

Гіпонатріємичні синдроми в неврології та нейрохірургії

М.Є.Поліщук, А.А.Обливач, О.М.Гончарук

Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, клініка невідкладної нейрохірургії
(керівник — чл.-кор. АМН України, професор М.Є.Поліщук)
Київ, Україна

В огляді відображені сучасні дані щодо патогенезу та відмінностей терапії гіпоосмотичної гіпонатріємії при двох різних синдромах — синдромі електролітного виснаження та синдромі невідповідної секреції антидіуретичного гормону, які пов'язані із церебральними хворобами та нейрохірургічними втручаннями.

Ключові слова: гіпонатріємія, гіпонатріємична енцефалопатія, церебральний синдром електролітного виснаження, синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону.

Вступ

Порушення електролітного балансу має надзвичайно важливе значення для неврологічної та нейрохірургічної клініки. Електролітні розлади можуть виникати при багатьох захворюваннях центральної нервової системи, серед яких частіше гострі інсульти (особливо стовбурової локалізації), базальні пухлини мозку, запальні процеси та ін. Своєчасна та адекватна корекція згаданих розладів є складним та вкрай необхідним завданням у клінічній практиці.

Гіпонатріємія патологічний стан, при якому рівень концентрації іонів Na^+ у позаклітинному просторі менше 134 ммоль/л. Справжня гіпонатріємія в більшості випадків відображає перевагу об'єму над вмістом іонів натрію, що формує гіпотонічний стан сироватки крові (менше 280 мосмоль/кг H_2O) [1, 13]. Гіперосмотичний тип гіпонатріємії з рівнем осмоляльності сироватки крові, що перевищує 295 мосмоль/кг H_2O , характерний для гіперглікемії та випадків використання манітолу, сорбітолу, при яких відбувається перерозподіл води до позаклітинного простору [11, 14, 21, 24, 31, 33, 40]. Нормоосмотична псевдогіпонатріємія зустрічається при збільшенні в крові вмісту ліпідів або білків [34, 35, 42]. Зазначені два останні типи гіпонатріємії корекції не потребують.

Гіпоосмотична гіпонатріємія виявляється у кожного п'ятого пацієнта стаціонару, найбільш часто ускладнюючи внутрішньочерепні форми патології [11, 13, 25] та нейрохірургічні втручання [17, 34, 37, 40]. Зазначена особливість пов'язана з тим, що стовбурові структури головного мозку разом з нирками відносяться до ос-

новних елементів функціональної системи нейроендокринної регуляції водно-електролітного балансу та ефективного артеріального об'єму кровообігу [8]. У США серед пацієнтів стаціонару щорічно виявляється біля 1 млн випадків гіпонатріємії, з яких чверть складають пацієнти реанімаційних відділень [2]. Для лікування таких пацієнтів додатково витрачається до 3,6 млрд доларів, з яких біля 70% на подовжену гіпонатріємією та тривалість стаціонарного лікування. Серед стаціонарів Європи частота гіпонатріємії залишається невідомою.

Гіпонатріємія значно поглиблює основний патологічний процес, погіршує перебіг післяопераційного періоду, зменшує ефективність реанімаційних заходів, подовжує тривалість стаціонарного лікування та при запізнілій або нераціональній її корекції збільшує рівень летальності до 30-42% [14, 37]. У нейрохірургічних пацієнтів гіпонатріємія подовжує тривалість стаціонарного лікування в середньому на 7 діб [40].

Глибина неврологічних розладів при гіпонатріємії визначається в більшій мірі швидкістю її розвитку, ніж ступенем зменшення іонів Na^+ в крові [1, 44]. Хронічна гіпонатріємія, що формується протягом декількох діб-тижнів, часто стає загрозливою навіть при асимптомному перебігу [16]. Гіпоосмотична гіпонатріємія спричиняє внутрішньоклітинну гідратацію та гіпонатріємичну енцефалопатію [23], що проявляється трьома типами ознак: 1) початковими (головний біль, неспокійний стан, загальна та м'язова слабкість, анорексія, нудота); 2) сформованими (розлади чутливості, пригні-

чення сухожилкових рефлексів, порушення сну, апатія, летаргія, когнітивні розлади, дивовижність поведінки, галюцинації, некардіогенний набряк легень, дихальна недостатність, нетримання виділень організму); 3) ознаками, які відображають глибокі мозкові ураження (тонічні/клонічні судоми, епілептичний статус, періодичне дихання за типом Чейн-Стокса, апное, гіпотермія, розширення зіниць, ознаки декортикації та коматозний стан) [27]. Особливої уваги вимагають нейрохірургічні пацієнти, у яких ознаки гіпонатріємії можуть бути або яскравими, наприклад при інсультах, або незначними, що вимагає уваги до рівня Na^+ в крові незалежно від виразності клінічних ознак гіпонатріємії.

Розвитку гіпонатріємічної енцефалопатії сприяє недостатність швидкої адаптації до гіпоосмотичного стану позаклітинного простору, яка активується вже протягом перших 3 годин та характеризується видаленням з клітин нейронів і нейронів іонів K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^- [11, 16]. В умовах хронічної гіпонатріємії повільна адаптація клітин головного мозку до гіпоосмотичного стану активується лише на 3-7 добу. Вона здійснюється видаленням з нейронів органічних осмолітів фосфокреатину, міоінозиту, глютаміну, глютамінової кислоти, гліцину, креатину, таурину, глютамату. Наслідком цієї адаптації може бути асимптомний перебіг хронічної гіпонатріємії навіть при значному зменшенні рівня Na^+ в крові [46]. Сповільнене та недостатнє повернення виштовхнутих осмолітів до клітин мозку при швидкій корекції гіпонатріємії, особливо хронічної, стає чинником часто незворотного мозкового ураження осмотичного мієлінолізу понтинних та екстрапонтинних структур головного мозку [47].

Ще в 1950 р. у трьох тяжких неврологічних хворих на енцефаліт, внутрішньочерепний крововилив та бульбарний поліомієліт уперше виявлено гіпонатріємічний стан з нирковими втратами іонів Na^+ і Cl^- , поліурією та клінічними проявами об'ємного виснаження [33]. У 1954 р. цей симптомокомплекс отримав назву «синдром церебрального виснаження солей» (Cerebral Salt Wasting Syndrome, CSWS) [7]. Пізніше, у 1957 р., при бронхогенній карциномі виявили інший тип гіпоосмотичної гіпонатріємії, який характеризувався нормоволемічним станом, гіперстенуричною олігурією та незначною нирковою втратою іонів натрію [39]. Він нагадував наслідки екзогенного введення антидіуретичного гормону (АДГ) у добровольців [22] та отримав назву «синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону»

(Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH). Із цього часу SIADH почали вважати основним механізмом виникнення гіпонатріємії при внутрішньочерепних процесах та оригінальна концепція CSW-синдрому зникла з літератури майже на 20 років. Разом із тим при гострих процесах головного мозку та особливо у нейрохірургічних пацієнтів продовжував виявлятися гіповолемічний тип гіпонатріємії як наслідок натрійурезу і від'ємного натрієвого балансу, що не вписувалось у концепцію SIADH [28]. Зростаюча кількість подібних спостережень повернула увагу до забутого CSW-синдрому, який при патологічних процесах головного мозку став вважатись одним із механізмів розвитку гіпонатріємії [4, 31].

Церебральний синдром електролітного виснаження (CSWS)

Церебральний синдром електролітного виснаження найбільш часто ускладнює гострі та хронічні мозкові патологічні процеси, особливо менінгіти та менінгоенцефаліти, мозкові пухлини, черепно-мозкову травму, нейрохірургічні втручання, субарахноїдальні крововиливи [5, 25, 40].

Ознаки CSW-синдрому:

1. натрійурез з рівнем концентрації іонів Na^+ у сечі більше 30 ммоль/л;
2. негативний натрієвий баланс;
3. гіповолемія з її клінічними ознаками;
4. можлива загальна дегідратація з анорексією, нудотою, зменшенням маси тіла, сухістю слизової оболонки ротової порожнини і гемоконцентрацією;
5. гіпоурікемія, яка не щезає після корекції гіпонатріємії;
6. переважно нормальний діурез з гіперстенуричною сечею [11, 15, 32].

Механізми натрійурезу та акварезу при CSW-синдромі ще не повністю з'ясовані, проте до основних та взаємно пов'язаних їх ланок віднесені: збільшення в крові вмісту натрійуретичних пептидів (НУП), зменшення впливу симпатичної нервової системи на функції нирок та пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [5, 11, 31, 32] (рис. 1).

Збільшення в крові вмісту НУП — постійна ознака різноманітних форм патології головного мозку [25]. Секреція передсердного і мозкового НУП міокардом передсердь і шлуночків активується збільшеним кінцево-діастолічним об'ємом, у мозкових структурах їх синтез активується внутрішньочерепною гіпертензією [45]. Система НУП, як протипага симпатичним

впливам на органи і тканини та регулятор ниркових процесів, водно-електролітного і кардіоваскулярного гомеостазу, а також продукції ліквору та вмісту іонів Na^+ і води в тканині головного мозку, в умовах патології виявляється важливим запобіжником вазоспазму та набряку мозкової тканини [5, 11, 15, 44]. До ефектів НУП, задіяних у механізмах натрійурезу та акварезу в умовах CSW-синдрому, належать: блокада аферентних імпульсів на рівні ретикулярної формації стовбурових структур та зниження загального тону симпатичної нервової системи та її впливу на нирки; пригнічення РААС; збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ); пригнічення каналцевої реабсорбції іонів Na^+ , Cl^- і води. При цьому взаємодія НУП, симпатичної нервової системи та РААС відбувається на центральному та нирковому рівнях [11, 20, 21, 31].

Регуляцію ниркових процесів забезпечує лише симпатична нервова система. Її постгангліонарні нейрони надходять до трьох ниркових ефекторів: гранулярних юкстагломерулярних клітин (ЮГК); гладеньких м'язів артерій клубочка; проксимального і дистального каналця, висхідного коліна петлі Генле та збиральних трубочок. У фізіологічних умовах збільшення симпатичного тону через активацію РААС зменшує нирковий кровообіг, ШКФ та збільшує каналцеву реабсорбцію, чим ініціює механізми антидіурезу. При ураженні головного мозку з розвитком CSW-синдрому активація механізмів натрійурезу та акварезу обумовлена симпатичною денервацією нирок, що викликана центральними ефектами НУП та блокадою на рівні ретикулярної формації аферентних барорецепторних і сомато-сенсорних потоків інформації [19]. Симпатична ниркова блокада та пригнічення РААС пов'язані між собою позитивними зв'язками з утворенням вадового кола [20, 21]. При симпатичній денервації нирок через дилатацію *vas afferens* клубочків збільшується ШКФ та об'ємний потік фільтрату в проксимальному каналці, що зменшує реабсорбцію в ньому іонів Na^+ , уратів і води. Якщо в умовах норми через проксимальний канал з клубочкового фільтрату до крові повертається біля 70% Na^+ та води, то пригнічення проксимальної реабсорбції стає при CSW-синдромі суттєвою причиною натрійурезу, акварезу та гіповолемічного стану. Симпатична ниркова блокада також зменшує кількість Na^+ - K^+ - 2Cl^- -котранспортерів у каналцях, висхідному коліні петлі Генле та збиральних трубочках, що активує натрійурез та акварез незалежно від змін ШКФ [10].

Під впливом симпатичної нервової системи також знаходяться сенсорні елементи ЮГК — клітини *macula densa*, які забезпечують постійний моніторинг рівня концентрації іонів Na^+ та Cl^- у початковому відділі дистального каналця та в залежності від нього змінюють ШКФ. При збільшенні концентрації зазначених іонів, що свідчить про зростання ШКФ та зменшення каналцевої реабсорбції, активується секреція реніну з перетворенням до ангіотензину II, який через підвищення тону *vas afferens* зменшує ШКФ, і навпаки, при зменшенні концентрації іонів Na^+ та Cl^- у зоні *macula densa*, що є ознакою зменшення ШКФ, секреція реніну пригнічується, та, як наслідок цього, ШКФ зростає. Описаний механізм відомий як від'ємний тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок (ТГЗЗ). При CSW-синдромі збільшення концентрації іонів Na^+ та Cl^- у каналцевій рідині зони *macula densa*, яке є наслідком збільшення ШКФ та пригнічення каналцевої реабсорбції [4], мало б завершитись активацією РААС. Проте в умовах симпатичної денервації нирок активація РААС не відбувається та від'ємний ТГЗЗ перетворюється в позитивний (вадове коло), тобто ШКФ не зменшується, каналцева реабсорбція іонів і води не зростає, натрійурез та акварез посилюються [35] (рис. 1). Крім того внаслідок симпатичної ниркової денервації та недостатності ангіотензину II зменшується чутливість клітин *macula densa* і пригнічується Na^+/H^+ механізм реабсорбції іонів Na^+ у дистальному каналці [5, 35]. При цьому також пригнічується експресія генного локусу 20p13, що відповідає за синтетичний процес V2-рецепторів АДГ збиральних трубочок, що зменшує ефект гормону [48].

В умовах прямих уражень головного мозку механізми патогенезу CSW-синдрому також тісно пов'язані зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин (TNF- α) та інтерлейкінів — IL-1, IL-6, IL-10 [8]. Цитокіни зменшують чутливість збиральних трубочок до альдостерону, активують синтез вазодилаторів — монооксиду азоту (NO) та простагландинів PgE_2 , під впливом яких зростає ШКФ, сповільнюється проксимальна реабсорбція іонів Na^+ та зменшується кількість аквапоринових каналців збиральних трубочок [12]. При CSW-синдромі гіповолемічний стан — активатор секреції АДГ, гіпонатріємічний та гіпоосмотичний стан — її інгібітор. Збільшення рівня АДГ в крові поглиблює гіпонатріємічний, гіпоосмотичний стан, але зменшує гіповолемію, тоді як зменшення його секреції дещо коректує гіпонатріємію, але поглиблює гіпо-

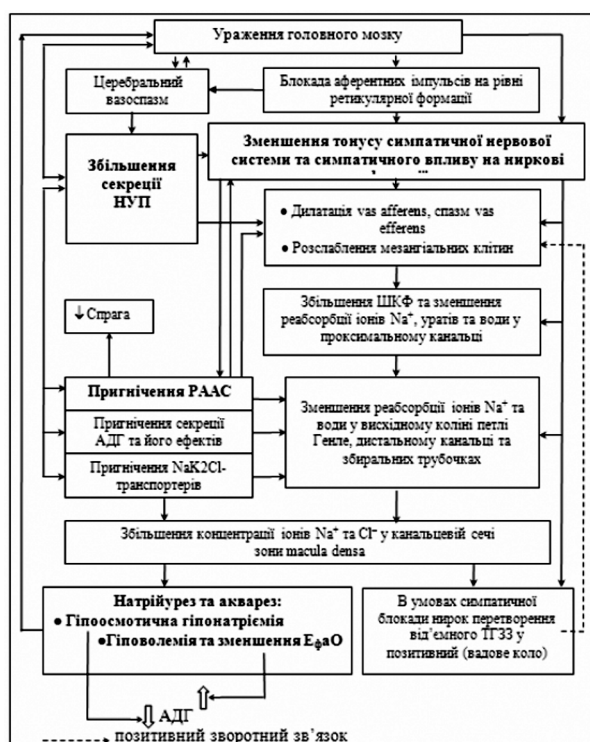


Рис. 1. Патогенез церебрального синдрому електролітного виснаження (CSWS).

Примітки: РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система; АДГ — антидіуретичний гормон; ЮГК — юкстагломерулярні клітини; ТГЗЗ — тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; $E_{фОК}$ — ефективний артеріальний об'єм.

волемічний стан, тобто зазначені взаємини не здатні сформувати при CSW-синдромі якісну захисно-приспосувальну реакцію [15, 44].

Синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)

SIADH — найбільш часта за походженням форма гіпоосмотичної гіпонатріємії серед пацієнтів стаціонару. Поняття «невідповідна секреція антидіуретичного гормону» означає, що вона активована при наявності її фізіологічних інгібіторів — гіпонатріємії, нормо/гіперволемії та гіпоосмотичного стану сироватки крові. Назва синдрому — «синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону» — стала загальноживаною, хоча з урахуванням того, що при окремих його типах вміст АДГ в крові не перевищує нормальну величину (5 пг/мл), замість SIADH була запропонована інша назва — «синдром невідповідного антидіурезу» (Syndrome of Inappropriate Antidiuresis, SIAD) [13].

Ознаки SIADH:

1. гіпоосмотична гіпонатріємія;
2. відсутність клінічних проявів гіповолемії;

3. натрійурез зі збільшенням рівня іонів Na^+ у сечі за межу 30 ммоль/л при умові споживання солі;

4. величина осмоляльності сечі перевищує 100 мосмоль/л;

5. гіпоурікемія (рівень сечової кислоти менше 0,24 ммоль/л) як ознака розширення позаклітинного об'єму та збільшеної разом з іонами Na^+ екскреції уратів [9, 27, 31, 49].

Після корекції гіпонатріємії вміст сечової кислоти в крові повертається до норми. Крім зазначених ознак обов'язковою умовою діагнозу SIADH є відсутність гіпокортизолізму, гіпотиреоїдизму, паренхіматозних уражень печінки і нирок, хронічної застійної серцевої недостатності та діуретичної терапії. Своєчасно не розпізнаний SIADH може бути загрозливим навіть в умовах хронічної, асимптомної гіпонатріємії [49], а тому з метою уточнення діагнозу SIADH використовується проба з водним навантаженням (20 мл/кг). При нормальних ділюційних процесах протягом 4 год. нирки екскретують не менше 80% споживаного об'єму, тоді як при SIADH — 30-40%. Проба застосовується лише при асимптомному перебігу гіпонатріємії та при рівні Na^+ в крові не менше 125 ммоль/л.

Гіпонатріємія при SIADH обумовлена розширенням об'єму позаклітинного простору внаслідок активації вивільнення АДГ або посилення його ефекту в збіральних трубочках (рис. 2). АДГ (L-аргінін вазопресин) — основний ефекторний елемент системи саморегуляції рівня тонічності рідин позаклітинного простору та його збереження в межах 280-295 мосмоль/кг H_2O . Синтез АДГ ядрами гіпоталамуса та його вивільнення з нейрогіпофіза активуються двома шляхами: прямим подразненням гіпоталамічних осморорецепторів рівнем тонічності сироватки крові, який на 1-2% перевищує їх установчу точку (set point); неосмотичними стимулами, що виникають при зменшенні на 8-10% об'єму циркулюючої крові та/або ефективного артеріального об'єму і реалізуються через барорецепторний механізм передсердь та великих судин [31]. Осмотичні стимули секреції АДГ більш чутливі, неосмотичні — сильніші та здатні активувати секрецію гормону навіть в умовах гіпоосмотичного стану та нормо-, гіперволемії, що характерно для умов патології. Взаємодія АДГ з V2-рецепторами збіральних трубочок через послідовну активацію аденилатциклази та протеїнкінази A збільшує кількість молекул аквапорину-2 водних каналів, що забезпечує пасивне переміщення води до гіперосмотичного ниркового інтерстицію [29]. Рецептори АДГ V1a-клітин гладеньких м'язів,

міометрію, пластинок та гепатоцитів задіяні в процесах вазоспазму, скорочення матки, агрегації пластинок, гліюкогенезу, глікогенолізу та білкового синтезу. Через V3-рецептори активується секреція АКТГ та стероїдів.

Відомі декілька варіантів механізму антидіурезу в умовах розвитку SIADH:

1. 35% — неосмотична та негіповолемічна активація секреції АДГ, при якому постійно збільшений вміст останнього в крові не залежить від рівня її осмоляльності. Цей варіант SIADH характерний для різноманітних структурних, метаболічних уражень головного мозку (енцефаліти, менінгіти, черепно-мозкова травма, гідроцефалія, цереброваскулярні процеси) і нейрохірургічних втручань [3, 4, 11].

2. 35% — перебудова осмостату зі зменшенням осмотичного порогу секреції вазопресину (Reset Osmostat). Характеризується стрімким вивільненням гормону при рівнях осмоляльності сироватки крові менше 280 мосмоль/кг H_2O [36]. У частини таких пацієнтів гіпонатріємічний стан може поєднуватись із повним пригніченням секреції АДГ. Варіант Reset Osmostat зустрічається у випадках SIADH, які ускладнюють перебіг енцефалітів та новоутворень в осіб похилого віку.

3. 20% — ектопічний синтез АДГ-подібних субстанцій при карциномах легень, товстої кишки, підміхурової залози, сечового міхура та матки, лейкоміях та лімфомах. У цих пацієнтів відхилення секреції АДГ також не залежать від рівня осмоляльності сироватки крові.

4. 10% — збільшення чутливості V2-рецепторів збиральних трубочок до АДГ під впливом трийодтироніну, окситоцину, теофіліну, гіпоглікемічних агентів, аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів [16, 36] або при X-зчеплених генних мутаціях V2-рецепторів [43]. У таких випадках рівень АДГ в плазмі крові виявляється низьким.

В умовах SIADH та гіпоосмотичного стану плазми крові більше половини затриманої нирками води накопичується в клітинах, що загрожує набряком головного мозку та легень. Біля 40% її розміщується в інтерстиції, та лише 7% залишається в судинному просторі [9, 31]. При затримці в організмі біля 4 л води внутрішньосудинний об'єм зростатиме лише на 300–350 мл. Накопиченню в організмі великих об'ємів води заважає збільшення об'єму клубочкової фільтрації, зменшення проксимальної реабсорбції натрію і води, вивільнення НУП і пригнічення РААС, які частково є реакцією на зростання позаклітинного об'єму



Рис. 2. Патогенез синдрому невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Примітки: АДГ — антидіуретичний гормон; НУП — натрійуретичні пептиди; РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

та справляють певний діуретичний ефект [6]. При SIADH ниркова екскреція натрію не порушена і визначається рівнем його споживання. Зазначені особливості пояснюють відсутність у пацієнтів системних набряків та клінічних ознак гіповолемічного стану. Через неспроможність нирок до утворення гіпостенуричної сечі рівень її осмоляльності, як правило, перевищує гіпоосмотичну величину сироватки крові. В умовах SIADH виявлено прямий кореляційний зв'язок між збільшенням секреції АДГ та зменшенням осмотичного порогу виникнення спраги, що може поглиблювати гіпонатріємію [41].

Диференціальна діагностика CSWS та SIADH

Обидва синдроми подібні тим, що часто ускладнюють патологічні процеси головного мозку та характеризуються однорідними змінами окремих лабораторних параметрів (табл. 1). З іншого боку, вони суттєво відрізняються за патогенезом, протилежними змінами об'єму позаклітинного простору (об'ємним виснаженням при CSWS та нормо-/гіповолемічним станом при SIADH) та різними принципами терапії [4, 5, 11, 27, 40, 49]. В окремих випадках синдроми змінюють один одного в часі або комбінуються з ознаками нецукрового діабету [44], хоча останній ускладнює лише переважно гіпофізарні втручання.

Принципи та методи раціональної терапії гіпонатріємічних синдромів

Таблиця 1

Порівняльні діагностичні ознаки CSWS та SIADH

Клінічні ознаки	Параметри норми	CSWS	SIADH
А. Однорідні зміни			
Na ⁺ плазми	135-145 ммоль/л	↓	↓↓
Осмоляльність сироватки крові	280-295 мосмоль/кг H ₂ O	↓↓	↓↓↓
Осмоляльність сечі	350-1000 мосмоль/кг H ₂ O	Гіперстенурична	Гіперстенурична
АДГ плазми	2,0-12,0 пг/мл	↑/Норма	↑↑
Натрієвий баланс	—	Від'ємний	Від'ємний
Na ⁺ сечі	20-60 ммоль/л	↑↑↑	↑*
Сечова кислота крові	2-7,4 мг/100 мл	↓	↓
Б. Неоднорідні зміни			
Об'ємний статус	—	Гіповолемія	Нормо-/гіперволемія
Діурез	1500 мл/добу	Поліурія	Олігурія/норма
Водний баланс	—	Від'ємний	Позитивний
НУП плазми	х**	↑↑	Норма/↑
Азот сечовини крові	2,9-7,1 ммоль/л	↑/Норма	↓
Креатинін крові	50-100 мкмоль/л	↑/Норма	Норма/↓

Примітки: АДГ — антидіуретичний гормон; НУП — натрійуретичні пептиди; * — при умові нормального споживання солі і води, зростає при збільшеному споживанні солі; ** — різні представники НУП мають різний вміст у крові.

Адекватність терапії гіпонатріємічних синдромів визначається чіткістю їх діагностики, аналізом основного патологічного процесу та відсутністю помилок, пов'язаних з необґрунтованою інфузією ізотонічного або гіпертонічного розчину натрію хлориду та продовженням під час корекції гіпонатріємії використання тіазидових сечогінних [18].

Корекція справжньої гіпоосмотичної гіпонатріємії — це одночасно і корекція гіпоосмотичного стану позаклітинного простору. Головна її мета — ліквідація неврологічних розладів, а не швидке та повне відновлення Na⁺ в крові.

Невідкладна корекція гіпонатріємічного стану здійснюється у випадках:

1. гострої гіпонатріємії, що виникла протягом 1 доби та характеризується тяжкими клінічними проявами (летаргія, розлади свідомості, чутливості, судоми, загроза апное, дихання Чейн-Стокса, кома);

2. у пацієнтів стаціонару при рівні Na⁺ в крові 120 ммоль/л і менше незалежно від виразності клінічних проявів гіпонатріємії [34].

Проблема полягає у тому, що, з одного боку, швидка корекція гострої гіпонатріємії необхідна для зменшення загрози набряку головного мозку, з іншого — може завершитись осмотичним мієлінолізом стовбурових структур головного мозку — ускладненням, яке часто стає більш загрозливим, ніж сама гіпонатріємія [16].

Ознаки мієлінолізу, що проявляються протягом перших 5-10 діб після корекції гіпонатріємії, характеризуються головним болем, му-

тизмом та дизартрією, дисфагією, атаксією, летаргією, офтальмопарезом, спастичним квадрипарезом, псевдобульбарним паралічем та іншими проявами локальних уражень мозку [16, 26]. Для попередження мієлінолізу збільшення іонів Na⁺ в крові в умовах корекції не повинно перевищувати 1-2 ммоль/л за год. протягом перших 10 год., 10-12 ммоль/л протягом 24 год. та 18 ммоль/л протягом 48 год. [49].

Суттєві відмінності патогенезу SIADH та CSW-синдрому обумовлюють різні принципи та методи їх корекції, нераціональне використання яких може створювати смертельну загрозу.

Терапія в умовах CSW-синдрому

Терапія зосереджена на корекції гіповолемічного стану і від'ємного натрієвого балансу, що забезпечується інфузією ізотонічного розчину натрію хлориду (ІР) об'ємом 10-20 мл/кг за год. до гемодинамічної стабільності пацієнта та з наступним зменшенням об'єму інфузії до 3 мл/кг за год. [38]. Поглиблення гіпонатріємії після інфузії 100 мл ІР вказує на хибність діагнозу CSWS та наявність іншого синдрому — SIADH [5]. У випадках тяжкої симптомної форми гіпонатріємії використовується інфузія 1,5% розчину натрію хлориду (50-100 мл/год.). При наявності у пацієнта розладів чутливості та прекоматозного стану, а також при відсутності ефекту після інфузій ІР або 1,5% розчину натрію хлориду необхідною вважається інфузія його 3% (гіпертонічного) розчину. Остання здійснюється через центральний венозний доступ зі швидкістю,

яка б не спричиняла осмотичного мієлінолізу [49]. В умовах резистентної форми гіпонатріємії гіпертонічна інфузія комбінується із синтетичним мінералокортикоїдом — флудрокортизоном [24]. При CSWS обмежене споживання води поглиблює гіповолемію, неврологічні розлади та збільшує ризик мозкової ішемії внаслідок вазоспазму, особливо при САК [32].

Корекція гіпонатріємії в умовах SIADH

Незначні клінічні прояви легкого та середнього ступеня гіпонатріємії, переважно її хронічної форми, успішно коректуються лише обмеженим споживанням води в об'ємі 10 мл/кг або об'ємом, який на 500 мл менше від добового діурезу. При більш глибокій гіпонатріємії обмежене споживання рідин поєднується з додатковим споживанням солі (до 10 г/добу). При SIADH з високим рівнем осмоляльності сечі (більше 500 мосмоль/кг H_2O) використання ізотонічного розчину натрію хлориду з метою корекції гіпонатріємії, на відміну від CSW-синдрому, гіпонатріємічний стан лише поглиблює [42]. Наприклад, у пацієнта з рівнем осмоляльності сечі 616 мосмоль/кг H_2O після інфузії 1 л IP, осмоляльність якого складає 308 мосмоль/кг H_2O , усі інфузовані осмолі (іони Na^+ та Cl^-) виділяться з 500 мл сечі: $[(308 \cdot 1000)/616] = 500$ мл. Друга половина води IP, яка залишається в організмі, спричинятиме ефект ділюції та поглиблення гіпонатріємії.

При SIADH з рівнем Na^+ в крові менше 120 ммоль/л та загрози набряку мозку, яка проявляється розладами свідомості, прекоматозним станом, збільшенням внутрішньочерепного тиску, показана негайна та чітко контрольована за швидкістю інфузія гіпертонічного (3%) розчину хлориду натрію (осмоляльність 1026 мосмоль/кг H_2O) [1, 49]. Швидкість цієї інфузії (осмотерапії), яка повинна забезпечити зростання Na^+ в крові більше 1-2 ммоль/л за год. та не більше 10-12 ммоль/л протягом доби, розраховується наступним чином:

1. За формулою Adrogue-Madias [1] визначається міра збільшення концентрації іонів натрію в сироватці крові (ΔNa^+ сироватки) після

інфузії 1 л гіпертонічного розчину протягом 12 год.: ΔNa^+ сироватки = $(Na^+$ розчину — Na^+ пацієнта) / (загальний об'єм води + 1).

Приклад: при масі хворого 60 кг, загальному об'ємі води 36 л ($60 \cdot 0,6$) та величині Na^+ в крові 107 ммоль/л інфузія 1 л 3% розчину натрію хлориду протягом 12 год. збільшить ΔNa^+ сироватки на 10,9 ммоль/л: ΔNa^+ сироватки = $(513 - 107) / (36 + 1) = +10,9$ ммоль/л.

2. Для того, щоб ΔNa^+ сироватки збільшилася протягом 12 год. лише на 5 ммоль/л, як засіб попередження мієлінолізу необхідно інфузувати 459 мл зазначеного гіпертонічного розчину $(1000 \cdot 5) / (10,9)$ зі швидкістю 38 мл/год. $(459/12)$.

Таким чином, при корекції гіпонатріємії в умовах SIADH величина осмоляльності інфузійного розчину повинна перевищувати рівень осмоляльності сечі пацієнта, та ніколи гіпонатріємія не коректується протягом однієї доби повністю.

При переконливому діагнозі SIADH та частковій резистентності до осмотерапії остання поєднується з використанням діуретика висхідного коліна петлі Генле — фуросеміду (Lasix) [1, 5] та збільшеним споживанням солі. При рефрактерній гіпонатріємії також використовується інгібітор секреції АДГ — фенітоїн (Dilantin).

Стимуляцію осмотичного діурезу можуть забезпечити манітол або сечовина [9]. Остання відновлює тонічність медулярного шару нирок, сприяє екскреції води та затримці іонів натрію. При використанні сечовини для попередження гемолізу призначається інфузія ізосмотичної 30% декстрози в кількості 1,0-1,5 г/кг зі швидкістю не більше 4 мл/хв.

При SIADH з рівнем осмоляльності сечі, що перевищує 600 мосмоль/кг H_2O , поряд з обмеженим споживанням води успішно використовуються антагоністи V_2 -рецепторів збиральних трубочок — ваптани, які активують аквапори без втрат електролітів [30, 38]. До цієї групи аквапорицидів відносяться переважно селективні антагоністи V_2 -рецепторів (Tolvaptan, Lixivaptan, Satavaptan, Mozavaptan), що вживаються per os. Неселективний антагоніст V_2 -, V_{1a} -, V_{1b} -рецепторів Conivaptan (Vaprisol) використовується внутрішньовенно [16].

Література

1. Adrogue H.J., Madias N.E. Hyponatremia: Review // New Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1581-1589.
2. Boscoe A., Paramore C., Verbalis G.G. Cost of illness of hyponatremia in United States // Cost Effectiveness and Resource Allocation. — 2006. — Vol. 4. — №10. — P. 4-10.
3. Burton C., Nemergut E., Laws E.R., Sheehan J.P. (eds): Pituitary Surgery. A Modern Approach. Front Horm Res. Anesthetic and critical care management of patients undergoing pituitary surgery. In: Basel, Karger. — 2006. — Vol. 34. — P. 236-255.
4. Cardoso A.P., Dragosavac D., Araujo S. et al. Syndromes related to sodium and arginine vasopressin alterations in post-operative neurosurgery // Arq. Neuropsiquiatr. — 2007. — Vol. 65 (3B). — P. 745-751.

5. Cerda-Esteve M., Cuadrado-Godia E., Chillaron J.J. et al. Cerebral salt wasting syndrome: review // *Eur. J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 19. — P. 249-254.
6. Cogan E., Dibiewe M.F., Pepersack T. et al. Natriuresis and strial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis // *Amer. J. Med.* — 1988. — Vol. 84. — P. 409-418.
7. Cort J.H. Cerebral salt wasting // *Lancet.* — 1954. — Vol. 266. — P.752-754.
8. Davenport A. The brain and kidney — organ cross talk and interactions // *Blood Purif.* — 2008. — Vol. 26. — P. 526-536.
9. Decaux G., W.Musch. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — №3. — P. 1175-1184.
10. Di Bona. G.F. Dynamic analysis of patterns of renal sympathetic nerve activity: implications for renal function // *Exp. Physiol.* — 2005. — Vol. 90. — №2. — P. 159-161.
11. Dong Ki Kim, Kwon Wook Joo. Hyponatremia in patients with neurological disorders // *Electrolytes Blood Press.* — 2009. — №7. — P. 51-57.
12. Eisenhut M. Changes in ion transport in inflammatory diseases // *Journal of Inflammation.* — 2006. — №3. — P. 5.
13. Ellison D.H., Tomas B. M. The syndrome of inappropriate antidiuresis // *New Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2064-2072.
14. Gill G.V., Huda M., Boyd A. et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia — a hospital-based study// *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2006. — Vol. 65. — P. 246-249.
15. Harrigan M.R. Cerebral salt wasting syndrome // *Crit. Care Clin.* — 2001. — Vol. 17. — P. 125-138.
16. Hoorn E.J., van der Lubbe N., Zietse R. SIADH and hyponatraemia: why does it matter? // *NDT Plus.* — 2009. — Suppl.3. — P. 5-11.
17. Hoorn E.J., Zietse R. Water balance disorders after neurosurgery: the triphasic response revisited // *NDT Plus.* — 2010. — Vol. 3. — №1. — P. 42-44.
18. Huda M.S., Boyd A., Skagen K. et al. Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting // *Postgraduate medical journal.* — 2006. — Vol. 82. — P. 216-219.
19. Johns E.J. Angiotensin II in the brain and the autonomic control of the kidney // *Experim. Physiol.* — 2005. — Vol. 90. — P. 163-168.
20. Johnston C. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the Renin-Angiotensin system in the control of renal function // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 1083-1088.
21. Jong Un Lee, Kwangiy Yoo, Yoon Wha Oh et al. Sympathetic regulation of Aquaporin Water Channels in rat kidney // *Korean J. Physiol. Pharm.* — 2003. — №6. — P. 181-185.
22. Leaf A., Bartter F.C., Santos R.F., Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention // *J. Clin. Invest.* — 1953. — Vol. 32. — P. 878-886.
23. Lee C.T., Guo H.R., Chen J.B. Hyponatremia in the emergency department // *Am. J. Emerg. Med.* — 2000. — Vol. 18. — P. 264-268.
24. Lee P., Jones G. R., Center J. R. Successful treatment of adult cerebral salt wasting with fludrocortisone // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168. — №3. — P. 325-326.
25. Lu D.C., Binder D.K., Chen B et al. Cerebral salt wasting and elevated brain natriuretic peptide levels after traumatic brain injury: 2 cases report // *Surg. Neurol.* — 2008. — Vol. 69. — P. 226-229.
26. Ming-Tsung Hsu. Extrapontine myelinolysis: a case report // *J. Emerg. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 19. — №4. — P. 172-177.
27. Nathan B.R. Cerebral correlates of hyponatremia // *Neurocrit. Care.* — 2007. — Vol. 6. — №1. — P. 72-78.
28. Nelson P.B., Seif S.M., Maroon J.C., Robinson G.A. Hyponatraemia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) // *Journ. Neurosurg.* — 1981. — Vol. 55. — P. 938-941.
29. Nielsen S., Frokiaer J., Marples D. et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine // *Physiol. Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 205-244.
30. Oh M.S. Management of hyponatremia and clinical use of vasopressin antagonists // *Am. J. Med. Sci.* — 2007. — Vol. 333. — P. 101-105.
31. Pamler B.F. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15. — P. 262-268.
32. Palmer B.F. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 14. — P. 182-187.
33. Peters J., Welt L., Sims E. et al. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease // *Trans Assoc. Amer. Physicians.* — Vol. 63. — P. 57-64.
34. Rachman M., Friedman W. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development // *Neurosurgery.* — 2009. — Vol. 65. — №5. — P. 925-936.
35. Ren Y., Garvin J.L., Liu R., Carretero O.A. Possible mechanism of afferent arteriole (Ef-Art) tubulomedullary feedback // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 71. — №9. — P. 861-866.
36. Robertson G.L. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119 (Suppl. 1). — P. 36-42.
37. Sata A., Hizuka M., Kawamata T. et al. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for hypothalamo-pituitary tumors // *Neuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 83. — P. 117-122.

38. Schrier R.W., Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness // *Critical Care*. — 2008. — Vol. 14. — P. 627-634.
39. Schwartz W.B., 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. — Vol. 23. — P. 529-542.
40. Sherlock M., O'Sullivan E., Agha A. et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatremia in neurosurgical patients // *Postgrad. Med.J.* — 2009. — Vol. 85. — P. 171-175.
41. Smith D., Moore K., Tormey W., Baylis P.H., Thompson C.J. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 287. — P. 1019-1023.
42. Steele A., Gowrishankar M., Abrahamson S. et al. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126. — P. 20-25.
43. Tian Y., Sandberg K., Murase T. et al. Vasopressin V2 receptor binding is down-regulated during renal escape from vasopressin-induced antidiuresis // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 307-314.
44. Tisdall M., Crocker M., Matthew M., Watkiss J., Smith M. Disturbances of sodium in critically ill adult neurological patients: a clinical review // *Review Journ. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2006. — Vol. 18. — №1. — P. 57-63.
45. Tomida M., Muraki M., Uemura K. et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 1584-1587.
46. Verbalis J.G., Gullans S.R. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 567. — №2. — P. 274-282.
47. Verbalis J.G. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis // *Amer. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 21-29.
48. Verbalis J.G., Goldsmith S.R., Greenberg A., Schrier R.W., Sterns R.H. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — №11 (Suppl.1). — P. 1-21.
49. Yeates K.E., Singer M., Ross M.A. Salt and water: a simple approach to hyponatremia // *CMAJ*. — 2004. — Vol. 170. — №3. — P. 365-369.

Н.Е.Полишук, А.А.Облывач, О.Н.Гончарук. Гипонатриемические синдромы в неврологии и нейрохирургии. Киев, Украина.

Ключевые слова: гипонатриемия, гипонатриемическая энцефалопатия, церебральный синдром электролитного истощения, синдром несоответствующей секреции антидиуретического гормона.

В обзоре отражены современные данные о патогенезе и отличительных особенностях терапии гипоосмотической гипонатриемии при двух разных синдромах — церебральном синдроме электролитного истощения и синдроме несоответствующей секреции антидиуретического гормона, которые связаны с церебральными болезнями и нейрохирургическими вмешательствами.

М.Е.Polyshuk, А.А.Oblyvach, О.М.Goncharuk. Hyponatremia syndrome in neurological and neurosurgery conditions. Kyiv, Ukraine.

Key words: hyponatremia, hyponatremic encephalopathy, cerebral electrolyte wasting syndrome, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

Modern reviews reflects the pathogenesis and distinction of the adequate therapy of hypoosmolar hyponatremia in two different syndromes — cerebral electrolyte wasting syndrome and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone are associated with the cerebral and neurosurgical events.

Надійшла до редакції 04.06.2010 р.