основной причиной гипонатриемии после удаления опухолей ХСО преимущественно является SIADH. Наличие некомпенсированного гипопитуитаризма до опера-

ции увеличивает частоту гипонатриемии после операции [46]. У пациентов, рутинно получающих стрессорные дозы глюкокортикоидов в периоперационном периоде, исключается возможность острой надпочечниковой недостаточности в качестве причины гипонатриемии.

Механическое повреждение нейрогипофиза или стебля гипофиза является основным фактором неконтролируемого выброса АДГ. Транзиторная гипонатриемия после гипофизарной хирургии может быть компонентом трехфазного течения несахарного диабета. Первая фаза развивается в результате повреждения стебля гипофиза, ишемии или отека гипоталамо-гипофизарных структур, нарушения венозного оттока в стебле гипофиза и характеризуется острыми симптомами несахарного диабета. За ним следует период гипонатриемии в результате неконтролируемого высвобождения накопленных гранул АДГ из гипоталамических нейронов вследствие их ретроградной дегенерации. Первая фаза несахарного диабета, как правило, длится первые 48 ч после операции. Последующий период гипонатриемии — в течение нескольких дней до тех пор, пока не «израсходуется» запас накопленных гранул АДГ. После этого периода формируется глиоз гипоталамических нейронов, что сопровождается уже постоянной фазой несахарного диабета. Вследствие этого после операции лечение несахарного диабета аналогами

вазопрессина должно проводиться под контролем почасового измерения диуреза, так как назначение облигатной дозированной терапии этими препаратами может усугубить последующую фазу гипонатриемии.

*Гипонатриемия при нейротравме.* Приблизительно у 15% пациентов, преимущественно в первые 5 дней после нейротравмы, развивается гипонатриемия [18, 43]. Низкая концентрация уровня Na в плазме крови в большинстве случаев является транзитной и спонтанно регрессирует [38]. Ранее считалось, что основной причиной гипонатриемии при ЧМТ является SIADH, а острый дефицит АКТГ — редкая причина. Тем не менее большинство предыдущих исследований основывались на однократной оценке уровня кортизола. Однако его уровень в плазме крови крайне нестабилен, а протоколы исследований, основанные на однократной гормональной оценке, могут нивелировать роль гипофизарной дисфункции в развитии гипонатриемии после ЧМТ [цит. по 22].

В результате недавно проведенного проспективного исследования выявлены гипонатриемия и острая надпочечниковая недостаточность в большой когорте пациентов с ЧМТ [43]. В этом исследовании у 15% пациентов отмечена транзитная гипонатриемия. При сравнении концентрации уровня Na у больных с ЧМТ в группе реанимационных больных без нейротравмы у 87% пациентов с нейротравмой отмечена низкая концентрация кортизола в плазме. Лечение парентеральным введением гидрокортизона привело к нормализации уровня Na у всех больных. Ни одного случая CSW не отмечено [21]. Поэтому острый АКТГ-дефицит может играть важную роль в развитии гипонатриемии после ЧМТ. Наличие артериальной гипотензии и/или гипогликемии является косвенным симптомом вторичной надпочечниковой недостаточности, тем более в сочетании с гипонатриемией. Хроническая гипонатриемия является редким состоянием при ЧМТ и ее наличие, скорее всего, обусловлено другими причинами (например, терапией противосудорожными препаратами [цит. по 22]).

*Гипонатриемия в результате САК.* По данным литературы [22], гипонатриемия у пациентов с САК встречается гораздо чаще в сравнении с другой нейрохирургической патологией и выявляется примерно у 50% больных. Причины гипонатриемии у больных с САК различны и включают SIADH, острую надпочечниковую недостаточность, CSW и другие причины.

По данным некоторых работ [47, 48], основной причиной является CSW. По одной из версий наиболее частой причиной гипонатриемии при САК является вазоспазм. После разрыва аневризмы кровь попадает в субарахноидальное пространство, а в результате высвобождения продуктов гемолиза

происходит выброс вазоактивных веществ и запускается патофизиологический процесс с развитием спазма основных ветвей виллизиева круга. Вазоспазм может приводить к выраженному снижению мозгового кровотока, отсроченной ишемии головного мозга и, как результат, к аномальной гормональной секреции и гипонатриемии. В работе T. Zhang и соавт. [49] при обследовании 49 больных с САК частота церебрального вазоспазма была значительно выше в группе больных с гипонатриемией. Раннее торможение натрийуреза флудрокортизоном до проявления гипонатриемии предотвращало наступление вазоспазма после САК. Авторы предлагают начинать терапию флудрокортизоном больным с САК при увеличении экскреции Na с мочой. Гипонатриемия случается значительно чаще при САК из передней соединительной артерии (51%), тогда как при повреждении средней мозговой артерии только в 18%. Наличие гипонатриемии может являться прогностическим фактором риска развития вазоспазма и ишемии головного мозга [50—52].

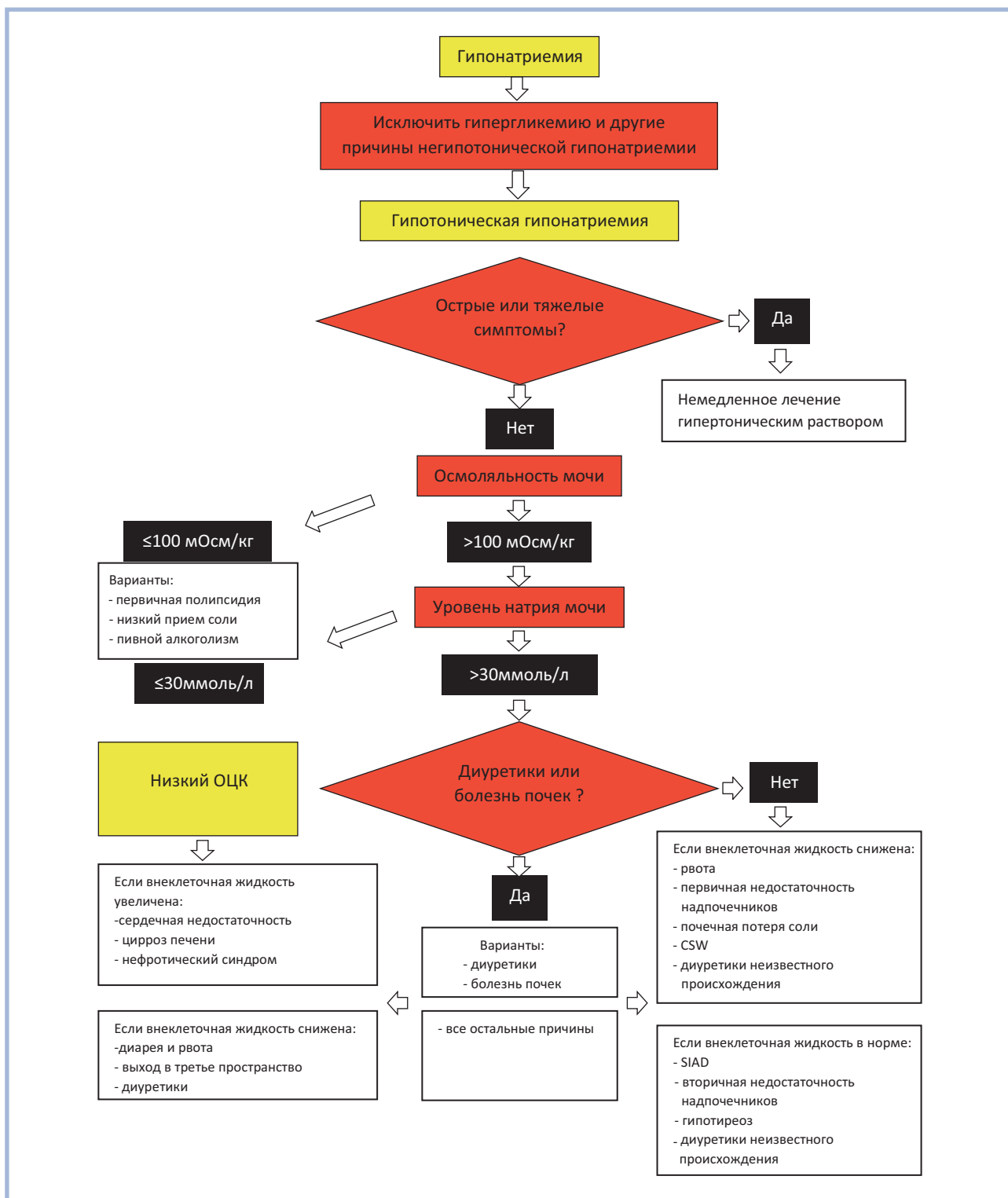
Однако причины гипонатриемии при САК, по данным разных авторов, остаются невыясненными. В ретроспективном исследовании L. Kao и соавт. [20] при обследовании больных с уровнем Na менее 130 ммоль/л в 35% случаев причиной гипонатриемии служил SIAD, в 22,9% — CSW. Недостатком большинства ретроспективных исследований являлось отсутствие рутинного измерения динамики кортизола в крови. В исследовании M. Klose и соавт. [53] и G. Parenti и соавт. [54] показано, что от 7,1 до 12% пациентов с САК имеют дефицит кортизола. В наиболее крупном проспективном исследовании гипонатриемия отмечена у 49% больных с САК; наиболее частой причиной являлся SIADH (71,4%), 8,2% пациентов с гипонатриемией имели острый АКТГ-дефицит; при этом не выявлено случаев CSW [21]. Причины и патофизиологический процесс гипонатриемии при САК недостаточно изучены, и на сегодняшний день не существует стандартизированной терапии.

Гипонатриемия может встречаться и при другой патологии ЦНС, однако значительно реже, чем при ЧМТ, САК и гипофизарной хирургии, и часто ее причиной являются раздражение стебля гипофиза или острая вторичная или третичная надпочечниковая недостаточность в результате отека мозга, вызванные хирургическим вмешательством вне зависимости от первичной патологии.

*Диагностика гипонатриемии.* В международном консенсусе 2014 г. [9] приводится алгоритм диагностики гипонатриемии при различных состояниях и заболеваниях, которые могут сопровождаться гипонатриемией (см. рисунок).

Мы выделили основные этапы, которые наиболее важны в диагностике причин гипонатриемии у нейрохирургического пациента.





Алгоритм диагностики гипонатриемии [цит. по 9].

1. Рекомендуется исключить гипергликемическую гипонатриемию измерением уровня глюкозы крови и пересчитать измеренный уровень Na крови в соответствии с уровнем глюкозы при ее повышении. Гипонатриемия с измеренной осмоляльностью

менее 275 мОсм/кг всегда указывает на гипотоническую гипонатриемию.

В клинической практике у пациентов с декомпенсацией сахарного диабета оценка уровня Na сыворотки должна проводиться с поправкой на гипер-

гликемию и может быть рассчитана по следующей формуле:

$$\text{Истинный [Na+]} = \frac{\text{Замеренный [Na+]} + 2,4 \times \frac{\text{глюкоза} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right) - 5,5 \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right)}{5,5 \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right)}}{1}$$

Это значит, что нужно прибавить 2,4 ммоль/л к измеряемому уровню натрия на каждые 5,5 ммоль/л (100 мг/дл) роста глюкозы свыше стандартного уровня глюкозы сыворотки в 5,5 ммоль/л (100 мг/дл).

2. Оценка основных параметров для выявления причин гипотонической гипонатриемии. Рекомендуется исследовать осмоляльность однократной порции мочи в качестве первого шага.

— Если осмоляльность не более 100 мОсм/кг, рекомендуется признать относительно избыточный прием воды в качестве причины гипотонической гипонатриемии.

— Если осмоляльность более 100 мОсм/кг, рекомендуется исследование уровня Na мочи из однократного анализа, взятого одновременно с анализом крови.

— Если уровень Na мочи не более 30 ммоль/л, предлагается принять в качестве причины гипотонической гипонатриемии низкий эффективный артериальный объем.

— Если уровень Na мочи более 30 ммоль/кг, предлагается оценить состояние внеклеточной жидкости и использование диуретиков для дальнейшего диагноза вероятных причин гипонатриемии.

— Не рекомендуется исследование вазопрессина для подтверждения SIADH.

Если клинический объем внеклеточной жидкости явно не повышен и уровень Na мочи более 30 ммоль/л, до диагностирования SIADH целесообразно исключить другие причины гипотонической гипонатриемии.

### Лечение гипонатриемии

Рекомендации по лечению разработаны в соответствии с предположением, что при острых симптомах (рвота, сомноленция, судороги, кома, кардиореспираторный дистресс-синдром) риск отека мозга выше риска синдрома осмотической демиелинизации. Поэтому оправдано срочное лечение вне зависимости от уровня Na или времени возникновения гипонатриемии (острая или хроническая). Гипонатриемия в сочетании с острыми симптомами является жизнеугрожающей и требует неотложной медицинской помощи.

Напротив, при отсутствии острых симптомов есть время для диагностической оценки и выбора патогенетического лечения исходя из причин гипонатриемии.

С другой стороны, само лечение потенциально опасно, так как быстрая коррекция уровня Na может привести к осмотической демиелинизации. При быстрой коррекции уровня Na происходит быстрое восстановление уровня Na и калия в клетке, однако восстановление растворенных органических веществ может занять 5—7 дней. Это приводит к поступлению воды из клетки в миелиновые оболочки нервных клеток, отеку этих оболочек, осмотическому повреждению клеток эндотелия, местному высвобождению токсичных для миелина факторов и гибели олигодендроцитов [55]. Эти изменения развиваются в течение 2—3 дней от начала быстрой коррекции.

Осмотическая демиелинизация — это опасное состояние, клинически характеризуется развитием спастического тетрапареза, параличом черепно-мозговых нервов, дисфагией, психопатологической симптоматикой. Осмотическая демиелинизация преимущественно затрагивает ствол мозга, но в 10% случаев страдает мозжечок, таламус, средний мозг и латеральное коленчатое тело [4]. Особенно высок риск при быстрой коррекции уровня Na. Диагностика осмотической демиелинизации основывается на клинических симптомах и МР-характеристиках, которые имеют классические проявления: участки повышенного сигнала в области моста в T2-режиме и пониженного сигнала в T1-режиме. Прогноз различен, но обычно неблагоприятный.

В нашем обзоре далее мы подробно приведем пошаговые рекомендации по экстренному лечению гипонатриемии с острыми симптомами. Принципы лечения больных с хронической гипонатриемией подробно изложены в международном консенсусе по лечению гипонатриемии [9].

### Лечение гипонатриемии с острыми симптомами у нейрохирургических больных

Существует потребность в быстрой начальной коррекции для уменьшения отека мозга. Показано, что применение гипертонического раствора и увеличение Na в плазме крови на 5 ммоль/л может снизить внутричерепное давление и устранить неврологические симптомы отека мозга почти на 50% в течение 1 ч [56].

Поэтому предлагаемый подход к коррекции гипонатриемии с неврологическими симптомами — повышение уровня Na плазмы изначально на 5 ммоль/л в течение 1 ч.

Второй рекомендацией является целевой предел повышения уровня Na в плазме. Учитывая наличие редких зарегистрированных случаев осмотической демиелинизации при повышении Na в плазме на 10 ммоль/л, в настоящее время рекомендуется повышение Na менее чем на 10 ммоль/л в течение 24 ч.

Таким образом, рекомендуемая консенсусом схема лечения выглядит следующим образом.

1. Немедленное начало лечения (в течение первого часа при выявлении гипонатриемии), независимо от времени развития:

— срочное в/в введение 150 мл 3% NaCl или его эквивалента в течение 20 мин. Следует проверять уровень Na крови через 20 мин и в случае необходимости повторить введение 150 мл 3% NaCl в течение последующих 20 мин;

— повторное введение до повышения уровня Na крови на 5 ммоль/л. Следует лечить пациентов с острой симптоматической гипонатриемией в стационаре, где они смогут получить должный биохимический и клинический мониторинг.

2. Последующее лечение в случае улучшения симптомов после увеличения уровня Na крови на 5 ммоль/л в течение 1-го часа, независимо от времени развития:

— прекратить введение 3% NaCl;

— продолжить в/в введение небольшого объема 0,9% NaCl до начала этиопатогенетического лечения;

— начать лечение, ориентированное на поставленный диагноз, если возможно, и пытаться стабилизировать хотя бы уровень Na;

— ограничить повышение Na крови более 10 ммоль/л в первые 24 ч и 8 ммоль/л на каждые последующие 24 ч, пока уровень Na не достигнет 130 ммоль/л;

— измерять уровень Na после 6 и 12 ч ежедневно до его стабилизации.

3. Последующее лечение при сохраняющихся симптомах гипонатриемии после увеличения уровня Na крови на 5 ммоль/л в течение 1-го часа, независимо от времени развития:

— продолжать в/в введение 3% NaCl или его эквивалента с целью повышения еще на 1 ммоль/л в час уровня Na сыворотки крови;

— прекратить введение 3% NaCl или его эквивалента при регрессе симптомов, увеличении уровня Na на 10 ммоль/л в целом или достижении уровня Na 130 ммоль/л;

— исключить наличие других состояний, имеющих клиническую картину, схожую с гипонатриемией;

— проверять уровень Na каждые 4 ч при введении 3% NaCl или его эквивалента.

4. Пациентам с низким циркулирующим объемом рекомендуется:

— восстановить внеклеточный объем инфузией 0,9% NaCl или сбалансированного кристаллоидного солевого раствора в дозе 0,5—1,0 мл/кг/ч;

— лечить пациентов с нестабильной гемодинамикой в условиях отделений реанимации;

— в случае нестабильной гемодинамики польза от проводимой регидратации выше, чем риск излишне быстрого увеличения уровня Na.

5. Что делать, если гипонатриемия исправлена слишком быстро:

— снизить уровень Na при его повышении более чем на 10 ммоль/л за первые 24 ч или более чем на 8 ммоль/л за каждые последующие 24 ч при помощи в/в введения 10 мл на 1 кг массы тела 5% раствора глюкозы за 1 ч при строгом контроле диуреза и баланса жидкости;

— возможной опцией является введение в/в 2 мг десмопрессина с условием только однократного введения не чаще 1 раза в 8 ч.

### **Лечение хронической гипонатриемии у нейрохирургических больных**

Лечение различается в зависимости от патогенеза гипонатриемии.

#### *1. Лечение SIADH*

При тяжелой или умеренной гипонатриемии необходимо ограничить прием жидкости, использовать раствор мочевины в дозе 0,25—0,50 г/кг мочевины в день или комбинацию малых доз петлевых диуретиков с хлоридом натрия перорально.

При умеренной гипонатриемии не рекомендуются антагонисты вазопрессиновых рецепторов.

При тяжелой гипонатриемии рекомендуются антагонисты вазопрессиновых рецепторов.

Известно, что пациенты после нейрохирургических вмешательств требуют проведения инфузий, и, следовательно, ограничение жидкости часто бывает невозможно.

Демеклоциклин, в свое время хорошо зарекомендовавший себя в лечении SIADH, не имеет зарегистрированных показаний для лечения этого синдрома. Кроме того, он нефротоксичен и может привести к появлению фоточувствительной кожной сыпи.

Было показано, что мочевина эффективна в лечении SIADH. Недавнее неконтролируемое ретроспективное исследование результатов лечения мочевиной у пациентов с SIADH при САК показало, что терапия мочевиной привела к нормализации уровня Na, при ее низкой стоимости и отсутствии выраженных побочных эффектов [57]. Тем не менее на фоне лечения мочевиной уровень Na плазмы нормализовался в среднем через 3 дня лечения. Учитывая, что средняя продолжительность гипонатриемии при САК 3 дня, остается неясным, является ли эта нормализация подлинным эффектом лечения мочевиной. Мочевина имеет зарегистрированные показания, однако помимо некоторых европейских центров, например в Бельгии, опыт использования мочевины у нейрохирургических больных ограничен.

Таблетки натрия, флудрокортизон и петлевые диуретики используются для лечения SIADH, но нет физиологического обоснования для их использования [58].

В настоящее время для лечения SIADH создан новый класс препаратов антагонистов рецептора ва-

зопрессина (ваптаны), которые, связываясь с V2-рецепторами, опосредуют ответ, предотвращая связывание вазопрессина, и таким образом вызывают акварез (селективный диурез воды) без изменения экскреции Na и калия. Исследование, в котором используются ваптаны для лечения SIADH после ЧМТ, выявило, что они быстро и безопасно нормализуют Na плазмы без каких-либо серьезных побочных эффектов [59]. Однако в настоящее время нет сравнительных исследований по изучению эффективности ваптанов и традиционных методов лечения SIADH у нейрохирургических больных.

### 2. Лечение CSW

Специфической терапией для CSW является лечение раствором 0,9% NaCl для внутривенного введения.

### 3. Лечение гипонатриемии при надпочечниковой недостаточности

При клинических симптомах надпочечниковой недостаточности (артериальная гипотензия и/или гипогликемия) и/или снижении утреннего уровня кортизола крови до уровня менее 10,8 мкг/л (300 нмоль/л) рекомендуется парентеральная глюкокортикоидная терапия, которая приводит к быстрой нормализации уровня Na у пациентов с АКТГ-дефицитом [21, 22].

## ЛИТЕРАТУРА

- Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM*. 2006 Dec;99(12):877-880. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcl120>.
- Huda MS, Boyd A, Skagen K, Wile D, van Heyningen C, Watson I, Wong S, Gill G. Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J*. 2006 Mar;82(965):216-219. doi: 10.1136/pmj.2005.036947.
- Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1986 Feb;146(2):333-336. doi: 10.1001/archinte.1986.00360140159023.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013 Oct;126(10 Suppl 1):1-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
- Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E. European Hyponatremia Network. The treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Med Clin (Barc)*. 2013 Dec;141(11):507.e1-507.e10. doi: 10.1016/j.medcli.2013.09.002.
- Chantzichristos D, Drougge H, Dahm P, Edén Engström B, Ekman B, Höybye C, Manhem P, Olsson T, Rask E, Öhlin B, Johansson G. Vårdprogram för hyponatremi. Gothenburg, Sweden: Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård & Svenska Endokrinolog Föreningen; 2012.
- Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I. Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jul;30(7):1201-1207. doi: 10.1185/03007995.2014.920314.
- Marco Avila. The Clinical Practice Guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia: a response from Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jul;171(1):L1-L3. doi: 10.1530/EJE-14-0392.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Hyponatraemia Guideline Development Group. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 25;170(3):G1-G47. doi: 10.1530/EJE-13-1020.
- Тепав П.Ф. Гипернатриемия у детей. Фокус на неврологические осложнения. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8:4:69-76.
- Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Козловская Н.Л., Сыркин А.Л. Гипонатриемия при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2014;54(6):63-66.
- Багдасарян А.Р., Саркисов С.Э. Гипонатриемия — гипергидратация во время гистероскопии. *Акушерство и гинекология*. 2014;4:46-50.
- Журавков Ю.Л., Королева А.А. Гипонатриемия при острой церебральной недостаточности. *Военная медицина*. 2014;4(33):5-6.
- Савин И.А., Горячев А.С. *Водно-электролитные нарушения в нейропедиатрии*. М: НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. 2015.
- Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Расстройства баланса натрия и его коррекция у детей с тяжелой сочетанной травмой. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014;4:2:64-71.
- Мазеркина Н.А., Коновалов А.Н., Горельшев С.К., Семенова Ж.Б., Краснова Т.С., Тенедиева В.Д. Эндокринные нарушения при краниофарингиомах у детей: зависимость от локализации опухоли. *Вопросы нейрохирургии*. 2008;1:23-29.
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*. 2009 Apr;85(1002):171-175. doi: 10.1136/pgmj.2008.072819.
- Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: Incidence, mechanism, and

## Заключение

Гипонатриемия ассоциируется с повышенной частотой осложнений и смертностью у нейрохирургических больных. Наиболее часто это пациенты с нейротравмой, САК и опухолями ХСО. Наиболее распространенными причинами гипонатриемии у этой когорты больных являются синдром неадекватной секреции АДГ и острая надпочечниковая недостаточность, реже — церебральный сольтеряющий синдром. Хотя гипонатриемия при SIADH может сопровождаться легкими симптомами, только ограничение приема жидкости в большинстве случаев неэффективно. В настоящее время на рынке появился новый класс медикаментозных препаратов — ваптаны, которые достаточно эффективны у больных с SIADH, однако эти препараты в России в настоящее время не зарегистрированы. Методом выбора при лечении острой гипонатриемии остается незамедлительное введение гипертонического раствора. Диагностика и лечение гипонатриемии представляют значительные сложности и должны проводиться в специализированных центрах квалифицированными специалистами.

Необходимо проведение научных исследований для дальнейшего исследования патогенеза гипонатриемии, уточнение алгоритма диагностики и лечения при различной нейрохирургической патологии.

## Конфликт интересов отсутствует.

- response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol.* 2007;68:387-393.  
doi: 10.1016/j.surneu.2006.11.052.
19. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A, Thompson CJ. Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1423-1433.  
doi:10.1210/jc.2011-3201.
  20. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L. Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary.* 2009;12(4):347-351.  
doi: 10.1007/s11102-009-0188-9.
  21. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, Sherlock M, Thompson CJ. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):291-298.  
doi: 10.1210/jc.2013-3032.
  22. Hannon M, Thompson C. Neurosurgical Hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):291-298.  
doi: 10.1210/jc.2013-3032.
  23. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med.* 1987 Nov;107(5):656-664.  
doi: 10.7326/0003-4819-107-5-656.
  24. Gill GI, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia — a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Aug;65(2):246-249.  
doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02583.x.
  25. Arief A.I. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med.* 1986 Jun 12;314(24):1529-1535.  
doi: 10.1056/NEJM198606123142401.
  26. Nzerue CMI., Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc.* 2003 May;95(5):335-343.
  27. Verbalis JGI, Drutarosky MD, Ertel RJ, Vollmer RR. Adaptive responses to sustained volume expansion in hyponatraemic rats. *J Endocrinol.* 1989 Jul;122(1):421-431.  
doi.org/10.1677/joe.0.1220421.
  28. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med.* 2006 Jul;119.  
doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.003.
  29. Sterns RHI, Thomas DJ, Herndon RM. Kidney Int. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney International.* 1989;35:69-75.  
doi: 10.1038/ki.1989.9.
  30. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol.* 2008;108(3):46-59.  
doi: 10.1159/000119709.
  31. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000 May 25;342(21):1581-1589.  
doi: 10.1056/NEJM200005253422107.
  32. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM.* 2005 Jul;98(7):529-540.  
http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hci081.
  33. Hertz L, Chen Y, Spatz M. Involvement of non-neuronal brain cells in AVP-mediated regulation of water space at the cellular, organ, and whole-body level. *J Neurosci Res.* 2000;62:480-490.  
doi: 10.1002/1097-4547(20001115).
  34. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989;321:492-496.  
doi: 10.1056/NEJM198908243210802.
  35. Peters JP, Welt LG, Sims EAH, Orloff J, Needham J. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Phys.* 1950;63:57-64.  
doi: 10.1056/NEJM198908243210802.
  36. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg.* 1981;55:938-941.  
http://dx.doi.org/10.3171/jns.1981.55.6.0938.
  37. Citerio G, Gaini SM, Tomei G, Stocchetti N. Management of 350 aneurysmal subarachnoid hemorrhages in 22 Italian neurosurgical centers. *Intensive Care Med.* 2007;33:1580-1586.  
http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0700-5.
  38. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):5987-5992.  
http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1058.
  39. Lohani S, Devkota UP. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: Etiology, incidence, and severity correlation. *World Neurosurg.* 2011;76:355-360.  
doi: 10.1016/j.wneu.2011.03.042.
  40. Diringier MI, Ladenson PW, Borel C, Hart GK, Kirsch JR, Hanley DF. Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. *Arch Neurol.* 1989 Aug;46(8):928-930.  
doi: 10.1001/archneur.1989.00520440124031.
  41. Atkin SL, Coady AM, White MC, Mathew B. Hyponatraemia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery. *Eur J Endocrinol.* 1996 Aug;135(2):245-247.  
http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1350245.
  42. Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R. Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child.* 2001 Sep;85(3):246-251.  
doi: 10.1136/adc.85.3.246.
  43. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O'Sullivan EP, O'Brien MM, Sherlock M, Rawluk D, O'Dwyer R, Tormey W, Thompson CJ. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3229-3237.  
doi: 10.1210/jc.2013-1555.
  44. Cole CD, Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. *Neurosurg Focus.* 2004 Apr 15;16(4).  
http://dx.doi.org/10.3171/foc.2004.16.4.10.
  45. Janneck M, Burkhardt T, Rotermund R, Sauer N, Flitsch J, Aberle J. Hyponatremia after trans-sphenoidal surgery. *Minerva Endocrinol.* 2014 Mar;39(1):27-31.
  46. Jahangiri A, Wagner J, Tran MT, Miller LM, Tom MW, Kunwar S, Blevins LJr, Aghi MK. Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1000 pituitary operations. *J Neurosurg.* 2013 Dec;119(6):1478-1483.  
doi: 10.3171/2013.7.
  47. Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, Honda O, Honmou O, Kato T, Wanibuchi M. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol.* 1996;46:500-507.  
doi: 10.1016/S0090-3019(96)00034-1.
  48. Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transpl.* 2000;15:262-268.  
http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.2.262.
  49. Maimaitili A, Maimaitili M, Rexidan A, Lu J, Ajimu K, Cheng X, Luo K, Sailike D, Liu Y, Kaheerman K, Tang C, Zhang T. Pituitary hormone level changes and hyponatremia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Exp Ther Med.* 2013 Jun;5(6):1657-1662.  
doi: 10.3892/etm.2013.1068.
  50. Kim EH, Oh MC, Kim SH. Angiographically documented cerebral vasospasm following transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Pituitary.* 2013 Jun;2(2):260-269.  
doi: 10.1007/s11102-012-0415-7.
  51. Nakagawa I, Hironaka Y, Nishimura F, Takeshima Y, Matsuda R, Yamada S, Motoyama Y, Park YS, Nakase H. Early inhibition of natriuresis suppresses symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):131-137.  
doi: 10.1159/000346586.
  52. Saramma P, Menon RG, Srivastava A, Sarma PS. Hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Implications and outcomes. *J Neurosci Rural Pract.* 2013 Jan;4(1):24-28.  
doi: 10.4103/0976-3147.105605.
  53. Klose M, Brennum J, Poulsen L, Kosteljanetz M, Wagner A, Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jul;73(1):95-101.  
doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03791.x.

54. Parenti G, Cecchi PC, Ragghianti B, Schwarz A, Ammannati F, Mennonna P, Di Rita A, Gallina P, Di Lorenzo N, Innocenti P, Forti G, Peri A. Evaluation of the anteriorpituitary function in the acute phase after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Endocrinol Invest.* 2011 May;34(5):361-365. doi: 10.3275/7242.
55. Mickel HS, Oliver CN, Starke-Reed PE. Protein oxidation and myelinolysis occur in brain following rapid correction of hyponatremia. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;172:92-97. doi: 10.1016/S0006-291X(05)80177-9.
56. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13):1023-1029. doi: 10.1212/01.
57. Pierrakos C, Taccone FS, Decaux G, Vincent JL, Brimiouille S. Urea for treatment of acute SIADH in patients with subarachnoid hemorrhage: A single-center experience. *Ann Intensive Care.* 2012 May 30;2(1):13. doi: 10.1186/2110-5820-2-13.
58. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: Current and future management options. *Eur J Endocrinol.* 2010 Jun;162:Suppl 1:13-18. doi: 10.1530/EJE-09-1057.
59. Jeon SB, Choi HA, Lesch C, Kim MC, Badjatia N, Claassen J, Mayer SA, Lee K. Use of oral vasopressin V2 receptor antagonist for hyponatremia in acute brain injury. *Eur Neurol.* 2013;70(3-4):142-148. doi: 10.1159/000350844.

## Комментарий

Гипонатриемия — это нередкое нарушение водно-электролитного баланса с широким спектром клинических проявлений, вплоть до тяжелого состояния и гибели больного, обусловленных отеком мозга. Она встречается у пациентов с различными заболеваниями, в том числе и с поражениями головного мозга.

Проведен масштабный ретроспективный анализ 39 479 историй болезней всех пациентов, оперированных в НИИ нейрохирургии в течение последних 7 лет. Среди них выявлено 785 случаев с требующей лечения гипонатриемией. Определены основные виды нейрохирургической патологии, при которых наиболее часто встречается гипонатриемия у детей и взрослых.

Таким образом, авторами публикации проведена большая работа, в ходе которой определены особо проблемные виды нейрохирургической патологии, при которых есть наибольший риск развития гипонатриемии. Это задает посыл к дальнейшему изучению этой темы, выяв-

лению причин, приводящих к этому осложнению, определению принципов патогенетического лечения.

В статье очень уместно приводятся данные последних европейского и американского консенсусов по гипонатриемии, ее диагностике и лечению.

Крайне важным для клиницистов представляется приведенный в статье пошаговый алгоритм первой неотложной помощи пациентам в случаях острой гипонатриемии, который основан на анализе большого количества различных публикаций и подтвержден собственным опытом.

Следует согласиться с общепринятым мнением, что разработка проблемы гипонатриемии еще далека от своего разрешения. Дальнейшее ее изучение в нейрохирургии должно быть направлено на уточнение механизмов развития гипонатриемии у нейрохирургических пациентов и методов ранней профилактики и лечения.

Считаю, что публикация такой статьи очень актуальна и имеет большое научно-практическое значение.

*В.С. Пронин (Москва)*

## Комментарий

Нарушения водно-электролитного равновесия при заболеваниях и травмах головного мозга представляют собой серьезные осложнения, имеющие прямую корреляционную зависимость с исходом и качеством жизни. В данной публикации представлен обзор эпидемиологии, диагностики и лечения клинических ситуаций, обусловленных развитием гипонатриемии при различной нейрохирургической патологии, включая собственное авторское эпидемиологическое наблюдение пациентов, оперированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Выборка, проанализированная авторами исследования в когорте пациентов взрослого и детского возраста, весьма значительная. Показаны основные нозологические формы, при которых развивалась гипонатриемия, доказано, что присоединение в раннем послеоперационном периоде клинически значимого снижения плазменного уровня натрия является независимым фактором повышения летальности.

Приведена современная классификация основных синдромов водно-электролитного дисбаланса, а также предоставлены информация по дифференциальной диагностике и рекомендации патогенетически обоснованных направлений лечения. Авторы использовали современные публикации, а также последние версии мультидисциплинарных рекомендаций. Это делает представленный материал широкоинформативным и убедительным.

Безусловно, что работа была бы еще более ценной, если бы собственный массив данных был исследован на предмет частоты отдельных клинических и лабораторных показателей при выявлении гипонатриемии, а также дана оценка эффективности отдельных методов интенсивной терапии при коррекции данного осложнения.

Работа содержит полезные практические рекомендации и будет полезна для специалистов в области нейрохирургии, анестезиологии-реаниматологии и эндокринологии.

*А.В. Щеголев (Санкт-Петербург)*