

© И.Г. Каюков, Б.Г.Лукичев, Ю.О.Котовой, 2003
УДК [616.631.15:612.018]-07-08

И.Г. Каюков, Б.Г. Лукичев, Ю.О. Котовой

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

I.G. Kayukov, B.G. Lukichev, Yu.O. Kotovoy

SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF ANTIIDIURETIC HORMONE: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND THERAPY

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: гипонатриемия, брохогенный рак, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Key words: hyponatremia, bronchogenic cancer, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.

Гипонатриемия по мнению ряда специалистов является наиболее распространенным нарушением водно-солевого гомеостаза. Например, показано, что среди госпитализированных пациентов у 15 – 20% уровень натрия в сыворотке крови составляет менее 135 ммоль/л (норма 135 – 145 ммоль/л), у 3 – 6% – выраженность гипонатриемии достигает 130 ммоль/л или менее, наконец, примерно у 1 – 3% больных концентрация сывороточного натрия может доходить до 125 ммоль/л или опускаться ниже этой границы [1]. В то же время многие врачи, сталкиваясь с пациентом с гипонатриемией, испытывают затруднения в диагностике, особенно дифференциальной, и выборе правильной тактики лечения. Сложности, возникающие при ведении больного с гипонатриемией, в полной (если не в большей) мере относятся к гипонатриемиям, развивающимся на почве синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) [2]. На особенностях патогенеза, клиники и лечения этого состояния мы предполагаем кратко остановиться в данном сообщении.

Опасность гипонатриемии определяется физиологической ролью натрия и особенностями гомеостаза данного катиона. Натрий распределен в организме крайне неравномерно. Большая его часть находится во внеклеточной жидкости, где концентрация этого элемента достигает уже упомянутых 135 – 145 ммоль/л. В клетках натрия сравнительно немного. Концентрация данного катиона во внутриклеточной среде составляет порядка 10 ммоль/л [3, 4].

Натрий довольно плохо проникает через клеточные мембранны и является основным компонентом *эффективной осмоляльности (тоничности)* внеклеточной жидкости.

Оставаясь в том или ином пространстве организма натрий удерживает воду и таким образом не позволяет водным потокам хаотично перераспределяться между вне- и внутриклеточной средами. Значительная концентрация натрия во внеклеточной жидкости должна была бы способствовать выходу воды из клетки. Однако этого не происходит из-за высокого содержания во внутриклеточной среде калия (концентрация во внутриклеточной жидкости около 150 – 160 ммоль/л). Такое распределение этих важнейших катионов позволяет выравнивать уровни осмотического давления во вне- и внутриклеточной средах. Все это в конечном итоге дает возможность клеткам поддерживать *относительное постоянство их объема, или тонус* [3, 4].

Очевидно при снижении концентрации натрия во внеклеточной среде вода, которая через системы специальных мембранных каналов – аквапоринов [5, 6] легко пересекает клеточные оболочки и начинает поступать внутрь клеток. При этом клетка увеличивается в объеме, а при очень значительном поступлении жидкости может даже разорваться. Поэтому одним из основных нежелательных последствий гипонатриемии, особенно развивающейся в течение 1 – 2 суток (острая гипонатриемия), является внутриклеточный отек. Внутриклеточный отек особенно опасен для клеток головного мозга. Поэтому при гипонатриемии преобладают проявления,

так или иначе связанные с вовлечением ЦНС. Они могут складываться в подчас весьма полиморфную клиническую картину [3, 4, 7, 8, 9].

Клинические проявления тяжелой гипонатриемии:

- головная боль
- тошнота
- рвота
- нарушения терморегуляции
- слабость
- брадикардия
- мышечные подергивания
- непроизвольное мочеиспускание и (или)

дефекация

- дезориентация во времени и пространстве
- неадекватное поведение
- экстрапирамидные расстройства
- стойкое расширение зрачков
- опистотонус
- возбуждение
- галлюцинации
- сонливость
- сопор
- судороги
- эпилептиформные припадки (по типу больших эпилептических)
- гиповентиляция и остановка дыхания
- декортикация
- кома

Ведущее место неврологических проявлений при тяжелой гипонатриемии определяется развитием отека в жестком замкнутом пространстве (черепной коробке), которая создает дополнительные, не преодолимые препятствия к расширению отечной мозговой ткани и способствует сдавливанию мозга. Все это может закончиться синдромом вклиниения. Кроме того, в данной ситуации из-за сдавливания сосудов и, возможно, отека клеток эндотелия резко нарушается церебральный кровоток, что, естественно, крайне негативно оказывается на деятельности центральной нервной системы [2].

Очевидно, что при развитии внутриклеточного отека клетка должна стремиться вернуть свой тонус если не к нормальным, то к приемлемым величинам. Основным механизмом адаптации клеток к увеличению собственного объема, вызванного снижением уровня тоничности внеклеточной жидкости, служит выброс во внешнюю (по отношению к клетке) среду внутриклеточных осмотически активных веществ. Этот процесс протекает в два этапа: быстрый и медленный. На первом, длящемся минуты и часы, из клетки начинают интенсивно выбрасываться неорганические ионы: калий, хлор и натрий. На втором, продолжитель-

ность которого составляет около двух суток, из внутриклеточной среды во внеклеточную поступают *органические осмолиты*. Они представляют собой низкомолекулярные, осмотически активные органические вещества, образующиеся в процессах клеточного метаболизма: глутамат, креатин, таурин, миоинозитол, глутамин, глицерофосфорилхолин [2, 10]. В результате потери неорганических и органических осмолитов уровень осмотического давления во внутриклеточной и внеклеточной средах выравниваются. Это позволяет, если не вернуть к норме, то по крайней мере существенно уменьшить объем клетки.

После описанных выше событий, несмотря на относительную нормализацию тонуса клеток, они существуют в гипотоническом окружении. При этом тоничность и внутриклеточного содержимого сохраняется на уровне ниже нормы. В данной связи быстрое и значительное увеличение эффективной осмоляльности внеклеточной жидкости, например, за счет введения гипертонических растворов NaCl, должно привести к энергичному оттоку воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Проблема усугубляется тем, что адаптация клеток (особенно нейронов ЦНС) к гипертоничности внеклеточной жидкости в принципе требует большего времени, чем их приспособление к уменьшению эффективной осмоляльности внешней для клетки среды [2]. В такой ситуации клетки сморщиваются, что, естественно, приводит к тяжелым нарушениям их структуры и функции. Наиболее неприятным последствием этих сдвигов является повреждение клеточных мембран. Больше всего от сморщивания страдают нейроны центральной нервной системы, имеющие массивные миелиновые оболочки, которые в данных условиях разрушаются, подчас необратимо. Такая ситуация получила название «синдрома осмотической демиелинизации», или, поскольку наиболее выраженным миелиновыми оболочками окружены нейроны варолиевого моста, «центрального pontинного миелинолиза» (ЦПМ; central pontine myelinolysis – СПМ), который может стать причиной летального исхода [7, 8, 10-12].

Клинические проявления синдрома осмотической демиелинизации («центрального pontинного миелинолиза») [9].

- двигательные нарушения
- вялый тетрапарез
- остановка дыхания
- псевдобульбарный паралич
- различные нарушения психики и поведения
- потеря сознания

В настоящее время хорошо известны и факто-

ры риска развития повреждений ЦНС (как отека мозга, так и ЦПМ) при гипонатриемии (табл. 1).

Таблица 1
Группы пациентов с повышенным риском
развития неврологических осложнений при
гипонатриемии, по [3,8,9]

Острый отек мозга	Оsmотическая демиелинизация
Послеоперационные больные, особенно женщины во время менструации Пожилые женщины, получающие тиазиды Пациенты с полидипсией	Алкоголики Пациенты с: пониженным питанием гипокалиемией ожогами циррозом печени предшествующими эпизодами гипоксии Пожилые женщины, получающие тиазиды

Однако гипонатриемия при незначительном снижении уровня натрия в сыворотке крови нередко протекает бессимптомно и обычно не представляет опасности для жизни. В то же время тяжелая, особенно острая, гипонатриемия (концентрация натрия в сыворотке крови 115 – 110 ммоль/л) вызывает выраженные клинические проявления. Тяжелая гипонатриемия создает непосредственную угрозу жизни больного и нередко является причиной смерти. Как следует из предыдущего изложения, помимо самой гипонатриемии, не меньшую (если не большую) опасность может представлять неправильная (слишком быстрая и энергичная) ее коррекция. Очевидно, что риск массивных инфузий гипертонических растворов NaCl наиболее высок при хронической гипонатриемии. С другой стороны, по мнению некоторых авторов, подтвержденному достаточным числом наблюдений, вероятность развития тяжелых осложнений даже при выраженной гипонатриемии преувеличена [13]. Тем не менее потенциальную опасность и острой и хронической гипонатриемии никто не берется отрицать.

Антидиуретический гормон (аргинин-вазопрессин – АДГ, АВП) – основной, если не единственный регулятор уровня тоничности внеклеточной жидкости. АДГ представляет собой циклический октапептид, имеющий конечную часть, состоящую из трех аминокислот, среднее положение в которой занимает аргинин. Особенности строения именно этого «хвоста» определяют антидиуретические свойства гормона [14].

АВП синтезируется магногеллюлярными нейронами паравентрального и супрапитического ядер

гипоталамуса, откуда в комплексе с полипептидом-переносчиком нейрофизином II переносится в заднюю долю гипофиза, где накапливается в виде нейросекреторных гранул и по мере необходимости секretируется в кровоток [14].

Как следует из названий данного гормона, он обладает по крайней мере двумя основными эффектами – антидиуретическим и вазопрессорным. Они реализуются за счет наличия двух типов рецепторов к АВП – V₁ и V₂. Через V₁-рецепторы осуществляется вазоконстрикторное и некоторые другие действия гормона. Напротив, стимуляция V₂-рецепторов приводит к реализации гидроосмотического (антидиуретического) эффекта АВП в почках. Существенно, что V₂-рецепторы экспрессируются практически только в почках и локализованы почти исключительно на базолатеральных мембранах клеток восходящих отделов петли Генле и медуллярных отделов собирательных трубок. В клетках собирательных трубок активация V₂ рецепторов под воздействием АВП в конечном итоге приводит к встраиванию в апикальные мембранны специфических водных каналов (в данном случае аквапорина-2), что позволяет воде интенсивно реабсорбироваться в этом отделе нефрона. В нефротелии толстого восходящего колена петли Генле стимуляция V₂-рецепторов вазопрессином усиливает активность апикального Na,K,2Cl⁻-транспортера (NKCC2), что далее интенсифицирует реабсорбцию NaCl в данном отделе нефрона и приводит к целому ряду последствий [5,6,15,16]. Наиболее важными из них в рассматриваемом аспекте являются генерация осмотически свободной воды и повышение осmolальности (тоничности) интерстиция мозгового слоя почек.

В петле Генле в целом реабсорбируется от 25 до 40% от фильтрационной нагрузки (количества профильтровавшегося) натрия. При этом имеет место диссоциация между реабсорбией воды и соли. Нисходящие отделы петли высокопроницаемы для воды, но мало проницаемы для натрия. Напротив, в восходящих – натрий и хлор всасываются без эквивалентных количеств жидкости. В тонком восходящем участке петли реабсорбция натрия преимущественно пассивна и осуществляется по концентрационному градиенту. В толстом восходящем отделе всасывание натрия и хлора имеет характер вторично активного транспорта и решающим образом определяется активностью NKCC2. Во многом за счет деятельности этого транспортера к началу дистального извитого канальца притекает гипотоническая тубулярная жидкость с осmolальностью около 100 мосм/кг H₂O или ниже. Иными словами внутри канальца появляется какой-то объем

жидкости, не содержащий осмотически активных веществ (прежде всего электролитов), – осмотически свободная вода. В отсутствии АДГ гипотоничная канальцевая жидкость, образовавшаяся в основном в восходящих отделах петли Генле и, возможно, в какой-то мере за счет относительно большей реабсорбции солей по сравнению со всасыванием воды в дистальных извитых и связующих канальцах, а также в кортикальных отделах собирательных трубок, будет выделяться в виде окончательной мочи. Таким образом достигается осмотическое разведение последней. Очевидно, что в физиологических условиях именно этот процесс происходит при избыточном потреблении жидкости. В конечном итоге осмотическое разведение мочи позволяет организму выводить излишки воды без эквивалентного количества осмотически активных веществ. Это, естественно, позволяет поддерживать физиологический уровень эффективной осмоляльности внеклеточной жидкости [14,16].

Способность петли реабсорбировать соли и воду относительно независимо друг от друга имеет решающее значение в обеспечении способности почек не только разводить, но и концентрировать мочу. При этом активная абсорбция NaCl в водонепроницаемом толстом восходящем колене петли нефロна, опосредуемая NKCC2, служит важнейшим детерминантом в обеспечении энергией «единичного эффекта» противоточного умножения. Последнее позволяет поддерживать постоянно высокую осмоляльность (тоничность) мозгового слоя почек, создает осмотический градиент для пассивной реабсорбции воды в медуллярных отделах собирательных трубок при наличии АДГ и в конечном итоге способствует концентрированию мочи. При этом в присутствии вазопрессина и достаточной чувствительности к гормону в собираемых трубках внутреннего мозгового вещества осмотически свободная вода всасывается даже в избыточном количестве. Это в конечном итоге приводит к образованию концентрированной мочи, осмоляльность которой может в три-четыре раза превышать осмоляльность сыворотки крови, составляющей в норме 285 – 295 мосм/кг H₂O. [16].

Интересно, что, несмотря на интенсификацию реабсорбции натрия (и хлора) в толстом восходящем отделе петли Генле, суммарная экскреция натрия при воздействии АДГ меняется мало или не меняется вообще. Это давно известное положение нашло подтверждение в исследованиях с применением специфических антагонистов V₂-рецепторов [17]. Такое влияние аргинин-вазопрессина на реабсорбцию натрия в толстом восходящем отделе петли Генле способствует уменьшение его

всасывания в нижележащих отделах почечных канальцев.

Исходя из цели настоящего сообщения, наиболее важным является то, что при активации секреции (повышении уровня АДГ) наблюдается задержка воды без консервации эквивалентных количеств осмотически активных веществ, прежде всего натрия.

Физиологическими стимулами усиления секреции АДГ служат либо повышение эффективной осмоляльности (тоничности) плазмы крови, либо уменьшение эффективного объема внеклеточной жидкости (гиповолемия).

Увеличение осмоляльности внеклеточной жидкости на 2% приводит как к увеличению чувства жажды, так и к снижению мочевыделения. Объемный (или гемодинамический) стимул менее значим в повышении секреции АДГ. Принято считать, что уменьшение объема циркулирующей крови должно составить около 10%, чтобы возрос уровень АВП [14].

Помимо физиологических стимулов увеличения секреции АДГ гипофизом (осмотического и объемного) существуют и другие факторы, приводящие к повышению концентрации данного гормона в плазме крови. К ним, в частности, относятся: тошнота, боль, эмоциональный стресс, нарастание уровня аngiotензина II, прием лекарственных средств (см. ниже) [3,4,8,9].

В большинстве современных классификаций гипонатриемии разделяют на три основные группы: изотонические, гипертонические и гипотонические гипонатриемии (NB! термины «гипертонические» и «гипотонические» в данном случае не имеют отношения к уровню артериального давления, а отражают величины эффективной осмоляльности или тоничности внеклеточной жидкости). Изотонические и гипертонические гипонатриемии – довольно редки. Изотонические гипонатриемии – это почти всегда так называемые «псевдогипонатриемии». Последние встречаются при выраженных гипертриглицеридемиях или парапroteinозах. Они связаны с тем, что в данных ситуациях часть объема плазмы оказывается занятой триглицеридами или парапротеинами, увеличивающими «безжидкостную» («твердую») фазу сыворотки, в которой не присутствуют и ионы натрия. В жидкой фазе сыворотки концентрация данного катиона, естественно, оказывается нормальной [3,4,8,9].

Гипертонические гипонатриемии являются следствием нарастания во внеклеточной жидкости концентрации осмотически эффективных веществ, например, глюкозы при декомпенсации сахарного диабета или маннитола (при инфузиях его гипертонических растворов) [4,9].

В контексте настоящего сообщения следует более подробно остановиться на гипонатрических гипонатриемиях (или, по другой терминологии [7], – гипонатриемиях со сниженной осmolальностью плазмы крови).

Гипонатрические гипонатриемии развиваются при наличии хотя бы одного из трех основных механизмов. Во-первых, гипонатриемия может возникать вследствие значительного уменьшения скорости клубочковой фильтрации и (или) резкого нарастания изотоничной проксимальной реабсорбции. Во-вторых, причиной гипонатрической гипонатриемии может стать нарушение реабсорбции NaCl в разводящем сегменте нефронов (восходящие отделы петли Генле, дистальный извитой каналец, кортикальные отделы собирательных трубок). Наконец, третьим важнейшим патогенетическим механизмом служит неспособность к подавлению секреции антидиуретического гормона в ответ на снижение тоничности внеклеточной жидкости. На практике, однако, эти причины нередко комбинируются в разных сочетаниях [4].

Не оспаривая справедливость описанных выше положений, отметим, что они затрагивают в основном почечные механизмы развития гипонатриемий и неадекватную секрецию АДГ. В то же время по крайней мере пусковым звеном в нарушениях гомеостаза натрия и воды могут стать и экстраперitoneальные факторы. Поэтому на проблемы развития гипонатриемий можно взглянуть и с нескольких других позиций. Во-первых, гипонатриемии могут возникать в том случае, когда в организме задерживается относительно больше воды, чем натрия. При этом, суммарное содержание натрия в организме может быть и нормальным и повышенным. Нормальный уровень общего количества натрия характерен, например, для гипонатриемий, связанных с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (см. ниже) или первичной психогенной полидипсии; повышенный – для гипонатриемий при хронической почечной недостаточности, нефротическом синдроме, застойной недостаточности кровообращения и некоторых других состояниях [8,9].

Вторым путем развития гипонатриемии может стать потеря гипертонической жидкости (организм теряет относительно больше натрия, чем воды). В этом случае уменьшение концентрации натрия во внеклеточной жидкости будет, очевидно, сочетаться с общим его дефицитом. В данной ситуации не существенно, почечным (диуретики, синдром Барттера, интерстициальные повреждения почек) или внепочечным (рвота, диарея, значительное потоотделение) путем будет выводиться гипертоничес-

кая жидкость. Нельзя, однако, не согласиться с мнением C. Palm и P. Gross о том, что хотя в сознании большинства врачей гипонатриемия нередко ассоциируется с первичным дефицитом натрия, такие случаи достаточно редки. Подавляющая большая часть клинически значимых гипонатриемий связана с избытком воды в организме [17]. Причем этот избыток может возникать и вторично вследствие активации секреции АДГ в ответ на потерю натрия и последующее сокращение эффективного объема внеклеточной жидкости (гиповолемию – см. ниже).

В конечном итоге любую гипонатрическую гипонатриемию можно охарактеризовать как абсолютный или относительный избыток в организме осмотически свободной воды.

Как бы то ни было, персистирующая секреция антидиуретического гормона является одной из основных причин нарушения экскреции воды, что, в конечном итоге, ведет к гипонатриемии. Данная ситуация может быть создана, как минимум, двумя путями. На первом действуются гемодинамические стимулы усиления секреции АВП: гиповолемия, снижение сердечного выброса или вазодилатация. Обычно в таких ситуациях неосмотическая секреция АДГ проявляется на фоне уменьшения почечной экскреции натрия (если только ренальные потери натрия не были причиной гиповолемии) [4]. Такой механизм развития гипонатриемии («преренальный тип гипонатриемии») наиболее характерен для застойной сердечной недостаточности или цирроза печени [17] и, возможно, некоторых вариантов нефротического синдрома. Хотя в последнем случае, как свидетельствуют результаты и последних и довольно давних исследований, гиповолемия скорее исключение, чем правило [18, 19].

На втором пути гемодинамическая и осмотическая стимуляция секреции АДГ не участвуют. В этом случае уровень аргинин-вазопрессина оказывается увеличенным по отношению к величине тоничности внеклеточной жидкости: возникает синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ). В данной ситуации формируется «СНСАДГ-тип гипонатриемии» [17].

Причины неадекватной секреции АДГ многообразны (табл. 2).

Следует, однако, отметить, что в вопросе отнесения тех или иных патологий к СНСАДГ не наблюдается единства. Так, многие авторы не включают в рамки СНСАДГ гипонатриемии, развивающиеся на почве надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза [8,9] и даже приема лекарственных средств [3].

Тем не менее, сколь не был бы обширен список причин, приводящих к СНСАДГ, основное зна-

Таблица 2

**Причины синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона
(по R.H. Sterns и соавт. [4])**

Виды СНСАДГ	Непосредственные причины
Связанный с опухолями	Бронхогенный рак; злокачественные опухоли: поджелудочной железы, 12-перстной кишки, мочеточников, предстательной железы, мочевого пузыря; саркома Юинга, лимфома
Связанный с патологией ЦНС	Травмы; инфекции: бактериальные, вирусные, грибковые, туберкулез; опухоли, оперативные вмешательства на гипофизе, кровоизлияния, тромбозы, дегенеративные процессы: рассеянный склероз, атрофия; разные причины: гидроцефалия, синдром Shy-Drager
Связанный с патологией легких	Воспалительные процессы: вирусные, грибковые, бактериальные, туберкулезные; астма, дыхание при положительном давлении в конце выдоха, пневмоторакс, кистозный фиброз
Связанный с патологией эндокринной системы	Гипотиреоз, глюкокортикоидная недостаточность: первичная надпочечниковая, дефицит АКТГ
Лекарственный	Активация секреции АДГ: винкристин, циклофосфамид, карбамазепин, оксикарбазепин, клофифрат, никотин, хлорпропамид*, наркотические анальгетики. Воздействие на почки - аналоги АДГ: десмопрессин (дДАВП), окситоцин; хлорпропамид*, нестероидные противовоспалительные средства, тиазиды

Примечание. *Хлорпропамид усиливает как секрецию АДГ нейрогипофизом, так и влияние этого гормона на почки, по-видимому, за счет подавления синтеза простагландинов, которые являются физиологическими антагонистами вазопрессина и противодействуют реализации (или способствуют прекращению) его гидроосмотического эффекта [8].

чение в его развитии все же имеют опухоли или патология гипоталамуса. Причем среди опухолей важное место занимает бронхогенный рак и особенно такие его формы, как мелкоклеточный и овсяноклеточный [3,4,8,9].

Опухолевые клетки продуцируют АВП или пептиды, обладающие АДГ-подобным эффектом. Очевидно, что клетки опухолей не способны реагировать на гипоосмотический стимул (снижение тоничности внеклеточной жидкости), в обычных условиях подавляющий секрецию гормона [3,4,8,9].

Персистирующая, не подавляемая гипоосмотическим стимулом секреция АДГ приводит к задержке в организме осмотически свободной воды. Этот избыток воды легко распределяется во вне- и внутриклеточном пространствах, поэтому увеличение эффективного объема плазмы (выраженность гиперволемии) оказывается незначительной. В данной связи необходимо иметь в виду, что примерно две трети избыточной жидкости попадает во внутриклеточный сектор, и лишь одна треть распределяется во внеклеточном компартменте. При этом начальная гиперволемия, возникшая вследствие задержки воды, провоцирует транзиторный натрийурез, который ведет к минимизации экспансии внеклеточного объема [14]. Более того, при сравнительно длительном существовании СНСАДГ развивается феномен «ускользания» по-

чек от действия вазопрессина [2]. Чувствительность клеток медуллярных отделов собирательных трубок к гормону снижается. На этом фоне у многих больных практически восстанавливается способность почек к экскреции осмотически свободной воды параллельно ее потреблению и максимальному осмотическому разведению мочи. Хотя встречаются и пациенты с нарушениями осмотического разведения, выделяющие в условиях водной нагрузки умеренно гипертоническую мочу [2, 7] (у здоровых лиц в условиях водной нагрузки в 2% от массы тела или 20 – 22 мл/кг массы тела осmolальность мочи снижается до 50 – 100 мосм/кг H_2O).

Логично предположить, что наряду с быстрым перераспределением воды в жидкостных пространствах организма феномен ускользания вносит дополнительный вклад в стабилизацию объемного статуса. Все это, в частности, приводит объем циркулирующей плазмы если не к физиологическим, то очень близким к ним величинам. Поэтому гипонатриемии при СНСАДГ относят к «изоволемическому варианту» гиптонических гипонатриемий [2,4].

В конечном итоге пациенты с СНСАДГ обычно характеризуются [2,-4,8,9] нормальными уровнями:

- артериального давления
- скорости клубочковой фильтрации
- почечной экскреции натрия.

Чаще всего близки к нижним границам нормы сывороточные концентрации:

- креатинина,
- мочевины
- мочевой кислоты
- калия

Как правило, нормальны или снижены плазматические уровни таких биологически вазоактивных веществ, как:

- ренин
- ангиотензин II
- альдостерон
- эндотелин
- норадреналин

В то же время концентрация атриального натрийуретического пептида обычно увеличена. *Отеки при СНСАДГ, как правило, отсутствуют.* У ряда больных отмечается полидипсия той или иной степени выраженности.

Следует также иметь в виду, что нормальная функция почек или отсутствие артериальной гипертензии не обязательны для СНСАДГ. И гипертензия и снижение СКФ могут встречаться у больных с данным синдромом, хотя они обычно обусловлены сопутствующей патологией.

Уровень АДГ у пациентов с СНСАДГ, естественно, повышен. Однако нельзя забывать о том, что абсолютные значения концентрации вазопрессина имеет смысл рассматривать только в связи с уровнем тоничности внеклеточной жидкости. Другими словами, нормальные значения концентрации АДГ при уровне натрия сыворотки 140 ммоль/л – это действительно нормальные значения. Однако та же самая концентрация гормона при уровне сывороточного натрия 120 ммоль/л уже повышена (она неадекватна величинам тоничности – отсюда и название синдрома). По-видимому, у некоторых пациентов с СНСАДГ даже формально сниженные величины уровня АДГ могут оказаться завышенными по отношению к степени гипонатриемии [2].

Исходя из особенностей секреции АВП, предпринимаются попытки выделения нескольких типов СНСАДГ (табл 3) [4].

Первый характеризуется хаотичной, абсолютно не зависящей от уровня тоничности внеклеточной жидкости секрецией вазопрессина. Наиболее часто он встречается при бронхогенном раке и активном легочном туберкулезе.

При втором уровень АДГ тесно коррелирует с изменениями тоничности внеклеточной жидкости, однако «заданное регулируемое значение» (set-point) последнего параметра уменьшается. Иначе говоря, у здорового человека организм стремится удерживать концентрацию сывороточного на-

тра примерно на уровне 140 ммоль/л. Наращение данного значения очень быстро активирует секрецию АДГ, что, естественно, ведет к почечной ретенции осмотически свободной воды и в конечном итоге уменьшению выраженности гипонатриемии. В обратной ситуации, при снижении концентрации натрия сыворотки менее 140 ммоль/л, секреция вазопрессина подавляется. Почки выводят осмотически чистую воду, выделяя гипотоническую мочу. Тем самым они возвращают уровень натрия к «заданному регулируемому значению параметра» (в данном примере 140 ммоль/л). При уменьшении set-point'a сохраняются все взаимоотношения между секрецией АДГ и величиной тоничности внеклеточной жидкости (концентрацией натрия в сыворотке крови). Однако в такой ситуации «заданным регулируемым значением» уровня сывороточного натрия становится не 140 ммоль/л, а, например, 125 ммоль/л. В данном случае при превышении этого значения концентрации натрия секреция вазопрессина адекватно усиливается, а при снижении столь же соответственно подавляется. Организм адаптируется к пониженным значениям эффективной осmolальности внеклеточной жидкости и стремится их поддерживать, используя обычные физиологические механизмы, но действующие на другом уровне. Возможные причины смещения set-point'a в настоящее время не очень ясны и требуют отдельного обсуждения. Наиболее частые причины второго типа СНСАДГ – бронхогенный рак и туберкулезный менингит.

Третий тип синдрома несоответствующей секреции АВП встречается как при патологии ЦНС, так и при заболеваниях, упомянутых выше. При данном варианте СНСАДГ уровень вазопрессина коррелирует с величиной тоничности внеклеточной жидкости. Однако в данном случае даже при очень выраженной гипосмолальности секреция АДГ не подавляется полностью. Имеет место персистирующая «базальная утечка» гормона.

У пациентов с четвертым типом СНСАДГ, по-видимому, отмечается повышение чувствительности почек к гормону. В этом случае даже чрезвычайно низкие, практически неизмеримые уровни АДГ способны приводить к стойкой ретенции воды.

Диагностика СНСАДГ нередко представляет собой большие трудности. К сожалению, даже при условиях, довольно ясно указывающих на большую вероятность данного синдрома, диагноз нередко устанавливается поздно или не устанавливается вообще, поскольку врачи забывают о существовании СНСАДГ.

Диагноз этой патологии должен базироваться, прежде всего, на клинике, учете анамнестических

**Типы СНСАДГ в зависимости от особенностей секреции гормона
(R. H. Sterns и соавт. [4])**

Тип синдрома	Доля среди всех типов СНСАДГ	Особенности секреции АДГ	Наиболее частые причины
I	37%	Полностью независима от уровня тоничности внеклеточной жидкости	Бронхогенный рак, туберкулез легких
II	33%	Не нарушена при уменьшении «заданного значения регулируемого уровня тоничности» (set-point'a)	Бронхогенный рак, туберкулезный менингит
III	16%	Отсутствует полное подавление секреции при низких уровнях тоничности	Бронхогенный рак, туберкулез легких, поражения ЦНС, в том числе туберкулезный менингит
IV	14%	Не нарушена при увеличении чувствительности клеток собирательных трубок к гормону	?

данных и указаний на наличие состояний, потенциально способных привести к СНСАДГ (см. табл. 2), а также результатов некоторых, порой весьма простых и общедоступных, лабораторных тестов.

Одним из основных клинических критериев, дающим серьезные основания для подозрений на наличие СНСАДГ, является *наличие гипонатриемии при отсутствии отеков*.

Если отсутствию отеков сопутствуют нормальная функция почек и нормотензия, диагноз СНСАДГ становится еще более вероятным, хотя, как уже указывалось выше, эти критерии являются далеко не абсолютными.

Среди лабораторных исследований немаловажное значение имеет уровень экскреции натрия с мочой. Поскольку при СНСАДГ истинных потерь (или ретенции) натрия не происходит, уровень выделения данного элемента почками обычно соответствует его поступлению (reg os или парентерально). Хотя данные литературы в этом плане несколько расходятся, больше оснований полагать, что при концентрации натрия (и/или хлора) в моче 15-20 ммоль/л и более при наличии других признаков синдрома диагноз СНСАДГ становится более вероятным [3, 4, 7].

Дополнительным аргументом в пользу наличия синдрома несоответствующей продукции вазопрессина может быть значительное нарастание экскреции натрия и хлора при попытках коррекции гипонатриемии за счет инфузий гипертонических растворов NaCl. Тем не менее следует иметь в виду, что выведение этих электролитов с мочой сильно зависит от ряда привходящих обстоятельств: диеты, способности почек консервировать

ионы (интерстициальные нефропатии с потерей солей), приема лекарственных препаратов (диуретики, способствующие нарастанию экскреции Na и Cl).

Столь же доступными лабораторными исследованиями являются сывороточные концентрации мочевины и мочевой кислоты. Низкие (или близкие к нижним границам нормы) значения данных параметров повышают вероятность диагноза СНСАДГ.

Некоторое значение в диагностике синдрома неадекватной продукции АВП может иметь и несоответствие уровней осмоляльности (или концентрации натрия) сыворотки крови величинам осмоляльности мочи. У здоровых людей уменьшение уровня сывороточного натрия на 3% или более приводит к практически полному подавлению секреции АДГ. Последнее, в свою очередь, снижает осмоляльность мочи до значений менее 100 мосм/кг H₂O. Осмоляльность мочи около 200 мосм/кг H₂O при концентрации сывороточного натрия порядка 128 ммоль/л или осмоляльности плазмы 240 мосм/кг H₂O может рассматриваться как указание на неадекватную секрецию АДГ [3, 9]. Однако дифференциально-диагностическая значимость данного положения в настоящее время справедливо оспаривается, поскольку практически при всех видах гипотонических гипонатриемий (кроме первичной полидипсии) имеют место аналогичные взаимоотношения между величинами осмоляльности мочи и плазмы.

Еще раз обратим внимание на то, что определение уровня вазопрессина в плазме крови для диагностики СНСАДГ может иметь значение толь-

ко при сопоставлении его величин со значениями осmolальности внеклеточной жидкости (см. выше). Кроме того, некоторые виды опухолей, как уже указывалось ранее, по-видимому, продуцируют не аргинин-вазопрессин, а пептиды с АДГ-подобным действием, которые невозможно зарегистрировать известными методами определения антидиуретического гормона.

При выборе подхода к терапии пациента с СНСАДГ необходимо принимать во внимание ряд условий. Очевидно, что устранение причины неадекватной секреции антидиуретического гормона рано или поздно приведет к излечению СНСАДГ. К сожалению, не всегда возможно радикальное удаление опухоли, успешное излечение патологии ЦНС или легких. В то же время адекватная заместительная терапия глюкокортикоидами, гормонами щитовидной железы, а также отмена лекарственных средств, усиливающих секрецию АДГ или способствующих реализации его гидроосмотического эффекта, нередко может привести к нормализации секреции вазопрессина. Тем не мене, как уже указывалось выше, остается открытым вопрос, можно ли отнести надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз или назначение препаратов, способствующих секреции АДГ или реализации его гидроосмотического эффекта, собственно к СНСАДГ.

При выработке тактики лечения пациента с СНСАДГ в контексте общих подходов к терапии диснатриемий прежде всего необходимо учитывать, что гипонатриемии при СНСАДГ – это, как правило, гипонатриемии хронические. В связи с этим следует придерживаться весьма осторожной стратегии повышения концентрации натрия в сыворотке крови. Наконец, специфическими моментами ведения пациентов с СНСАДГ может считаться использование ряда лекарственных препаратов, способствующих нормализации уровня сывороточного натрия.

При выборе алгоритма лечения гипонатриемии у пациентов с СНСАДГ нужно различать неотложные и долговременные мероприятия, хотя граница между ними порой оказывается достаточно размытой.

Показаниями для проведения неотложной терапии могут считаться снижение концентрации натрия в сыворотке крови менее 120 ммоль/л и (или) наличие неврологических знаков, прежде всего судорог и комы.

В ургентном (как и долговременном) лечении гипонатриемии при СНСАДГ основное место занимает ограничение жидкости. В острый ситуациях уровень водопотребления должен быть сразу же сокращен до покрытия только неизбежных для организма (почечных и экстракоронаральных) потерь

воды. В этой ситуации формируется негативный водный баланс (почки вынуждены выводить относительно больше воды), чем осмотически активных веществ, что в конечном итоге ведет к коррекции гипонатриемии. По общему правилу пациенты с СНСАДГ не должны получать более 800–1000 мл воды из всех источников, включая парентеральное введение [4,7–9].

Инфузационная терапия гипертоническими растворами NaCl может быть использована у больных с СНСАДГ только в качестве меры неотложной помощи. Не входя в детали дискуссии об эффективности и безопасности режимов «быстрой» и «медленной» коррекции гипонатриемии или наличии или отсутствии необходимости почасового учета роста концентрации сывороточного натрия, отметим самое, на наш взгляд, важное. Наращение уровня Na в сыворотке крови за определенный интервал времени не должно превышать конкретной границы. Мнения об ее величине, правда, расходятся. Одни считают допустимым прирост концентрации сывороточного натрия за сутки до 12 ммоль [12], другие ограничивают данный порог 8 ммоль/сут [7]. По-видимому, в любом случае нельзя наращивать уровень Na в сыворотке крови более, чем на 20 ммоль/л в течение первых 48 ч коррекции, а желаемые концентрации этого катиона к концу данного периода не должны превышать значений, соответствующих умеренной гипонатриемии (128–130 ммоль/л). Несоблюдение данных условий резко повышает риск развития ЦПМ [2].

При инфузционной терапии хлоридом натрия обычно используются гипертонические растворы с концентрацией NaCl от 2% до 5%. Применение более концентрированных растворов в принципе возможно, но нежелательно. В любом случае концентрация натрия в инфузционной среде должна превышать суммарную концентрацию натрия Na и K в моче. В противной ситуации будет нарастать неэкскреция, а задержка осмотически свободной воды, что может способствовать усугублению гипонатриемии. В силу этих же соображений инфузии изотонического (0,9%) раствора NaCl при попытках коррекции гипонатриемии у пациентов с СНСАДГ, как правило, не только бессмысленны, но и опасны.

Для расчета количества вводимого хлорида натрия, необходимого для достижения той или иной желаемой сывороточной концентрации этого катиона, предложен ряд способов [20, 21, 22]. Однако самый простой ориентировочный вариант следующий [22]:

Количество вводимого Na (ммоль) = $(Na_{\text{ж}} - Na_{\text{и}}) \times 0,6 \times MT$, где:

$Na_{\text{ж}}$ – желаемая концентрация Na в сыворотке крови, ммоль/л

$Na_{\text{и}}$ – имеющаяся (истинная) концентрация Na в сыворотке крови, ммоль/л

0,6 – эмпирический коэффициент, отражающий содержание воды в организме по отношению к массе тела («общая вода организма»)

МТ – масса тела, кг.

В клинической практике обычно пользуются процентными концентрациями солей в инфузационных средах. В связи с этим стоит иметь в виду, что в 1 мл 10% гипертонического раствора хлорида натрия содержится примерно 1,7 ммоль Na. Тогда, пользуясь простыми пропорциями, нетрудно рассчитать содержание натрия в 1 мл любого другого гипертонического раствора NaCl. В свою очередь, концентрацию натрия в гипертонических инфузационных средах, содержащих NaCl, легко понизить, разбавляя его в соответствующее число раз водой для инъекций или, на практике зачастую более доступным, изотоническим (5%) раствором глюкозы.

В лечении пациентов с СНСАДГ и относительно высокой осmolальностью мочи (во всяком случае, превышающей 300 мосм/кг H₂O) или тяжелой гипонатриемией (Na сыворотки < 115 ммоль/л) могут использоваться петлевые диуретики (фуросемид), которые способствуют экскреции осмотически свободной воды. При этом, естественно, фуросемид вызывает потерю не только воды, но и солей, прежде всего натрия и калия. Эти потери должны возмещаться в ходе диуретической терапии больных с СНСАДГ [2,7].

Одним из вариантов такой терапии может быть схема, предложенная R. W. Schrier с сотрудниками [23]. Она обычно используется для лечения пациентов с тяжелой гипонатриемией (Na сыворотки < 115 ммоль/л). Согласно этим предписаниям можно назначать в/в фуросемид (лазикс) из расчета 10 мг/ч, а потери Na и K возмещать их инфузиями в количестве, эквивалентном их потерям в ходе терапии. При этом для возмещения потерь натрия используется 5% раствор NaCl. Очевидно, что такой подход требует контроля за уровнями натрия и калия в сыворотке крови и моче. Причем определение концентраций электролитов в крови в процессе этого лечения должно проводиться каждые три часа на протяжении первых 12 часов. Нарастание уровня сывороточного натрия не должно превышать 0,5 ммоль/л в час, общее его нарастание не может быть более 20 ммоль/л за 48 ч. Наконец, как уже отмечалось ранее, не следует стремиться к достижению нормонатриемии и, тем более, необходимо избегать гипернатриемических значений концентраций Na.

В плане долговременной терапии гипонатриемии при СНСАДГ основное значение остается за ограничением потребления воды (см. выше).

Многократные повторные вливания гипертонических растворов NaCl и даже значительное увеличение потребления Na с пищей мало перспективны. У пациентов с СНСАДГ баланс натрия быстро восстанавливается и его выведение уравновешивает количество потребляемого катиона. Поэтому все попытки, направленные на повышение поступления натрия в организм почти не сказываются на уровнях его сывороточной концентрации.

Среди дополнительных вариантов условно долговременной терапии гипонатриемии при СНСАДГ обсуждается возможность использования карбоната лития, димеклоциклина и перорального приема мочевины. Однако соли лития и димеклоциклин высокотоксичны (в том числе нефротоксичны). Поэтому в настоящее время от их применения рекомендуется воздерживаться [7].

Использование мочевины при лечении гипонатриемии у больных с СНСАДГ основано на способности этого вещества вызывать осмотический диурез. Последний приводит к экскреции избытка осмотически свободной воды и таким образом уменьшает выраженность гипонатриемии. Мочевину назначают per os, обычно в дозе 10 – 30 г/сут [7]. Однако значение такого подхода в целом остается неопределенным [2].

Примером трудностей, возникающих в диагностике и выборе тактики ведения пациента с СНАДГ, может служить следующее наблюдение.

Больная 61 года, по специальности врач-фтизиатр, поступила 23.02.2002 г. по экстренным показаниям с диагнозом направления: «гипертоническая болезнь III ст., проходящее нарушение мозгового кровообращения».

При поступлении жаловалась на общую слабость, тошноту, головокружение, однократно отмечалась рвота. В приемном отделении осмотрена невропатологом, офтальмологом (выявлена гипертоническая ангиопатия сетчатки) и терапевтом. В результате диагноз острого нарушения мозгового кровообращения был отвергнут и пациентка госпитализирована на терапевтическое отделение с предварительным диагнозом: «гипертоническая болезнь II ст., гипертонический криз».

Из анамнеза известно, что около 15 лет страдает артериальной гипертензией, с максимальными величинами артериального давления (АД) 170/110 мм рт. ст. Гипертензия характеризовалась «кризовым» течением, повышение АД сопровождалось головокружениями, тошнотой, рвотой, сильными головными болями. Последнее ухудшение 7.02.2002 г., когда в стрессовой ситуации зафиксирован подъем АД до 170/110 мм рт. ст. на фоне которого возникли головокружение, тошнота, рвота. Госпитализирована в одну из больниц Санкт-Петербурга, откуда была выписана 22.02.2002 г. без значительного улуч-

шения с диагнозом «гипертоническая болезнь, гипертонический криз». Во время госпитализации сохранялись все указанные выше симптомы, неоднократно рецидивировала рвота. На следующие сутки после выписки нарастание общемозговой симптоматики послужило причиной вызова бригады скорой помощи и повторной госпитализации.

Из перенесенных и имеющихся заболеваний имели место варикозная болезнь вен нижних конечностей (флебэктомия в 1985 г), язвенная болезнь с локализацией язвы в луковице 12-перстной кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, узловой нетоксический зоб (резекция правой доли щитовидной железы в 1999 г.). В 1980 г выполнена резекция нижней доли правого легкого по поводу аденомы бронха.

Пациентка курила в течение 40 лет. Алкоголем и наркотиками не злоупотребляла.

В анамнезе 1 роды, менопауза с 48 лет.

При поступлении состояние больной расценено как удовлетворительное. Сознание ясное.

В правой половине грудной клетки, на правой голени и в области шеи послеоперационные рубцы.

Кожные покровы обычной окраски, подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, отеков нет. Пальпировались паховые лимфатические узлы, плотно-эластичной консистенции, безболезненные.

Пульс 76 уд./мин, ритмичный. Расширение границ относительной сердечной тупости на 1,0 см. влево от средне-ключичной линии в пятом межреберье. Тоны сердца приглушены, акцент второго тона на аорте.

В легких жесткое дыхание со значительным ослаблением в проекции нижней доли правого легкого.

Живот мягкий, безболезненный, печень у реберной дуги, край ее мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствовали.

Симптом поколачивания по пояснице отрицательный. Почки не пальпировались.

При осмотре невропатологом симптомов очагового поражения головного и менингеальных знаков не обнаружено. Выявлена гиперпатия кистей и стоп по типу «носок и перчатка». Офтальмологом диагностирована гипертоническая ангиопатия сетчатки.

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 153 г/л, эритроциты – $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель 0,96, лейкоциты – $6,1 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула: палочковидные – 5%; сегментоядерные – 70%; лимфоциты – 20%; моноциты – 5 %. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 18 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность – 1012; белок – 0,066 г/л; лейкоциты – 0 – 1 в п/зр.; эритроциты 0 – 2 в п/зр.

Биохимическое исследование сыворотки крови: билирубин общий – 16,4 мкмоль/л, аспартаттрансаминаза (АСТ) – 0,81 ммоль/л х ч, аланинтрансаминаза (АЛТ) – 1,27 ммоль/л х ч, натрий – 128 ммоль/л, калий – 3,5 ммоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 71/мин, нарушения внутренжелудочковой проводимости по правой ножке п. Гиса, нарушения внутрипредсердной проводимости, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка, изменения реполяризации в передне-перегородочной области (дисметаболического характера?).

При рентгенографии грудной клетки высказано по-

дознение на наличие жидкости в правой плевральной полости уровень которой достигал переднего отрезка VI ребра.

Сонографическое исследование органов брюшной полости обнаружило в левой доле печени округлое гиперэхогенное образование размерами 1,3 – 1,4 см, расцененное как гемангиома.

Функциональное состояние почек (26.02.2002). Концентрации в сыворотке крови: креатинина 0,08 ммоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, натрия 119 ммоль/л, калия 4,5 ммоль/л, кальция общего – 2,1 ммоль/л, ионизированного – 0,96 ммоль/л., хлора 96 ммоль/л, неорганического фосфора – 0,5 ммоль/л. Диурез 1 л/сут, клиренс креатинина 51 мл/мин. Концентрация натрия в моче 43,5 ммоль/л, хлора – 54 ммоль/л. Суточная экскреция с мочой мочевины 280 ммоль, натрия 43,5 ммоль, калия 27 ммоль, кальция 3,0 ммоль, хлора 54 ммоль, неорганического фосфора 12,8 ммоль.

Функциональное состояние почек (7.03.2002). Концентрации в сыворотке крови: креатинина 0,08 ммоль/л, мочевины 5,3 ммоль/л, калия 3,9 ммоль/л, натрия 133 ммоль/л, кальция общего – 2,33 ммоль/л, ионизированного – 0,95 ммоль/л., хлора 100 ммоль/л, неорганического фосфора – 1,0 ммоль/л. Диурез 1,25 л/сут, клиренс креатинина 40 мл/мин. Концентрация натрия в моче 150 ммоль/л, хлора – 134 ммоль/л. Суточная экскреция с мочой мочевины 225 ммоль, натрия 187,5 ммоль, калия 44 ммоль, кальция 4,0 ммоль, хлора 167,5 ммоль, неорганического фосфора 8, 8 ммоль.

При наблюдении в клинике сохранялись жалобы на тошноту, слабость, рвоты не было. Артериальное давление варьировало от 120/80 до 150/90 мм рт. ст. При нарастании АД до значений, указанных последними, у пациентки появлялась головная боль, усиливалось чувство тошноты. Тем не менее рвоты за все время наблюдения не отмечалось.

16.03. резко усилились головные боли, появились «боли во всем теле» (мышечные боли), зафиксирован подъем АД до 160/90 мм рт. ст. Невропатологом ухудшение состояния расценено, как нарастание проявлений дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического и гипертонического генеза и наличие миалгии мышц грудной клетки.

Зафиксировано нарастание СОЭ до 40 мм/ч. Возросли активности АЛТ (2,9 ммоль/л х ч) и АСТ (1,0 ммоль/л х ч). В связи с этим консультирована инфекционистом, который не обнаружил убедительных данных за наличие активного вирусного гепатита.

В дальнейшем пациентку беспокоила нарастающая слабость, усиление мышечных болей, появилась выраженная одышка. Нарастала анемизация, прогрессивно увеличивалось СОЭ, достигнув 60 – 70 мм/ч. Периодически выявлялся субфебрилитет.

У пациентки в первую очередь велись поиски наличия неопластического процесса. В связи с этим выполнялась ирригоскопия кишечника (получены данные за дивертикулез нисходящей части толстой кишки). При фиброгастродуоденоскопии обнаружена язва кардиального отдела желудка, рубцово-язвенная деформация луковицы 12-перстной кишки, получены данные за гипертрофический гастрит.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружена МР-картина наружной и внутренней

гидроцефалии. Арахноидальные ликворокистозные изменения. МР-признаки атрофических изменений лобных долей, преимущественно левой. «Пустое» турецкое седло. Очаговые изменения мозга дистрофического характера. МР-признаки воспалительных изменений в областях сосцевидных отростков.

19.03 проведена обычная рентгеновская томография средостения. На томограммах прослеживался просвет трахеи, главных бронхов, правого верхнедолевого, долевые бронхи левого легкого до их деления на сегментарные. Просветы бронхов равномерной ширины, не сужены. При ретроспективном анализе было высказано заключение, что ранее высказанное предположение о наличии жидкости в правой плевральной полости, скорее всего, не соответствует действительности. Более вероятна возможность наслоений по костальной плевре справа.

24.03 у пациентки возникли сильные боли в области живота, в связи с чем она была переведена на хирургическое отделение, где при повторном сонографическом исследовании были обнаружены очаговые изменения в паренхиме печени, позволяющие заподозрить наличие метастазов опухоли неясной локализации.

Была выполнена диагностическая фибробронхоскопия. Выявлена бугристая гиперваскуляризированная инфильтрация в области бифуркации трахеи и главных бронхов, преимущественно правого. Проведена биопсия подозрительных участков. При морфологическом исследовании полученного материала установлен диагноз мелкоклеточного рака бронха.

Пациентка передана под наблюдение онкологов со следующим основным диагнозом:

опухоль (мелкоклеточный рак) правого главного бронха с распространением на трахею IV ст. Метастазы в печень. Синдром неадекватной секреции АДГ, гипонатриемия. Синдром полимиалгии. Опухлевая интоксикация. Нормохромная анемия.

На наличие гипонатриемии обратили внимание практически сразу же при поступлении больной (табл. 4). Причины ее долгое время оставались неясными. Первоначально генез гипонатриемии связывали с рвотой, которая имела место на догоспитальном этапе.

Однако за все время пребывания в клинике рвота не рецидивировала, хотя уровень натрия в сыворотке оставался низким (см. табл. 4). Поэтому роль рвоты в происхождении гипонатриемии у данной пациентки пришлось отвергнуть.

Далее была выдвинута версия о патологии надпочечников, как возможной причине гипонатриемии (что, вообще говоря, может быть одной из причин СНСАДГ – см. табл. 4, хотя мысль о наличии данного синдрома, как такового, еще не фигурировала). Тем не менее и от этого предположения пришлось отказаться, как не соответствующего ни клинике заболевания, ни результатам определения уровней кортизола в крови и моче.

Наконец, выявление очаговых изменений в паренхиме печени при повторной сонографии и пос-

ледующие результаты фибробронхоскопии и морфологического исследования биоптата позволили остановиться на *диагнозе СНСАДГ, ассоциированном с опухолью бронха*.

Для коррекции гипонатриемии больной назначались инфузии гипертонического раствора NaCl (от 50 до 100 мл/сут – максимальное количество вводимого Na не превышало 150 ммоль/л). Концентрации натрия в сыворотке крови по большей части поддерживались на значениях выше критических (см. табл. 4).

Данный случай представляет, на наш взгляд, довольно типичную картину СНСАДГ: сочетание гипотонической гипонатриемии с малонарушенной скоростью клубочковой фильтрации, низкие значения концентрации мочевины в сыворотке крови при поступлении, отсутствие отеков. Дополнительным обоснованием диагноза СНСАДГ может быть отмеченное выше быстрое нарастание экскреции натрия с мочой на фоне инфузий гипертонического раствора NaCl (ср. данные функционального обследования от 26.02 и 7.03). В то же время у пациентки не наблюдалось клинических симптомов, которые однозначно можно было бы связать с гипонатриемией, хотя и исключить подобную связь тоже нельзя. Необходимо учесть, что уровни натрия в сыворотке за время наблюдения, как правило, оставались на значениях выше критических (см. табл. 4). Кроме того, все имевшиеся у больной клинические проявления, в том числе и неврологические, могут иметь и другие объяснения (опухлевая интоксикация, артериальная гипертензия, атеросклероз). В силу этих же причин не поддаются однозначной трактовке и результаты МР-томографии головного мозга.

При попытках коррекции гипонатриемии, несомненно, учитывалась ее хронический характер, поэтому выбиралась более чем осторожная тактика введения гипертонических растворов NaCl. Однако, на наш взгляд, в данной ситуации можно было попытаться ограничиться только уменьшением потребления жидкости.

Особенностью случая является и то, что СНСАДГ, несомненно, протекал на фоне бурно прогрессирующего неопластического процесса.

Наконец, одним из важнейших выводов из представленного наблюдения должно быть следующее: выявление гипонатриемии, не имеющей каких-либо явных объяснений у любого пациента (особенно пожилого), требует тщательных поисков злокачественной опухоли, в первую очередь бронхогенного рака. Нельзя забывать, что гипонатриемия, обусловленная синдромом неадекватной сек-

Таблица 4

Концентрации натрия, калия и уровень осмоляльности сыворотки крови, в зависимости от количества вводимого натрия

Показатели	Дата														
	24.02	24.02	24.02	25.02	26.02	1.03	2.03	2.03	2.03	3.03	3.03	3.03	4.03	4.03	5.03
Введение NaCl 0,9% - 400 (плюс NaHCO ₃ - 5% - 200)				0,9% - 200	-10% -50	10% -50			10% -50	10% -50		10% -50	10% -50	10% -50	
Na ⁺	128	121	125	127	119	121	123	123	121	123	135	135	125	127	130
K ⁺	3,5	3,2	3,4	3,7	4,5	3,7	3,6	3,6	3,9	3,2	3,8	3,8	4,0	3,7	3,5
Оsm									253						278

Таблица 4 (продолжение)

Показатели	Дата												
	5.03	6.03	6.03	7.03	8.03	9.03	10.03	11.03-15.03	16.03	18.03	30.03	2.04	8.04
Введение NaCl 10% -50 0,9% - 300		10% -50		10% -50	10% -50	10% -50			10% -50				
Na ⁺	131	129	134	133	130	135	135	127-129	129	141	132	132	130
K ⁺	4,7	3,6	3,4	3,9	3,9	3,2	3,5	3,7-4,1	4,1	4,2	4,0	3,9	4,3
Оsm	272		280		271	281							

реции антидиуретического гормона, иногда может служить первой манифестацией скрытно развивающегося неопластического процесса.

Таким образом, СНСАДГ является если не слишком частой, но и не столь уж редкой патологией. В своей практике с ним могут встретиться врачи самых разных специальностей. Поэтому мы надеемся, что данная публикация поможет нашим коллегам пополнить свои знания об этом своеобразном состоянии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R et al. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-168
- Gross P, Reimann D, Neidel J et al. The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 1998; 53 [Suppl 64]: S6 -S11.
- Humes HD. Disorders of water metabolism. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*. W.B. Saunders,
- Philadelphia et al.: 1986; 118-136
- Sterns RH, Heilig CW, Narins RG. Hyponatremia and hypernatremia. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of nephrology. Volume 1*. Williams & Wilkins, Baltimore et al.: 1995; 276-292
- van Os CH, Deen PMT. Role of aquaporins in renal water handling: physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1645-1651
- Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: Emerging new aspects. *Kidney Int* 1998; 54: 1041-1051
- Гальперин МЛ, Ох МС. Гипонатриемия: особенности терапии. *Нефрология* 1998; 2(2): 107-113
- Brennan S, Carlos Ayus J. Treatment of hypoosmolar and hyperosmolar states. In: Suki WN, Massry SG, eds. *Therapy of renal diseases and related disorders*. Kluver, Boston: 1991; 1-16
- Halterman RK, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in nephrology and hypertension*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1999; 257-269
- Verbalis JG, Gullians SR. Rapid correction of hyponatremia produces differential effects on brain osmolyte and electrolyte reaccumulation in rats. *Brain Res* 1993; 606: 19-27
- Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS. Association

- between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* 1982; 11: 128-135
12. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* '1986; 314: 1535-1542
13. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: Treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987; 107: 656-664
14. Senkfor SI, Anger MS, Berl T. Control of water excretion. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of nephrology. Volume 1*. Williams & Wilkins, Baltimore et al.: 1995; 258-265
15. Martin P-Y, Schrier RW. Role of aquaporin-2 water channels in urinary concentration and dilution defects. *Kidney Int* 1998; 53 [Suppl 65]: S57-S62
16. Sands JM, Kokko JP. Current concepts of the countercurrent multiplication system. *Kidney Int* 1996; 50 [Suppl 57]: S93 -S99.
17. Palm S, Gross P. V2-vasopressin receptor antagonists – mechanism of effect and clinical implications in hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2559 -2562
18. Каюков ИГ. Современные представления о патогенезе нефротического отека. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб.: 1997; 108-121
19. Deschenes G, Feraille E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 454 -456
20. Barsuom NR, Levine BS. Current prescription for the correction of hyponatremia and hypernatremia: are they too simple? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1176 – 1180
21. Adrogue HJ, Madias NE. Aiding the fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997; 23: 309-316
22. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hypoosmolality and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999; 159: 33-336
23. Hantman D, Rossier B, Zolmann R, Schrier RW. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1973; 78: 870-875

Поступила в редакцию 4.04.2003 г.