



Review

Fluid and Electrolyte Disorders in Traumatic Brain Injury: Clinical Implications and Management Strategies

Vivie Tran, Jackeline Flores, Meagan Sheldon, Camilo Pena  and Kenneth Nugent 

J. Clin. Med. **2025**, *14*, 756

Обзор

Расстройства водно-электролитного баланса при черепно-мозговой травме: клинические проявления и стратегии лечения

Перевод А.А. Науменко

Южно-Сахалинск

2025 год



АННОТАЦИЯ

Травматические повреждения головного мозга (ЧМТ) вызывают прямое повреждение центральной нервной системы. Проявление зависит от локализации, типа и тяжести травмы. Дополнительное повреждение может развиваться вторично из-за компрессии, нарушения церебральной перфузии и изменений уровня натрия, что приводит либо к клеточному отеку, либо к обезвоживанию. Осмоляльность плазмы (Posm) является критическим параметром, на который влияют концентрации растворенных веществ, включая натрий, глюкозу и мочевины, и является важным вопросом при рассмотрении уровня натрия у этих пациентов. Хотя Posm можно рассчитать с помощью стандартной формулы, прямые измерения с помощью осмометрии обеспечивают большую точность. Важно различать осмоляльность и тоничность; последняя относится конкретно к эффективным растворенным веществам, которые управляют движением воды во внеклеточной жидкости. Натрий и его анионы являются эффективными растворенными веществами, тогда как мочевина и глюкоза оказывают переменное воздействие из-за своей проницаемости и зависимости от инсулина. После ЧМТ может возникнуть нарушение регуляции осморегуляции, которое повлияет на неврологические исходы. Осморецепторы в мозге регулируют секрецию аргинина-вазопрессина в ответ на изменения эффективных концентраций растворенных веществ, причем хлорид натрия и маннитол являются мощными стимулами. Регулирование осмоляльности плазмы, обычно поддерживаемое в пределах $\pm 5\%$ от диапазона 280–295 мОсм/кг H_2O , имеет решающее значение для гомеостаза и зависит от механизмов антидиуреза и жажды. В этом повествовательном обзоре подчеркиваются сложности осморегуляции в контексте ЧМТ и их клинические последствия, особенно касающиеся развития таких состояний, как несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и аномальная жажда.

Ключевые слова: ●черепно-мозговая травма; ●гематоэнцефалический барьер; ●несахарный диабет; ●синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; ●жажда; ●гипонатриемия; ●гипернатриемия.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) имеют сложные проявления [1]. Важными факторами при этом являются тип, локализация и тяжесть травмы. Первоначальная классификация этих пациентов часто использует три пункта: шкалу комы Глазго, время, необходимое для восстановления сознания, и длительность посттравматической амнезии. Факторы, которые влияют на результаты, включают возраст человека, сопутствующие заболевания и доступ к специализированным лечебным учреждениям [2,3]. Последствия травмы можно проанализировать как острые собы-



тия во время госпитализации и хронические осложнения после госпитализации. Вторичное повреждение после первоначального травматического события, вероятно, развивается, когда у пациентов повышается внутричерепное давление, усиливается внутричерепное кровоотечение, снижается мозговой кровоток из-за гипотонии или вазоспазма, судорог и аномальных электролитов, что приводит к клеточной дисфункции, т. е. обезвоживанию или отеку. *Smith et al.* сообщили о результатах 151 пациента, которые обратились в травматологический центр [4]. Пациенты были разделены на две группы: гипонатриемия менее 135 мЭкв/л при поступлении и отсутствие гипонатриемии. Гипонатриемия ассоциировалась со смертностью (45,5% умерли) и являлась важным предиктором смертности в множественном регрессионном анализе. Программа травматологии Американского колледжа хирургов опубликовала рекомендации по наилучшей практике лечения ЧМТ в 2024 году [1]. Цели лечения, рекомендуемые в этом руководстве, включают уровень натрия в сыворотке в диапазоне от 135 до 145 мЭкв/л и осмоляльность сыворотки ≤ 320 мОсм/кг, и это указывает на то, что стандартная медицинская помощь имеет решающее значение во время первоначальной госпитализации.

Центр по контролю и профилактике заболеваний публикует информацию о ежегодном количестве и уровне смертности на 100 000 случаев ЧМТ в Соединенных Штатах [5]. В 2018 году было зарегистрировано 60 565 случаев смерти, связанных с ЧМТ, и 60 611 случаев смерти в 2019 году. Заболеваемость в 2019 году варьировалась от 1,3 на 100 000 у детей в возрасте от 5 до 9 лет до 76,7 на 100 000 у взрослых в возрасте старше 75 лет. Скорректированный уровень смертности был примерно в три раза выше у мужчин. Уровень непреднамеренных смертей в результате дорожно-транспортных происшествий составил 3,1 на 100 000 для всех возрастов, уровень непреднамеренных падений составил 5,5 на 100 000 для всех возрастов, а уровень самоубийств - 7,5 на 100 000 для всех возрастов. Скорректированные показатели для всех возрастов в этих трех категориях были выше у мужчин, чем у женщин. *Flores-Sandoval et al. (2024)* опубликовали систематический обзор исследований, в которых сообщалось о смертности взрослых с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести [6]. В этот обзор вошли 64 исследования, опубликованные в период с 1992 по 2022 год. Смертность была выше у пациентов старше 60 лет, чем у молодых взрослых. Кроме того, пожилые люди (>65 лет) с меньшей вероятностью выписывались домой, чем молодые, и с большей вероятностью переводились в учреждения квалифицированного сестринского ухода, стационарную реабилитацию и паллиативную или хосписную помощь. Эти исследования показывают, что ЧМТ встречается во всех возрастных группах и может иметь важные последствия, включая смерть и хроническую инвалидность. Следовательно, немедленное медицинское и хирургическое лечение становится приоритетом во всех медицинских учреждениях, принимающих этих пациентов.



В этом обзоре обсуждается важность осмоляльности внеклеточной жидкости и регуляции в клеточном гомеостазе после ЧМТ и нарушение гематоэнцефалического барьера при ЧМТ как часть патогенеза осложнений. В нем также анализируются важные нарушения электролитного баланса, которые могут развиваться после ЧМТ, включая несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, церебральный сольтеряющий синдром и первичные расстройства жажды у этих пациентов. Эти расстройства могут спровоцировать очень ненормальные уровни натрия и оказывать важное влияние на объемы клеток мозга и клеточную функцию, что требует немедленного внимания при лечении этих пациентов. В этом обзоре представлен сводный ресурс для врачей, ведущих таких пациентов в отделениях интенсивной терапии, и предупреждается о возможности хронических нарушений натрия после фазы лечения в остром периоде в стационаре.

МЕТОДЫ

Для поиска литературы в этом исследовании использовался PubMed. Термины MeSH включали повреждение головного мозга, травматический; синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; несахарный диабет; полидипсия, психогенная; гипонатриемия; гипернатриемия; гематоэнцефалический барьер; и осмолярная концентрация. Текстовое слово было «церебральный сольтеряющий синдром». Эти термины также использовались в Google и Google Scholar для дополнительных поисков. Поиск ограничивался публикациями на английском языке с упором на взрослых пациентов. Список ссылок из восстановленных статей также был просмотрен на предмет дополнительных статей.

КОНТРОЛЬ ОБЪЕМА И ОСМОЛЯЛЬНОСТИ ПРИ ЧМТ

Осмоляльность плазмы ($Posm$) в первую очередь определяется концентрацией растворенных веществ в плазме, включая натрий, глюкозу и мочевины. Перед тем как рассматривать ее расчет, важно понять разницу между осмоляльностью и тоничностью. Осмоляльность относится к общей концентрации всех растворенных частиц (растворенных веществ) в растворе, независимо от их способности пересекать клеточные мембраны. Однако тоничность относится конкретно к эффективному осмотическому давлению, оказываемому растворенными веществами, которые не могут свободно пересекать клеточные мембраны. Это растворенные вещества, которые управляют движением воды между жидкостными компартментами. Натрий и сопутствующие ему анионы являются эффективными растворенными веществами; мочевины и глюкоза оказывают различные эффекты в зависимости от их проницаемости и зависимости от инсулина соответственно [7].



Осмоляльность плазмы можно рассчитать с помощью стандартной формулы, хотя прямое измерение с помощью осмометрии является более точным. Стандартная формула выглядит следующим образом:

$$Posm \text{ (ммоль/кг)} = 2 \times Na \text{ сыворотки (мЭкв/л)} + \text{глюкоза (мг/дл)}/18 + \text{мочевина (мг/дл)}/2,8$$

Однако для определения эффективной осмоляльности (тоничности), которая отражает осмотическое давление, обуславливающее движение воды через клеточные мембраны, мочевины следует исключить, поскольку она легко проникает через клеточные мембраны:

$$\text{Эффективная Posm (ммоль/кг)} \approx 2 \times \text{сывороточный Na (мЭкв/л)} + \text{глюкоза (мг/дл)}/18$$

После ЧМТ нарушение осморегуляции может существенно повлиять на неврологические исходы. Осморецепторы в мозге регулируют секрецию аргинин-вазопрессина в ответ на изменения эффективных концентраций растворенных веществ. Хлорид натрия и маннитол являются мощными стимулами для высвобождения аргинин-вазопрессина. Регуляция осмоляльности плазмы, обычно поддерживаемая в пределах $\pm 5\%$ от диапазона 280–295 мОсм/кг H_2O , основана на механизмах антидиуреза и жажды. В этом разделе обзора подчеркиваются сложности осморегуляции при ЧМТ и их клинические последствия [8].

Закон осмоса объясняет движение воды через полупроницаемые мембраны — те, которые пропускают воду, но не растворенные вещества. Когда полупроницаемая мембрана разделяется на два отсека, молекулы воды будут диффундировать в область с более высокой концентрацией растворенных веществ. Таким образом, увеличение свободной воды во внеклеточном пространстве вызовет движение воды через мембрану, что приведет к внутриклеточному расширению, в то время как уменьшение свободной воды во внеклеточном пространстве вызовет перемещение воды из клеток во внеклеточное пространство. Увеличение объема также увеличивает внешнее сжатие мозговых клеток в замкнутом пространстве, а уменьшение объема, вероятно, нарушит нервные пути и функцию [7].

Осморецепторы в мозге определяют концентрацию растворенных веществ и модулируют секрецию аргинин-вазопрессина из задней части гипофиза. Только эффективные растворенные вещества стимулируют секрецию аргинин-вазопрессина; исследования показали, что такие растворенные вещества, как хлорид натрия и маннитол, значительно более эффективны, чем мочевина или глюкоза в этом процессе [8]. Осмоляльность плазмы строго регулируется в пределах $\pm 5\%$, при этом нормальный диапазон составляет 280–295 мОсм/кг, что обусловлено тоничностью, а не об-



щей осмоляльностью. Два основных механизма поддерживают эффективную осмоляльность: гипофизарная секреция аргинин-вазопрессина, которая способствует антидиурезу, и реакция жажды, которая компенсирует потери воды. Каждый механизм регулируется различными регуляторными процессами.

Нейрогипофиз представляет собой место, где аргинин-вазопрессин синтезируется в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах, затем транспортируется вниз по гипофизарному стеблю, после чего высвобождается в капилляры из нейронных окончаний в задней части гипофиза. Повреждение этой области, например, при ЧМТ, может не привести к несахарному диабету, если тела клеток, продуцирующих аргинин-вазопрессин в гипоталамусе, остаются неповрежденными, поскольку гормон может высвобождаться из более высоких гипоталамических областей [7].

Ген вазопрессина кодирует 154-аминокислотный прогормон, который расщепляется на три пептида: нейрофизин, аргинин-вазопрессин на аминоконце (состоящий из 9 аминокислот) и копептин на карбоксильном конце. Копептин выделяется в эквимольных количествах с аргинин-вазопрессином; из-за своего большего размера и более длительного периода полураспада он служит предпочтительным сурrogатным маркером секреции аргинин-вазопрессина. Попадая в кровоток, аргинин-вазопрессин взаимодействует с тремя основными подтипами рецепторов: V1a, V1b и V2. Почки исключительно чувствительны к изменениям концентрации аргинин-вазопрессина в плазме, а объем мочи обратно пропорционален этой концентрации. В частности, более низкие уровни аргинин-вазопрессина приводят к увеличению выделения мочи, а в случаях центрального несахарного диабета скорость выделения мочи может достигать 1000 миллилитров в час. Физиологические концентрации мочи возникают при уровнях аргинин-вазопрессина в плазме в диапазоне от 0,5 до 5,0 пг/мл. Хотя барорецепторы менее чувствительны к уровням аргинин-вазопрессина, они также стимулируют его высвобождение в ответ на изменения артериального давления и объема крови, превышающие 10–15% [9]. Жажда линейно коррелирует с колебаниями осмоляльности плазмы, но эта реакция не одновременна с секрецией аргинин-вазопрессина. Для стимуляции жажды требуется более высокий порог осмоляльности плазмы, обычно 5–10 мОсм/кг, по сравнению с высвобождением аргинин-вазопрессина что позиционирует аргинин-вазопрессин как первичный осмотический регулятор [10,11].

Центр жажды анатомически отличается от нейронов, продуцирующих аргинин-вазопрессин, и был идентифицирован с помощью позитронно-эмиссионной томографии в передней поясной коре; однако оба центра получают входные сигналы от осморецепторов [12]. Первичные осморецепторы расположены в передней стенке третьего желудочка, простираясь от передней комиссуры до сосудистого органа терминальной пластинки (OVLT), в совокупности, именуемые областью AV₃V. OVLT, расположенный за пределами гематоэнцефалического барьера, позволяет быстро



определять изменения осмоляльности плазмы, что стимулирует как жажду, так и секрецию аргинин-вазопрессина [13].

Травматические поражения, затрагивающие нейроны аргинин-вазопрессина, приводят к снижению его секреции, что вызывает развитие несахарного диабета, характеризующемуся полидипсией и полиурией. Напротив, поражение переднего гипоталамуса, которое повреждает осморецепторы, может привести как к потере секреции аргинин-вазопрессина, так и к отсутствию жажды и вызывает расстройство, называемое адипсическим несахарным диабетом. Эти пациенты часто хронически гиперосмолярны, что указывает на то, что одной секреции аргинин-вазопрессина недостаточно для поддержания водного гомеостаза. Диагностика этого состояния может быть сложной, поскольку пациенты не способны секретировать аргинин-вазопрессин в ответ на гиперосмолярные стимулы, но могут реагировать на гиповолемию. Эта комбинация отражает селективную дисфункцию осморецепторов, что согласуется с пониманием различных барорецепторных путей в мозге [14,15].

НАРУШЕНИЕ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Мозг защищен гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), образованным эндотелиальными клетками, окруженными церебральными перicyтами и ножками астроцитов [16,17]. Объем спинномозговой жидкости составляет от 20 до 25 мл, объем субарахноидального пространства составляет приблизительно 120 мл, а объем интерстициальной жидкости в мозге составляет приблизительно 250 мл [18]. Концентрации электролитов в этих жидкостях включают натрий от 135 до 150 ммоль/л, калий от 2,7 до 3,9 ммоль/л и хлор от 110 до 125 ммоль/л. Уровни белка варьируются от 15 до 60 мг/дл. Состав жидкостей строго контролируется плотными соединениями в эндотелиальных клетках и процессами транспорта через эти клетки (**Рисунок 1**).

Травматическое повреждение мозга вызывает значительное нарушение ГЭБ, что может способствовать возникновению вторичных механизмов повреждения. Это нарушение обычно происходит в течение нескольких часов после первоначального повреждения и может сохраняться в течение многих лет у некоторых пациентов. Разрушение ГЭБ позволяет плазме с сывороточными белками, такими как фибриноген и иммуноглобулины, лейкоциты, эритроциты и тромбоциты, выходить в жидкость вокруг паренхимы мозга, явление, наблюдаемое как при острых, так и при хронических случаях ЧМТ [19]. Степень повреждения, связанного с нарушением гематоэнцефалического барьера, зависит от степени нарушения, развития фибриновых сгустков и микротромбов в этой области и повышения давления интерстициальной жидкости.

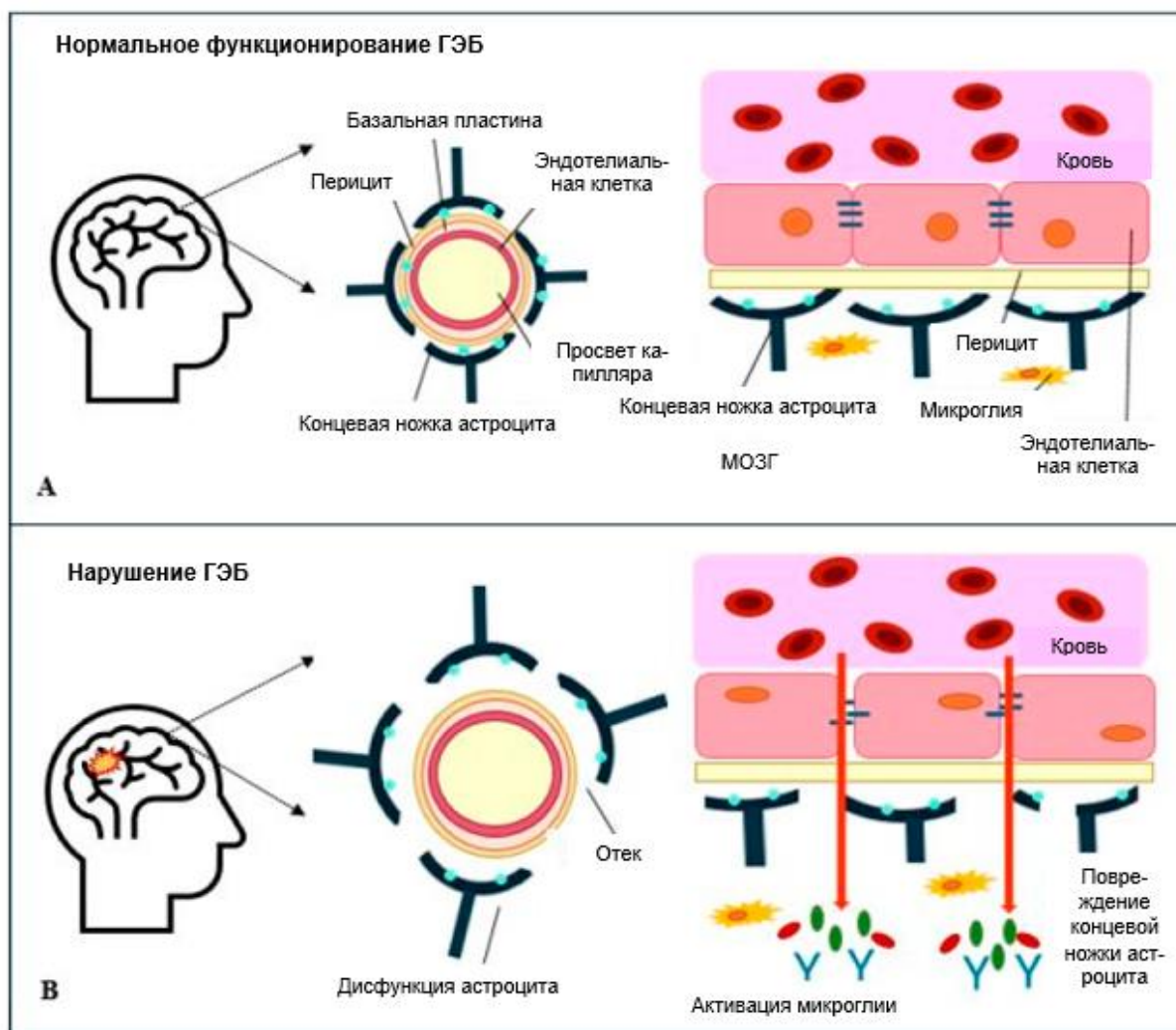


Рисунок 1. Схематическое изображение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Панель А показывает различные компоненты в физиологических условиях, включая астроцитарные концевые отростки, перипиты, каналы аквапорина-4 (AQP4) и эндотелиальные клетки.

Панель В показывает часть результатов, когда нарушение ГЭБ происходит при травматическом повреждении мозга, приводящем к развитию отека мозга, прохождению веществ, предположительно плазмы, тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, фибриногена, иммуноглобулинов и других, а также роль активации микроглии в провоспалительном состоянии. Создано JF Декабрь 2024 г.

Нарушение ГЭБ способствует развитию отека мозга и травм посредством двух основных механизмов. Первый — вазогенный отек, характеризующийся накоплением жидкости в периваскулярном пространстве. Это накопление жидкости может привести к изменениям мозгового кровотока и повышению внутричерепного давления. Второй механизм — цитотоксический отек, включающий активацию ионных каналов, которые облегчают приток воды во внутриклеточные пространства, что еще больше нарушает целостность ГЭБ. Если не принять своевременных мер, эти процессы могут привести к необратимому повреждению тканей и гибели клеток, что в значительной степени способствует высоким показателям смертности, связанным с тяжелой ЧМТ [19]. В большинстве случаев степень и локализация нарушения ГЭБ



неизвестны, но эти нарушения, вероятно, способствуют прогрессирующему повреждению мозга.

Подводя итог, можно сказать, что повреждение гипоталамуса и гипофиза может вызвать изменения в секреции аргинин-вазопрессина и реакции жажды. Как увеличение, так и уменьшение этих двух гомеостатических процессов может привести к аномальной концентрации натрия и изменению объемов внутриклеточной и внеклеточной жидкости, что приводит к дополнительному повреждению клеток. Нарушение ГЭБ также способствует накоплению жидкости в местах повреждения. Увеличение объема жидкости приводит к возрастанию давления в замкнутом пространстве черепа и может потенциально вызвать дислокацию вещества мозга, а уменьшение объема, вероятно, искажает нервные структуры и снижает функции.

ОБЗОР КЛЕТОЧНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЯМИ НАТРИЯ

Гипотонус, помимо того, что вызывает клеточный отек, может привести к неврологической дисфункции через каскад событий, включающих измененную нейрональную возбудимость, нарушение синаптической передачи и нарушение ГЭБ [20,21]. Эти эффекты не связаны исключительно с изменениями объема клеток, но включают более широкие патофизиологические последствия осмотического стресса для сложной интегрированной функции мозга, включая астроцитарные каналы AQP4, которые регулируют движение воды через ГЭБ. Дисфункция в этой системе может привести к отеку мозга. Аналогичным образом, гипертонус, в первую очередь вызывая сморщивание клеток, может привести к кровоизлиянию в мозг из-за сокращения мозга и разрыва менингеальных сосудов. Возникающее в результате обезвоживание может также вызвать нарушение ГЭБ и, как следствие, осмотический дисбаланс. Эти осложнения могут проявляться в виде неврологических симптомов, а также более серьезных исходов, таких как дислокация мозга с вклинением и кровоизлияние. Первоначальный клеточный ответ регулируемого транспорта натрия и калия в конечном итоге недостаточен для полного противодействия осмотическому стрессу, что со временем (приблизительно через 48 ч) приводит к накоплению органических осмолитов; однако этот компенсаторный механизм может быть подавлен в случаях серьезных или быстрых осмотических изменений. Клиническая картина зависит от скорости осмолярного стресса, и дети и женщины более чувствительны к этому стрессу. Кроме того, реакция мозга различается при гипер- и гипоосмолярных состояниях, что влияет на сроки и тяжесть осложнений. Наиболее важные нарушения натрия рассматриваются в следующих разделах.



Несахарный диабет

Этиология

Несахарный диабет — гормональное расстройство, которое приводит к большому объему разбавленной мочи. Существует несколько клинических расстройств, связанных с полиурией; к ним относятся центральный и нефрогенный несахарный диабет, первичная полидипсия и редко гестационный несахарный диабет. Большинство случаев центрального несахарного диабета возникают после разрушения вазопрессинергических нейронов вследствие ЧМТ, новообразованиями, нейрохирургическими процедурами или аутоиммунным воспалением, вовлекающим нейроны, секретирующие аргинин-вазопрессин [22]. Нефрогенный несахарный диабет является результатом резистентности почек к аргинин-вазопрессину из-за мутаций в гене, кодирующем рецептор аргинин-вазопрессина 2 (AVPR2) или аквапорин 2 (AQP2), побочных эффектов лекарств или нарушений электролитного баланса [23]. Лекарственные эффекты чаще всего вызываются литием или трициклическими антидепрессантами. Первичная полидипсия характеризуется чрезмерным потреблением жидкости, что приводит к полиурии, несмотря на сохранную секрецию аргинин-вазопрессина и соответствующую антидиуретическую реакцию почек [23]. Гестационный несахарный диабет развивается вторично по отношению к деградации антидиуретического гормона (АДГ), которая вызывается ферментом вазопрессиназой. Все расстройства с несахарным диабетом приводят к водному диурезу из-за невозможности концентрировать мочу.

Эпидемиология

Несахарный диабет — редкое заболевание, распространенность которого составляет 1 на 25 000, если учесть все причины. Он может проявиться в любом возрасте, и половой предрасположенности нет. Центральный несахарный диабет может быть приобретенным или наследственным и встречается в 20% случаев среднетяжелой или тяжелой ЧМТ и в 15% случаев нетравматических субарахноидальных кровоизлияний [22]. Преобладающие проявления несахарного диабета включают гипотоническую полиурию с выделением мочи более 50 мл/кг за 24 ч и полидипсию с потреблением жидкости более 3 л/день. Во время беременности центральный несахарный диабет может развиваться вторично по отношению к лимфоцитарному гипопитуитаризму [22]. Кроме того, ранее существующий парциальный центральный несахарный диабет у беременных женщин может стать более очевидным из-за метаболических эффектов плацентарной цистеинаминопептидазы, которая является ферментом, увеличивающим метаболический клиренс окситоцина и аргинин-вазопрессина [22]. Поэтому у пациентов с ЧМТ следует учитывать возможность возникновения несахарного диабета вследствие причин, не связанных с ЧМТ.



Травматическое повреждение головного мозга обычно происходит после автомобильных аварий, нападений или падений. Эта травма может вызвать отек вокруг гипоталамо-гипофизарной оси или прямое повреждение паравентрикулярных нейронов, супраоптических гипоталамических нейронов, ножки гипофиза и аксонных терминалей в задней части гипофиза. Эти аномалии могут быть временными, если супраоптические и паравентрикулярные нейроны образуют новые сосудистые соединения, или могут стать постоянными [24]. Транзиторный несахарный диабет часто наблюдается при трансфеноидальной хирургии опухолей гипофиза или турецкого седла/супраселлярных поражений. Будучи транзиторным, посттравматический несахарный диабет может длиться от нескольких дней до нескольких недель и связан с высоким уровнем смертности, особенно когда он возникает очень рано после черепно-мозговой травмы [25].

Диагноз

Диагноз несахарного диабета подтверждается 24-х часовым сбором мочи, измерением объема мочи и уровня осмоляльности, а также измерением осмоляльности плазмы, уровня натрия и уровня копептина. Для постановки этого диагноза может потребоваться дополнительное исследование с введением гипертонического раствора или тестированием стимуляции аргинином. Осмоляльность плазмы <280 мосм/кг и уровень натрия <135 мЭкв/л указывают на первичную полидипсию. Осмоляльность плазмы >280 мосм/кг и уровень натрия >147 мЭкв/л указывают на центральный или нефрогенный несахарный диабет. Чтобы дифференцировать эти состояния, следует измерить уровень копептина. Копептин $\leq 4,9$ пмоль/л встречается при центральном несахарном диабете, тогда как уровень $\geq 21,4$ пмоль/л указывает на нефрогенную причину. Если и уровень натрия плазмы, и уровень осмоляльности попадают в нормальный диапазон, может потребоваться более специализированное тестирование. Тест на лишение воды был стандартом, используемым для диагностики несахарного диабета в течение многих лет; однако он имеет низкую диагностическую точность, около 70%. В качестве альтернативы, базальные уровни копептина, инфузия гипертонического солевого раствора и тестирование стимуляции аргинином имеют значительно более высокую чувствительность и специфичность. Уровни копептина, измеренные до тестов на лишение воды или стимуляцию, которые превышают 21,4 пмоль/л, имеют 100% чувствительность и специфичность для диагностики нефрогенного несахарного диабета [23]. Тест с гипертоническим солевым раствором можно использовать для дифференциации пациентов с первичной полидипсией от пациентов с центральным несахарным диабетом с 93% чувствительностью и 100% специфичностью [23]. Этот тест выполняется путем инфузии 250 мл 3% гипертонического солевого раствора в течение 15 минут, а затем инфузии 0,15 мл 3% солевого раствора/кг/минуту с измерением уровней копептина и натрия каждые 30



минут. При тестировании стимуляции аргинином уровни копептина, измеренные после инфузии аргинина, имели 92% чувствительности и 93% специфичности, что позволяет отличить центральный несахарный диабет от первичной полидипсии [23]. Наконец, если диагностирован центральный несахарный диабет, МРТ необходима для изучения этиологии. Классические результаты МРТ включают потерю яркого пятна задней доли гипофиза, что представляет собой истощение или отсутствие сохраненного аргинин-вазопрессина [26]. Однако потеря яркого пятна может также происходить с возрастом. Второй наиболее распространенной аномалией МРТ является утолщение или увеличение стебля гипофиза [25]. Утолщение стебля гипофиза также может возникать при небольших краниофарингиомах, лимфоцитарном гипофизите, инфильтративных расстройствах, аутоиммунном несахарном диабете и метастазах, таких как герминома у детей и молодых людей [25].

Лечение

Десмопрессин является предпочтительным средством лечения центрального и гестационного несахарного диабета и может вводиться перорально, интраназально, подкожно или внутривенно. Дозы перорального десмопрессина варьируются от 0,05 мг до 0,8 мг (в разделенных дозах) в день. Пероральная форма имеет более низкую эффективность, чем назальная форма, поскольку только около 5% всасывается из кишечника [23]. Назальные дозы варьируются от 10 мкг до 20 мкг в день. Внутривенное или подкожное введение используется при остром несахарном диабете, который часто возникает после ЧМТ или нейрохирургической операции. Нефрогенный несахарный диабет требует прекращения приема всех виновных лекарств и использования почечной диеты для предотвращения гипернатриемии [27]. Лечение первичной полидипсии направлено на регулирование потребления воды с возможным дополнительным использованием антипсихотических препаратов. Хроническое употребление алкоголя, особенно пива, с одновременным применением десмопрессина не рекомендуется из-за риска гипонатриемии и судорог, вызванных алкоголем. Пациентам с ЧМТ и несахарным диабетом необходимо следить за потреблением жидкости, выделением мочи и уровнем натрия для поддержания оптимального уровня электролитов и тоничности сыворотки.

Естественное течение этого расстройства после ЧМТ варьируемо. Оно может разрешиться и сделать любое текущее лечение ненужным и потенциально опасным при гипергидратации (**Таблица 1**).



Таблица 1. Несахарный диабет и черепно-мозговая травма

Частота	- В целом, у 15–20% пациентов с ЧМТ развивается несахарный диабет. - Точные цифры определить сложно из-за различий в диагностических критериях и популяциях пациентов.
Патофизиология, связанная с травмой	- Прямое повреждение гипоталамо-гипофизарной оси, часто вовлекающее супраоптические и паравентрикулярные ядра. - Нарушение синтеза, транспорта или высвобождения аргинин-вазопрессина. - Повреждение задней доли гипофиза. - Отек или кровоизлияние, влияющие на гипоталамо-гипофизарную ось. - Косвенные эффекты от повышенного внутричерепного давления или других осложнений, связанных с ЧМТ, могут нарушить водный гомеостаз.
Патофизиология нарушений обмена натрия	- Дефицит или нарушение действия антидиуретического гормона (АДГ) приводит к снижению реабсорбции воды в почках. - Это приводит к увеличению выделения свободной воды и повышению осмоляльности сыворотки. - Полиурия и полидипсия являются классическими симптомами, возникающими в результате попытки организма восстановить баланс жидкости. Гипернатриемия возникает из-за чрезмерной потери воды и является серьезным клиническим признаком. - Низкая осмоляльность мочи обусловлена неспособностью почек концентрировать мочу.
Лабораторная диагностика	- Гипернатриемия (сывороточный натрий >145 мЭкв/л). - Повышенная осмоляльность сыворотки (>295 мосм/кг). - Низкая осмоляльность мочи (<300 мосм/кг). - Низкий уровень копептина (<5 пмоль/л при центральном несахарном диабете). - Для дифференциации центрального и нефрогенного несахарного диабета можно использовать тест на лишение воды. Инфузия гипертонического солевого раствора или стимуляционные тесты с аргинином и вазопрессином более чувствительны и специфичны.
Лечение	- Десмопрессин (синтетический аргинин-вазопрессин): пероральное, интраназальное, подкожное или внутривенное введение. - Возмещение жидкости для коррекции обезвоживания и гипернатриемии. - Лечение основных осложнений, связанных с ЧМТ. - Управление сопутствующими поведенческими или психиатрическими проблемами, такими как психогенная полидипсия. - Тщательный мониторинг баланса жидкости и уровня электролитов в сыворотке.
Летальность	В некоторых исследованиях сообщается о ~60% летальности (примечание: смертность во многом зависит от тяжести как несахарного диабета, так и основной черепно-мозговой травмы). Это популяция пациентов, и другие факторы, вероятно, способствуют высокой смертности.



Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Эпидемиология

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) характеризуется чрезмерным высвобождением или действием антидиуретического гормона, что приводит к задержке воды и последующей гипонатриемии. Это расстройство обычно возникает из-за травм, затрагивающих гипоталамус и заднюю долю гипофиза, где вырабатывается и секретируется антидиуретический гормон [28]. Почечные каналцы, особенно собирательные трубочки, также способствуют этому синдрому, неадекватно реагируя на уровни антидиуретического гормона [29]. Кроме того, эктопическая продукция антидиуретического гормона, особенно в случаях мелкоклеточного рака легких, является хорошо известной причиной SIADH [30]. В контексте черепно-мозговой травмы имеются ограниченные данные относительно конкретных мест повреждения, связанных с SIADH. В одном из отчетов о случаях предполагается, что хроническая гипонатриемия, возникающая в результате синдрома дефицита антидиуретического гормона после ЧМТ, может быть следствием повреждения ножки гипофиза или задней доли гипофиза, хотя в этом случае при КТ или МРТ головного мозга структурных аномалий не наблюдалось [31].

Частота SIADH у пациентов с ЧМТ остается недостаточно изученной в существующей литературе. *Chendrasekhar et al.* обнаружили, что среди 310 пациентов с тяжелой ЧМТ у 32 пациентов (10%) был диагностирован SIADH [32]. Другие исследования также выявили SIADH как значительный фактор гипонатриемии у этих пациентов. Например, *Born et al.* сообщили, что в когорте из 109 пациентов с тяжелой ЧМТ у 36 человек (33%) наблюдалась гипонатриемия, приписываемая SIADH [33]. Аналогичным образом, *Agha et al.* изучили 102 пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени и обнаружили, что у 14 пациентов (13,7%) была гипонатриемия, причем 13 случаев были связаны с SIADH, а один - с церебральным сольтеряющим синдромом (CSWS) [24].

Напротив, *Lohani u Devkota* наблюдали другую заболеваемость; среди 298 пациентов с ЧМТ у 50 (16,8%) наблюдалась гипонатриемия. У тридцати семи из этих пациентов наблюдалось улучшение только при добавлении натрия, и они не соответствовали клиническим критериям SIADH; тринадцати потребовалась дополнительная терапия по удержанию натрия, и им был поставлен диагноз CSWS на основании клинических симптомов. Авторы подчеркнули значительную неясность в литературе относительно механизмов, лежащих в основе гипонатриемии при ЧМТ, сославшись на изменчивость сообщаемых показателей SIADH, CSWS и гипопитуитаризма. Они рекомендовали провести больше исследований, включающих оценку объема крови и гормональных оценок, чтобы выяснить причины и частоту гипонатриемии после ЧМТ [34].



Клиническая картина

Клинические проявления SIADH у пациентов с ЧМТ зависят от типа травмы и концентрации Na^+ . В исследовании с участием 298 пациентов с ЧМТ у 50 человек (16,8%) во время госпитализации наблюдалась гипонатриемия. Частота встречаемости варьировалась в зависимости от типа ЧМТ: у 47,9% пациентов были ушибы головного мозга, у 34,8% — острые субдуральные гематомы, у 25% — острые эпидуральные гематомы и у 15,9% — хронические субдуральные гематомы. Большинство случаев гипонатриемии возникало в течение трех дней после травмы, а второй пик наблюдался через восемь дней. Средний уровень натрия в сыворотке во время первоначального лечения составлял $133,7 \pm 0,4$ мЭкв/л. Хотя конкретные симптомы не были подробно описаны, было отмечено, что гипонатриемия может проявляться спектром симптомов, начиная от легких проявлений, таких как тошнота и головные боли, до тяжелых осложнений, таких как судороги и кома [35]. Кроме того, исследование показало, что гипонатриемия была связана с длительным пребыванием в больнице и худшими клиническими исходами у пациентов с ЧМТ. Не было никакой существенной разницы в начальных баллах по шкале комы Глазго между пациентами, у которых развилась гипонатриемия, и пациентами, у которых она не развилась. Необходимость различать SIADH и CSWS у пациентов с ЧМТ была подчеркнута, поскольку подходы к лечению различаются. Из 50 пациентов с гипонатриемией 37 положительно отреагировали на добавление натрия, в то время как 13 потребовалось дополнительное лечение гидрокортизоном для стойкого натрийуреза. Точные механизмы, лежащие в основе гипонатриемии после ЧМТ, остаются неясными и, вероятно, являются многофакторными, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, включающих оценку объема крови и гормонального фона, для лучшего понимания этиологии гипонатриемии у этих пациентов [35].

Диагностика

Диагностика SIADH требует определенных критериев, которые оценивают осмоляльность, концентрацию мочи и объемный статус, исключая другие потенциальные причины. Ключевые диагностические критерии включают сниженную осмоляльность внеклеточной жидкости, т. е. осмоляльность плазмы ниже 275 мосм/кг, и неадекватную концентрацию мочи, т. е. осмоляльность мочи выше 100 мосм/кг, несмотря на нормальную функцию почек. Пациенты с SIADH клинически эуволемичны без перегрузки жидкостью или обезвоживания и имеют повышенную экскрецию натрия с мочой (более 30 мЭкв/л) при нормальном потреблении соли и воды. Вспомогательные критерии для диагностики SIADH включают низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке (ниже 238 ммоль/л), низкий азот мочевины крови (ниже 3.75 ммоль/л) и некорригированную гипонатриемию при увеличении объема с улучшением после ограничения жидкости. В некоторых случаях может быть использован



тест с водной нагрузкой; Аномальные результаты, т. е. выделение менее 80% от 20 мл/кг водной нагрузки в течение четырех часов, также подтверждают диагноз SIADH. Повышенные уровни аргинин-вазопрессина в плазме при наличии гипотонии и клинической эуволемии также подтверждают этот диагноз [36].

Исключение других причин эуволемической гипонатриемии, таких как гипотиреоз, дефицит глюкокортикоидов или прием лекарств, стимулирующих высвобождение аргинин-вазопрессина, имеет решающее значение для подтверждения диагноза SIADH. Фракционная экскреция мочевой кислоты более 12% может дополнительно отличить SIADH от гиповолемической гипонатриемии. Этот диагностический подход обычно включает комплексное лабораторное тестирование, оценку состояния объема и пробы с ограничением воды. В сложных случаях может потребоваться измерение уровней аргинин-вазопрессина или копептина, а также проведение тестов с водной нагрузкой. В целом, для диагностики SIADH достаточно соблюдения основных критериев у эуволемического пациента при исключении других причин [36].

Лечение

Частота гипонатриемии у пациентов с ЧМТ варьируется в зависимости от исследования. Согласно исследованию *Moro study* (2007), частота составила 16,8%, при этом у 50 из 298 пациентов с ЧМТ наблюдалась гипонатриемия. Это состояние было связано с более длительным пребыванием в больнице и более плохими клиническими результатами. Среди пациентов с гипонатриемией у 37 наблюдалось улучшение только при приеме добавок натрия, а 13 нуждались в дополнительном лечении гидрокортизоном из-за постоянного натрийуреза. Введение гидрокортизона значительно снижало как экскрецию натрия, так и объем мочи, что указывает на его эффективность в лечении гипонатриемии [35].

Rajagopal et al. (2017) сообщили о частоте гипонатриемии 13,2% у пациентов с ЧМТ (198 из 1500). Травматическое субарахноидальное кровоизлияние было наиболее частой аномалией при КТ-сканировании при поступлении у пациентов, у которых развилась гипонатриемия. Авторы отметили, что раннее лечение флудрокортизоном значительно сократило продолжительность пребывания в больнице для пострадавших пациентов, и они предложили протокол лечения гипонатриемии у пациентов с ЧМТ, в котором флудрокортизон использовался на ранней стадии в случаях, сопровождающихся натрийурезом. Этот подход направлен на упрощение лечения за счет устранения необходимости различать SIADH и CSW, что потенциально оптимизирует лечение пациентов [37].

Для всех пациентов с SIADH важен тщательный мониторинг уровня натрия в сыворотке крови, особенно в течение первых 24–48 часов лечения, чтобы предотвра-



тять слишком быструю коррекцию, которая может привести к синдрому осмотической демиелинизации. В целом, скорость коррекции натрия должна оставаться ниже 8–12 мЭкв/л в течение 24 часов или 18 мЭкв/л в течение 48 часов; у пациентов с высоким риском осмотической демиелинизации рекомендуются еще более медленные скорости коррекции (например, ниже 8 мЭкв/л в течение 24 часов). Гипонатриемию и гипоосмоляльность можно лечить гипертоническим солевым раствором, изотоническим солевым раствором, ограничением приема воды, петлевыми диуретиками, мочевиной или антагонистами рецептора вазопрессина [38]. Персонализированное лечение, основанное на тяжести гипонатриемии, симптомах и факторах риска пациента, имеет важное значение для безопасного и эффективного лечения [28]. У таких пациентов существует риск развития синдрома осмотической демиелинизации, причем у некоторых пациентов он развивается даже при нормальном уровне натрия.

Чистый эффект этого расстройства на баланс жидкости и уровень натрия будет зависеть от остаточных уровней антидиуретического гормона. Кроме того, возможность церебрального сольтеряющего синдрома следует рассматривать как альтернативное объяснение гипонатриемии (**Таблица 2**).

Таблица 2. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона при черепно-мозговой травме

Частота	• Частота случаев сильно различается в разных исследованиях (10–40% при тяжелой ЧМТ). • Точные цифры определить сложно из-за различий в диагностических критериях и популяциях пациентов.
Патофизиология, связанная с травмой	• Нарушение гипоталамо-гипофизарной оси, вызванное ЧМТ. • Потенциальное прямое повреждение нейросекреторных клеток. • Косвенные эффекты через повышенное внутричерепное давление (ВЧД). • Нарушение гематоэнцефалического барьера. • Вторичные эффекты от повышенного ВЧД, отека мозга или других осложнений, связанных с ЧМТ.
Патофизиология нарушений обмена натрия	• Нарушенная секреция АДГ или повышенная чувствительность почек к АДГ. • Чрезмерная реабсорбция воды приводит к гипонатриемии разбавления. • Нарушенные механизмы жажды могут усугубить это состояние.
Лабораторная диагностика	• Гипонатриемия (<135 мЭкв/л). • Гипоосмолярность (<275 мосм/кг). • Гиперосмолярность мочи (>100 мосм/кг). • Нормальная или слегка повышенная концентрация натрия в моче. • Эуволемия или умеренная гиперволемия. • Низкие уровни сывороточной мочевой кислоты и азота мочевины. • Могут присутствовать повышенные уровни копептина. • Тест на лишение воды может быть полезен в отдельных случаях.
Лечение	• Ограничение жидкости (часто изначально).



	• Тщательный мониторинг уровня натрия в сыворотке и неврологического статуса. • Постепенная коррекция гипонатриемии для предотвращения осмотической демиелинизации. • Можно рассмотреть ваптаны (антагонисты рецепторов АДГ). • Поддерживающее лечение других осложнений ЧМТ.
Летальность	• Повышенная смертность связана с тяжелым SIADH при ЧМТ. • Риск смертности варьируется в зависимости от SIADH и тяжести ЧМТ. • Точные цифры получить сложно из-за изменчивости исследуемых популяций и диагностических критериев.

SIADH — синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона; **АДГ** — антидиуретический гормон.

Церебральный сольтеряющий синдром

Церебральный сольтеряющий синдром (CSWS) является еще одной важной причиной гипонатриемии у пациентов с ЧМТ и отличается от SIADH [32]. Хотя оба состояния могут приводить к гипонатриемии, CSWS характеризуется гиповолемией, тогда как SIADH обычно проявляется эуволемией или умеренной гиперволемией. *Chendrasekhar et al.* обнаружили, что из 310 пациентов с тяжелой ЧМТ у 125 (40%) развился CSWS, а у 32 (10%) развился SIADH. Это говорит о том, что CSWS может быть более распространенным, чем SIADH, у пациентов с ЧМТ. Пациенты с CSWS имели значительно худшие результаты, включая более тяжелую травму, более длительное пребывание в больнице и ОИТ, большую длительность ИВЛ и более низкие показатели выживаемости, чем пациенты с ЧМТ без CSWS [32]. Различие между CSWS и SIADH имеет решающее значение для надлежащего лечения. Оба расстройства можно первоначально лечить гипертоническим солевым раствором, но пациентам с CSWS часто требуется дополнительное увеличение объема, а иногда и терапия минералокортикоидами (например, флудрокортизоном) для постоянного натрийуреза [39].

Лечение пациентов с ЧМТ и нарушением обмена натрия может быть сложным, и может быть трудно определить, отражают ли аномальные уровни натрия клинический синдром, связанный с ЧМТ, или ошибки в лечении. Как гипонатриемия, так и гипернатриемия при ЧМТ ассоциируются с более худшими исходами. Гипонатриемия признана значимым независимым фактором, связанным с неблагоприятными неврологическими исходами у пациентов с ЧМТ. В одном исследовании гипонатриемия наблюдалась у 13,2% пациентов с ЧМТ и была связана с более высокой 6-ти месячной смертностью (23,5%), чем у пациентов с нормальным уровнем натрия (19,9%) [40]. Недавнее исследование выявило L-образную связь между уровнями натрия и внутрибольничной смертностью у пациентов с ЧМТ, при этом критический порог составляет 144,1 мЭкв/л. Пациенты с гипернатриемией (уровень натрия более 145 мЭкв/л) имели в 2,17 раза более высокий риск внутрибольничной смерти по



сравнению с пациентами с нормальным или низким уровнем натрия, даже после учета потенциальных сопутствующих переменных. Это указывает на то, что гипернатриемия независимо связана с повышенным риском смертности у пациентов с ЧМТ, как обсуждалось в разделе о несахарном диабете [41]. Кроме того, в другом исследовании сообщалось, что у 36,9% пациентов с тяжелой ЧМТ развилась гипернатриемия, которая также независимо связана с ранней смертностью. Результаты показывают, что показатели смертности высоки у пациентов с тяжелой гипернатриемией, и указывают на то, что врачи не должны чрезмерно корректировать гипонатриемию во время лечения как SIADH, так и CSWS [42].

Развитие гипонатриемии может иметь серьезные последствия с изменениями как осмоляльности, так и объема клеток. Лечение требует пристального внимания к изменениям уровня натрия, а быстрое повышение может вызвать синдром осмотической демиелинизации; это осложнение также развивалось в случаях с нормальным уровнем натрия [43,44]. Кроме того, поведение пациента во время лечения, особенно повышенное потребление жидкости, которое не регистрируется точно, может влиять на уровень натрия.

Таблица 3. Церебральный сольтеряющий синдром при ЧМТ

Частота	• Частота значительно варьируется в разных исследованиях (в некоторых исследованиях сообщается о 40% при тяжелой ЧМТ, но часто ниже). Распространенность, вероятно, зависит от тяжести ЧМТ, диагностических критериев и популяции пациентов. • Отличить CSWS от SIADH может быть сложно из-за перекрывающихся клинических признаков и необходимости учитывать объемный статус. • Точные диагностические критерии не являются общепринятыми.
Патофизиология, связанная с травмой	• Считается, что это вызвано нарушением гематоэнцефалического барьера, что приводит к чрезмерной потере натрия с мочой. • Возможно, связано с повышенным ВЧД, отеком мозга и/или активацией натрийуретических пептидов. • Механизмы, лежащие в основе CSWS при ЧМТ, до конца не изучены и, вероятно, являются многофакторными. Они могут включать прямое повреждение областей мозга, участвующих в регуляции натрия.
Патофизиология нарушений обмена натрия	• Чрезмерная потеря натрия почками, несмотря на эуволемию или гиповолемию, приводящая к гипонатриемии и гиповолемии. • Часто связана с постоянным натрийурезом. • Характеризуется низким эффективным циркулирующим объемом, несмотря на относительно нормальный общий уровень натрия в организме.
Лабораторная диагностика	• Гипонатриемия (<135 мЭкв/л) • Гиповолемия (низкое артериальное давление, тахикардия, повышенный уровень креатинина). • Высокая экскреция натрия с мочой (>20–40 мЭкв/л). • Осмоляльность мочи неадекватно низкая, при этом осмоляльность плазмы часто нормальная или слегка снижена. • Уровень мочевого кислоты в сыворотке может быть повышен.



Лечение	• Инфузионная терапия (обычно предпочтительнее изотонический солевой раствор). • Добавление натрия (перорально или внутривенно). • Минералокортикоиды (флудрокортизон) в отдельных случаях могут улучшить задержку натрия. • Лечение основных осложнений, связанных с ЧМТ.
Летальность	• Повышенная смертность связана с CSWS при ЧМТ, вероятно, из-за тяжести ЧМТ, осложнений гипонатриемии и трудностей лечения. • Точные цифры трудно получить из-за различий в исследуемых популяциях и диагностических критериях.

CSWS – церебральный сольтеряющий синдром; SIADH — синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

Жажда при черепно-мозговой травме

Первичная оценка пациентов с ЧМТ обычно фокусируется на уровне сознания и неврологическом статусе или травмах/дефицитах. Эти травмы могут вызывать психиатрические расстройства, которые, в свою очередь, могут иметь важные последствия для уровня натрия. Это приводит к сложному вопросу о том, было ли первоначальное расстройство связано с жаждой и потреблением жидкости или аномальными уровнями антидиуретического гормона.

Локализация травмы

Нормальная реакция жажды зависят от осмоляльности плазмы и орофарингеальной области, которая играет роль в секреции вазопрессина [45,46]. *Zimmerman et al.* обнаружили, что субфornикальный орган (*один из циркумвентрикулярных (расположенных вблизи третьего желудочка) органов нервной системы млекопитающих, отвечающий за поддержание энергетического и водно-солевого баланса организма*) участвует в упреждающей регуляции жажды, что позволяет модифицировать питьевое поведение [47]. В таких состояниях, как полидипсия, точная причина все еще не определена и, вероятно, является многофакторной. Имеющиеся данные предполагают, что это может быть связано с гиперчувствительностью, эффектами вазопрессина, повышением активности дофамина или даже дефектом осморегуляции. Стимуляция центра жажды в ответ на высокий уровень дофамина с повышенным потреблением воды может противодействовать эффектам некоторых психотропных препаратов, а также были описаны изменения в регуляции обратной связи гипоталамо-гипофизарной оси при хронической полидипсии [48].

Исследования выявили изменения в осмотической точке высвобождения вазопрессина у пациентов с шизофренией, и они усиливаются во время острых эпизодов психоза. Кроме того, дисфункция вазопрессина присутствует из-за нарушения гиппокампа в регуляции вазопрессина и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники,



что предполагает, что нарушение гиппокампа у субъектов, перенесших ЧМТ, увеличивает риск развития психогенной полидипсии [49,50].

Эпидемиология

Изучалась связь между жаждой и изменениями натрия, особенно у пациентов с психогенной полидипсией, которая включает в себя различные психиатрические состояния, такие как биполярное расстройство, психотическую депрессию и, чаще, шизофрению [51]. Пациенты с психогенной полидипсией потребляют больше воды, чем почки могут ее выводить, и пьют до 1 л/ч, что приводит к гипонатриемии из-за сочетания недостаточного потребления растворенных веществ и чрезмерного потребления воды [52].

Mercier-Guidez et al. обнаружили, что у 11–20% пациентов с хронической шизофренией наблюдается психогенная полидипсия при потреблении 5–15 л в день; у этих пациентов симптомы проявлялись, когда уровень натрия варьировался в диапазоне 106–114 мЭкв/л [53]. Текущие данные подтверждают идею о том, что ЧМТ является фактором риска шизофрении, особенно у пациентов с генетической восприимчивостью к психозу [54]. И наоборот, у взрослых пациентов, перенесших ЧМТ в пожилом возрасте без какой-либо семейной истории психических расстройств, также может развиваться шизофрения [51]. Исследование, проведенное *Trivedi* и его командой, показало, что у госпитализированных пациентов из-за ЧМТ вероятность шизофрении в 2,2 раза выше, особенно у мужчин. Большой риск присутствует у пациентов с биполярными расстройствами, тревожными расстройствами, расстройствами личности, злоупотреблением психоактивными веществами, умственной отсталостью и в молодом возрасте [55].

Клиническая картина

Симптомы, указывающие на гипонатриемию у пациентов с психическими расстройствами, включают головную боль, усталость, слабость, раздражительность, спутанность сознания, тошноту, рвоту и мышечные спазмы [56]. Проявление зависит от того, насколько низок уровень натрия и скорость его развития. Эти симптомы встречаются редко, за исключением пациентов с потреблением более 10 л в день, поскольку они достигли своей способности разбавлять мочу и развили полное подавление вазопрессина [57]. Также следует уделять внимание пациентам с недержанием мочи, включая энурез, поскольку это может указывать на полидипсию.

Диагностика

Часть обследования при рассмотрении отклонений, связанных с чрезмерной жаждой, требует исключения других причин полидипсии. Исследования с помощью визуализации потенциально полезны, поскольку центр жажды может быть затронут



инфильтративными заболеваниями [58]. Контекст пациента подскажет возможную этиологию; например, поведение психиатрического пациента с повышенным потреблением жидкости из-за бредовых состояний или обсессивно-компульсивных тенденций или использование психотропных препаратов с антихолинергическими побочными эффектами может привести к признакам и симптомам эпизодов с гипонатриемией [56,59]. Госпитализированные пациенты с алкоголизмом или расстройствами пищевого поведения могут использовать воду для достижения псевдосытости.

Тест на ограничение воды является золотым стандартом для диагностики психогенной полидипсии. В этом тесте Posm выше 295 мосм/кг вызывает максимальный почечный ответ на повышенный уровень вазопрессина. До теста у пациентов обычно очень разбавленная моча с осмоляльностью ниже 100 мосм/кг и низким уровнем вазопрессина. После проведения теста у пациентов концентрированная моча с осмоляльностью выше 600 мосм/кг и высоким уровнем вазопрессина [57].

Лечение

Начало и тяжесть будут определять подход к лечению; пациенты с острой симптоматической и тяжелой гипонатриемией нуждаются в лечении, описанном ранее в других разделах. Ограничение жидкости должно быть гарантировано у пациентов с психогенной полидипсией и гипонатриемией [58]. Нефармакологическое лечение должно включать подкрепляющие графики и ограничение жидкости. В контролируемых условиях, таких как больницы или дома престарелых, лечение должно включать измерение суточного веса и соблюдение коротких периодов ограничения жидкости (от 1 до 3 часов); острое увеличение веса более чем на 5–8 кг подвергает пациента риску водной интоксикации [60]. Фармакологические препараты могут включать антипсихотические препараты, например, рисперидон и клозапин, и другие препараты, такие как ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и альфа-блокаторы, и дали положительные результаты у этих пациентов [61-64]. Однако их использование было описано в тематических исследованиях, и нет крупных испытаний или четких рекомендаций. Долгосрочное управление требует поведенческого управления и пристального внимания со стороны медицинских работников из-за вероятности рецидива поведения.

Таблица 4. Жажда при черепно-мозговой травме

Частота	• Изменчивая, часто не оценивается напрямую; связана с гипонатриемией/гипернатриемией. • Связана с психиатрическими состояниями, такими как хроническая шизофрения, в 11–20% случаев, но неясные данные по другим психиатрическим состояниям.
----------------	---



Патофизиология, связанная с травмой	• Прямое повреждение гипоталамического центра жажды. • Повреждение осморецепторов. • Нарушение нервных путей, участвующих в регуляции жажды. • Повышенное ВЧД и отек мозга могут ухудшить ощущение жажды или реакцию на нее. • Вторичные психологические факторы, включая делирий или депрессию, также могут изменить восприятие жажды или поведение, связанное с употреблением алкоголя.
Патофизиология нарушений обмена натрия	• Аномальная жажда может привести либо к чрезмерному потреблению воды (психогенная полидипсия), что приводит к гипонатриемии, либо к недостаточному потреблению жидкости, что приводит к гипернатриемии (особенно в сочетании с несладким диабетом). • Возникающий в результате дисбаланс натрия вызывает серьезные клинические последствия, включая неврологические нарушения и повышенное внутричерепное давление.
Лабораторная диагностика	• Уровень натрия в сыворотке (гипонатриемия или гипернатриемия). • Осмольность сыворотки и мочи с объемом мочи и экскрецией натрия. • Оценка состояния объема (эуволемиа, гиповолемиа, гиперволемиа).
Лечение	• Лечение зависит от основной причины дисфункции жажды и наличия сопутствующего дисбаланса натрия. • Психогенная полидипсия может потребовать поведенческих вмешательств, измерения суточного веса и ограничения жидкости в периоды между 1 и 3 часами в контролируемых условиях. • Десмопрессин является основой лечения несахарного диабета, но он не подходит, если проблемой является потребление жидкости. • Тщательный мониторинг баланса жидкости, уровня натрия в сыворотке и неврологического статуса.
Летальность	• Повышенные риски смертности, связанные с тяжелым дисбалансом жидкости, особенно гипернатриемией. Вероятно, на это в значительной степени влияют другие сопутствующие патологии, связанные с ЧМТ. • Точные цифры смертности получить сложно из-за трудностей в оценке вклада жажды в общую заболеваемость и смертность.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Пациенты с ЧМТ имеют сложные проявления, которые зависят от типа и тяжести травмы и других повреждений, связанных с травмой [1]. Им, вероятно, потребуется оценка нейрохирургом, травматологом, специалистом по интенсивной терапии и неврологом. Тщательный анализ истории болезни для определения предшествующих медицинских расстройств и текущего употребления препаратов необходим, но может быть сложным в зависимости от обстоятельств. Первоначальная травма может быть осложнена развитием дополнительного внутричерепного кровотечения, внутричерепной гипертензии, снижения церебральной перфузии и нарушений электролитного баланса [2,3]. У этих пациентов есть риск развития как гипонатриемии, вторичной по отношению к неадекватной секреции антидиуретического гормона,



так и церебральному сольтеряющему синдрому, и гипернатриемии, вторичной по отношению к несахарному диабету. У них также могут быть поведенческие отклонения, которые мешают их лечению. Это может быть признаком впервые возникшей шизофрении или последствий ушиба мозга. Эти отклонения могут привести к чрезмерному или недостаточному потреблению воды. Клиницист должен ожидать, что у этих пациентов будут отклонения в электролитах, и назначить последовательные измерения натрия. Пациентам с повышением или понижением натрия требуется более комплексная клиническая и лабораторная оценка, и клиницистам необходимо решить, является ли пациент эволемичным, гиповодемичным или гиперводемичным. Следует измерить диурез и электролиты мочи, а также провести тесты на функцию щитовидной железы и надпочечников. Пациентам с гипонатриемией и клиническими симптомами, связанными с этой гипонатриемией, следует скорректировать уровень натрия в сыворотке. Это следует делать осторожно, чтобы избежать возможности осмотической демиелинизации [43]. Пациентам с гипернатриемией потребуется увеличение объема. Пациентам с ненормальной жаждой может потребоваться ограничение жидкости или плановое введение жидкости. Диснатриемия и статус жидкости являются постоянными проблемами и требуют частой повторной оценки. Очевидно, что комплексная поддерживающая терапия, включая введение тиамина, имеет важное значение [65]. Все четыре нарушения натрия могут сохраняться после госпитализации и осложнять реабилитацию и хронический уход [66].

В этой статье устанавливается сильная корреляция между ЧМТ и несколькими нарушениями натрия (несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, церебральный сольтеряющий синдром и психогенная полидипсия), но ЧМТ рассматривается как единое целое в этом обзоре. Для ответа на вопросы о типе травмы и нарушениях электролитов потребуется более конкретный анализ клинических данных о влиянии различных механизмов/типов травм. Однако некоторые потенциальные связи, основанные на обсуждаемых механизмах, дают основу для будущих клинических исследований. Повреждение гипоталамуса и гипофиза, которые регулируют секрецию аргинин-вазопрессина и жажду, является ключевым фактором нарушения регуляции натрия. Поэтому можно ожидать, что типы ЧМТ, которые напрямую затрагивают эти области мозга, будут иметь более значительное влияние. Например, проникающие травмы могут вызвать более очаговое повреждение этих областей, что приведет к различным типам гормонального дисбаланса, чем диффузные травмы, такие как сотрясение мозга или травма тупым предметом, но исследования, оценивающие эти возможности, будут чрезвычайно сложными для проведения и потребуют больших баз данных с перспективным сбором информации. Кроме того, тяжесть ЧМТ, независимо от типа, играет важную роль. Более тяжелые ЧМТ с большей вероятностью вызывают гипонатриемию или гипернатриемию. Степень повреждения гипоталамо-гипофизарной системы, вероятно,



пропорциональна тяжести травмы, а сильно поврежденная система более склонна к нарушению регуляции независимо от конкретного механизма травмы. Однако этот вывод нуждается в поддержке перспективных исследований с использованием полуколичественных оценок травмы для классификации пациентов по категориям травм.

Лечение таких пациентов осложняется несколькими важными и неизбежными неопределенностями. Важен ли временной интервал, в течение которого у пациента развивается гипонатриемия или гипернатриемия, и влияет ли это на неблагоприятные исходы? Медленные изменения уровня натрия в течение часов и дней, вероятно, менее значимы. Важен ли фактический уровень натрия? Небольшие изменения менее важны, чем большие? Любое изменение уровня натрия должно привести к пересмотру клинического состояния пациента. Клиническое состояние пациента может не быть связано с его текущим уровнем натрия, учитывая тот факт, что у пациента была значительная черепно-мозговая травма. Коррекция уровня натрия должна начинаться немедленно, но скорость коррекции должна быть медленной. У некоторых пациентов развивается осмотическая демиелинизация независимо от изменений концентрации натрия. Наконец, врач не должен предполагать, что уровень натрия при выписке из больницы стабилен, и потребуются частые измерения во время реабилитации после выписки и последующих визитов в клинику.

Подводя итог, можно сказать, что аномальные концентрации натрия часто встречаются у пациентов с ЧМТ. Может быть сложно определить, влияет ли аномальная концентрация натрия на клиническую картину, но возможность этого следует постоянно учитывать. Лечение должно быть направлено на стабильные уровни натрия в пределах нормы. Это важное клиническое расстройство требует дальнейшего изучения.

Сложные клинические расстройства, связанные с ЧМТ, затрудняют определение ключевых факторов, способствующих плохим результатам, таким как смертность и хроническая неврологическая инвалидность. Перспективные многоцентровые исследования необходимы для понимания связи между нарушениями натрия и результатами для пациентов. Критические исследования, которые необходимо провести, включают анализ корреляции между балансом жидкости и смертностью в больнице и оценку того, влияют ли различные типы введения жидкости на показатели смертности [67]. Необходимо дальнейшее исследование стабильности уровней натрия в течение первой недели госпитализации и потенциальной полезности уровней копептина в качестве биомаркера функции нейрогипофиза, включая то, как эти уровни коррелируют с результатами для пациентов [68]. Кроме того, уровни копептина в сочетании с измерениями натрия в сыворотке и натрия в моче могут помочь установить тип нарушения натрия. Возможно, что эти исследования могут привести к изменениям в протоколах лечения, включающих введение жидкости и скорость



коррекции натрия, если будут обнаружены отклонения. Эту информацию следует собирать относительно быстро, учитывая высокий уровень смертности от ЧМТ, что делает конечные точки исследования окончательными. В конечном итоге, достижения в понимании и лечении дисбаланса жидкости и натрия могут значительно улучшить прогноз и практику лечения пациентов.

БИБЛИОГРАФИЯ ДОСТУПНА В ОРИГИНАЛЬНОЙ АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ДАННОЙ СТАТЬИ ПО АДРЕСУ:

J. Clin. Med. 2025, 14, 756

<https://doi.org/10.3390/jcm14030756>