

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

**ЗАГОРУЙКО АННА НИКОЛАЕВНА**

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ  
ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**14.01.05 – кардиология**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

профессор

Ватутин Николай Тихонович

Донецк – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВСТУПЛЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ГИПОНАТРИЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Общая характеристика материала.....	38
2.2. Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	51
3.1. Общая распространенность и степень тяжести гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности .....	51
3.2. Распространенность догоспитальной и госпитальной гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....	53
3.3. Анализ частоты развития гипонатриемии в зависимости от фракции выброса левого желудочка.....	61
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	64
4.1. Клиническое значение гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....	64
4.2. Влияние различных типов гипонатриемии на госпитальный прогноз заболевания.....	65

4.3. Влияние различных типов гипонатриемии на отдаленный прогноз заболевания.....	70
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГИПОНАТРИЕМИИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	77
5.1. Предикторы развития госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....	77
5.2. Профилактика госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....	91
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	95
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

## ВСТУПЛЕНИЕ

**Актуальность темы.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире [1]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия в лечении данной патологии, показатели смертности и частоты повторных госпитализаций у больных с ХСН по-прежнему остаются высокими. По данным крупных регистров в настоящее время ХСН зарегистрирована у 26 млн человек во всем мире [176], и её распространенность продолжает неуклонно расти. Годовая смертность от ХСН достигает 6 %, при этом более 50 % пациентов погибают в течение 4 лет после установления диагноза. Финансовые затраты на лечение больных ХСН составляют 2-3 % бюджета здравоохранения развитых стран мира [12].

Нередко течение ХСН осложняется развитием различных нарушений водно-электролитного обмена, лидирующее место в структуре которых занимает гипонатриемия [168]. По данным различных исследований, её распространенность колеблется в пределах 17-38% [200], при этом особенно часто она встречается среди больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. По данным крупных исследований ACTIVCHF, ESCAPE и OPTIME-CHF [43, 121, 150] развитие гипонатриемии у пациентов с ХСН не только приводит к прогрессирующему снижению сократительной способности сердца и качества жизни пациентов, но и ассоциируется с достоверным ухудшением прогноза заболевания.

Несмотря на высокую клиническую и прогностическую значимость данной электролитной аномалии, этиопатогенетические механизмы её развития практически не изучены, а эффективные и доступные методы профилактики пока не разработаны. Остается неустановленной распространенность различных форм гипонатриемии у пациентов с ХСН. Также не ясно клиническое и прогностическое значение кратковременного

снижения уровня натрия, индуцированного активной диуретической терапией.

В последние годы было предложено несколько способов коррекции гипонатриемии, предусматривающих введение гипертонических растворов, петлевых диуретиков, препаратов мочевины или демеклоциклина [59, 92, 173]. Наиболее эффективным методом лечения оказалось применение антагонистов рецепторов вазопрессина (ваптанов) [164, 175]. Однако широкое применение данных препаратов лимитировано риском серьезных побочных эффектов, таких как гипернатриемия и гепатотоксичность, а убедительных данных об их положительном влиянии на прогноз ХСН пока не получено. Кроме того, высокая стоимость ваптанов пока является непреодолимой преградой для использования их в повседневной клинической практике. Всё это диктует необходимость поиска альтернативных методов профилактики и коррекции данного электролитного нарушения. Мы предполагаем, что детальное изучение демографических, клинических, лабораторно-инструментальных особенностей, ассоциированных с развитием гипонатриемии, позволит выделить предикторы её возникновения и оптимизировать методы профилактики.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на довольно большое количество клинических исследований, посвященных проблеме электролитных нарушений среди больных ХСН, до настоящего времени не предпринималась попытка оценить распространенность различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, определить частоту и степень прогрессирования хронической гипонатриемии во время стационарного лечения, установить, какие формы гипонатриемии обладают наибольшей значимостью в отношении ближайшего и отдаленного прогноза заболевания. По-прежнему чётко не определены предикторы снижения уровня натрия у данной категории больных и не предложены доступные методы профилактики гипонатриемии, предусматривающие коррекцию модифицируемых факторов риска.

Исходя из вышеизложенного, сформулированы цель и задачи данного исследования.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения и улучшение прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью путем стратификации риска развития гипонатриемии и оптимизации методов её профилактики.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить частоту возникновения различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН.
2. Провести сравнительную оценку распространенности гипонатриемии у больных со сниженной, промежуточной и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).
3. Установить клиническое значение догоспитальной и госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН и определить её влияние на госпитальный прогноз заболевания.
4. Проанализировать влияние различных типов гипонатриемии на течение ХСН, качество жизни и когнитивную функцию пациентов, частоту повторных госпитализаций и смертность в отдаленном периоде наблюдения.
5. Установить предикторы развития госпитальной гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией ХСН.
6. Оптимизировать методы профилактики гипонатриемии и снизить частоту её развития в период госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

#### **Научная новизна**

В проведенном исследовании впервые установлена распространенность различных типов гипонатриемии у больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, определены сроки снижения уровня натрия во время активной диуретической терапии, проанализирована частота и степень прогрессирования гипонатриемии, имеющейся на момент поступления в

стационар. Впервые проведен анализ распространенности гипонатриемии у пациентов с различной ФВ ЛЖ: выявлено, что в когорте ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ гипонатриемия встречается у каждого третьего пациента, при сохраненной ФВ ЛЖ её распространенность несколько ниже (22,5%). Проведена сравнительная оценка влияния различных типов гипонатриемии на ближайших и отдаленный прогноз заболевания: установлено, что наибольшую прогностическую ценность в отношении риска повторных госпитализаций и смертности имеет догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия. Получены дополнительные сведения о факторах риска развития госпитальной гипонатриемии: независимыми предикторами данного состояния явились возраст старше 65 лет, сопутствующее хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), снижение ФВ ЛЖ < 45% и уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л, отсутствие применения базисной терапии ХСН на догоспитальном этапе, прием больших доз тиазидных, тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков, резкое ограничение соли в пище в сочетании с употреблением большого количества жидкости. Разработан способ профилактики госпитального снижения уровня натрия, предусматривающий модификацию имеющихся факторов риска и позволяющий достичь уменьшения частоты гипонатриемии в период стационарного лечения на 36%.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выполнение диссертационной работы позволило привлечь внимание клиницистов к проблеме электролитных нарушений среди кардиологических больных, повысить их настороженность в отношении развития гипонатриемии у пациентов с ХСН. Внедрение в широкую клиническую практику предложенного способа прогнозирования госпитальной гипонатриемии помогает выявить когорты пациентов, требующих тщательного наблюдения за уровнем электролитов сыворотки крови в период стационарного лечения и имеющих высокий риск неблагоприятного исхода

заболевания. Применение разработанной методики предупреждения госпитальной гипонатриемии позволяет достичь снижения частоты её развития и предупредить развитие связанных с нею осложнений.

Включение в педагогический процесс в медицинских ВУЗах полученных сведений о факторах риска, особенностях развития и прогрессирования гипонатриемии, её влиянии на течение и прогноз ХСН будет способствовать расширению существующих представлений о данной патологии.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Гипонатриемия регистрируется у 33,3% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В каждом втором случае она развивается в период стационарного лечения, у 25% пациентов наблюдается прогрессирование, имеющейся на момент поступления, гипонатриемии.

2. Наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением ХСН, удлинением сроков пребывания в стационаре и увеличением частоты повторных госпитализаций по поводу ХСН. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск перевода в отделение интенсивной терапии, госпитальную летальность и смертность в течение последующих двух лет.

3. Хроническая гипонатриемия ассоциируется со значимым ухудшением когнитивных функций пациентов с ХСН.

4. Риск развития госпитальной гипонатриемии зависит от исходной клинико-демографической характеристики пациента, медикаментозной терапии и водно-солевого режима. Возраст старше 65 лет, сопутствующее ХОЗЛ, ХБП, ФВ ЛЖ < 45% и уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л являются независимыми предикторами развития гипонатриемии. К модифицируемым факторам риска относятся отсутствие применения базисной терапии ХСН на догоспитальном этапе, прием больших доз

тиазидных, тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков, резкое ограничение соли в пище в сочетании с употреблением большого количества жидкости.

5. Коррекция модифицируемых факторов риска является эффективным методом профилактики госпитальной гипонатриемии. Применение альтернативных схем активной диуретической терапии, предусматривающих постепенную титрацию дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов под контролем уровня электролитов крови и ограничение использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в совокупности с коррекцией водно-солевой нагрузки и применением ингибиторов АПФ позволяет снизить риск развития госпитальной гипонатриемии на 36,4%.

**Методы исследования:** клинические (анализ жалоб, анамнеза заболевания, сопутствующей патологии, объективный осмотр больного, определение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движения (ЧДД), индекса массы тела (ИМТ), определение класса ХСН по NYHA, тест с 6-минутной ходьбой, оценки клинического состояния больных ХСН по шкале в модификации В.Ю. Мареева, анализ медикаментозной терапии, водно-солевой нагрузки, качества жизни с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью», когнитивного статуса с помощью Монреальской шкалы, анализ частоты перевода в отделение интенсивной терапии, повторных госпитализаций, летальности и смертности); лабораторные (общеклинические исследования, определение уровня натрия, калия, ионизированного кальция, хлора, креатинина в сыворотке крови), инструментальные (измерение офисного АД, стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)), статистические (определение критериев Стьюдента,  $\chi^2$ , Шапиро-Уилки, Вилкоксона, Шеффе, Даннета и Данна; однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, анализ таблиц сопряженности, расчет углового

преобразования Фишера, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Материалы диссертационной работы внедрены в практику лечебных учреждений – отделения неотложной кардиологии и тромболизиса, отделения медицинской реабилитации Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка, отделения неотложной кардиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения, а также в педагогический процесс кафедры госпитальной терапии и кафедры общей практики, семейной медицины ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на достаточном объеме клинического материала, использовании метрологически поверенных средств измерительной техники, методов исследований, адекватных поставленным задачам, а также применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах и согласуются с имеющимися опубликованными данными. Основные результаты диссертационной работы представлены на 77-м, 78-м и 79-м Международных медицинских конгрессах молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2015; Донецк, 2016; Донецк, 2017), конгрессе «Сердечная недостаточность-2015» (Москва, 2015), V Конференции Юга России «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему» (Ростов-на-Дону, 2016), 17-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (Сочи, 2016), III съезде терапевтов Северо-Кавказного федерального округа (Ставрополь, 2016), I Международной конференции «Донецкие чтения 2016. Образование, наука и

вызовы современности» (Донецк, 2016), конгрессе «Сердечная недостаточность -2016» (Москва, 2016), конгрессе «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), EuroPrevent 2018 (Ljubljana, 2018), ESC Congress 2018 (Munich, 2018).

# ГЛАВА 1

## ГИПОНАТРИЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия в лечении данного заболевания, показатели смертности и частоты повторных госпитализаций у больных с ХСН по-прежнему остаются высокими. По данным крупных регистров в настоящее время ХСН зарегистрирована у 26 млн человек во всем мире, и её распространенность продолжает неуклонно расти [176].

Нередко течение ХСН осложняется развитием различных аномалий водно-электролитного обмена, таких как гипо- и гипернатриемия, гипо- и гиперкалиемия, гипомагниемия [101]. Эти нарушения могут быть вызваны как патофизиологическими изменениями, обусловленными избыточной нейрогуморальной активацией при ХСН, так и являться побочными эффектами терапии диуретиками, сердечными гликозидами, ингибиторами АПФ [82, 168].

**Эпидемиология.** Одним из наиболее частых электролитных расстройств, встречающихся у пациентов с ХСН, является гипонатриемия. По данным различных исследований, её распространенность колеблется в пределах 17%-38% [148, 162, 179]. Особенно часто она встречается среди больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. Так, по данным крупного регистра OPTIMIZE-HF [200], включавшего почти 50 тыс. пациентов с сердечной недостаточностью, 25% больных имели гипонатриемию при госпитализации. В другом мультицентровом исследовании с участием 1470 человек, госпитализированных по поводу

сердечной недостаточности, гипонатриемия была установлена у 17% пациентов [170].

Несколько реже частота снижения уровня натрия в крови у амбулаторных больных ХСН. По данным регистра Danish Heart Failure Clinics Network [147], включавшего почти 3500 амбулаторных пациентов, гипонатриемия была обнаружена в 17% случаев. В испанском регистре Multi-Sensor Monitoring in Congestive Heart Failure (MUSIC) гипонатриемия была зарегистрирована у 38% из 992 пациентов с СН [179]. К демографическим факторам риска развития гипонатриемии большинство авторов относят пожилой возраст и мужской пол [72, 170, 179].

Гипонатриемия представляет собой прежде всего нарушение водного баланса с относительным избытком воды по сравнению с общим содержанием натрия и калия в организме [199]. Как правило, такой дисбаланс связан с нарушением активности гормона вазопрессина, также называемого антидиуретическим гормоном [112]. Полагают, что даже при почечной патологии, приводящей к потере натрия, вазопрессин вовлекается в патогенез гипонатриемии. Понимание процессов регуляции обмена натрия и воды в организме является необходимым условием для изучения механизмов развития, разработки успешных стратегий профилактики и лечения гипонатриемии.

### **Обмен натрия и воды в организме**

Натрий является основным катионом внеклеточной жидкости, обеспечивающим поддержание внутрисосудистого объема. Менее 3% общего количества натрия организма содержится внутри клеток, около 40% – в костях, а остальное количество – в интерстициальном и внутрисосудистом пространстве. Низкая внутриклеточная концентрация натрия обеспечивается работой натрий-калиевого насоса, который обменивает внутриклеточный натрий на внеклеточный калий.

Количество потребляемого с пищей натрия зависит от диеты, и во многом определяется культурой питания [51, 178]. Всасывание натрия в ЖКТ

регулируется слабо, в определенной мере его усиливают минералокортикоидные гормоны и глюкоза. Усвоению натрия способствуют витамины D и K, тогда как дефицит калия и хлора в организме препятствует поступлению натрия [77, 93]. В обычных условиях только небольшая часть элемента выводится из организма с калом и через потовые железы, а основным органом его экскреции являются почки.

#### *Понятие осмоляльности*

Натрий является основным электролитом, определяющим баланс внутри- и внеклеточных биологических жидкостей, и поэтому его уровень тесно связан с понятием осмоляльности. Под осмоляльностью понимают способность раствора создавать осмотическое давление, вызывающее движение воды. Поскольку вода способна свободно проходить через клеточную мембрану, между внутри- и внеклеточной жидкостью существует осмотическое равновесие. При изменении осмоляльности одного из пространств вода быстро перемещается в него из другого, уравнивая их осмоляльность.

Различают понятия общей и эффективной осмоляльности. Общая осмоляльность, или осмолярность, определяется как концентрация всех веществ, растворенных в заданном весе (объеме) воды независимо от способности этих веществ (осмолей) перемещаться через биологические мембраны. Осмоляльность выражается в миллиосмолях на кг воды (мОсм/кг). В клинике удобнее определять осмотическую активность биологических жидкостей в мосм/л, что соответствует понятию осмолярность. Во внеклеточной жидкости основными осмолями выступают ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ ; а также глюкоза и мочевины. Остальные осмотически активные вещества в сумме обеспечивают менее 3% общей осмоляльности. Общую осмоляльность (осмолярность) плазмы рассчитывают по формуле:

$$P(\text{мосм/л}) = 2[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{глюкоза}] + [\text{мочевина}] + 0,03[\text{белок}]$$

Помимо общей осмоляльности (осмолярности), выделяют более важное с физиологической точки зрения понятие – эффективная осмоляльность, или тоничность. Принципиальная разница между осмолярностью и тоничностью состоит в том, что осмолярность зависит от всех растворенных частиц, тогда как тоничность определяется только осмотически активными веществами, неспособными свободно проникать через мембраны клеток. Именно эти вещества создают градиент осмотического давления и вызывают движение воды между внутриклеточным и внеклеточным пространством [196]. Эффективными осмолями являются натрий, глюкоза, а также маннитол и сорбитол. Они влияют и на осмолярность, и на тоничность. К неэффективным осмолям относятся мочевины, этанол, метанол. Они свободно переходят через мембраны клеток и не влияют на распределение воды между двумя жидкостными пространствами. Эти вещества изменяют осмолярность, но не тоничность плазмы. Тоничность плазмы можно определить по формуле:

$$\text{Тоничность плазмы} = 2 [\text{Na}^+] + \text{Глюкоза крови} = 285 \text{ мосмоль/л}$$

В большинстве случаев численные значения эффективной осмоляльности и осмолярности очень близки и составляют 280-310 мосмоль/кг и мосмоль/л соответственно. Это объясняется ничтожно малым объемом растворенного в биологических жидкостях вещества и тем, что большинство осмотически активных частиц растворено в воде имеющей плотность равную 1, то есть, осмоль/л = осмоль/кг.

Важно отметить, что расчетная величина лишь приблизительно соответствует истинной осмоляльности, так как не учитывает вклад некоторых менее значимых компонентов плазмы. Более точные результаты дает непосредственное определение осмоляльности криоскопическим методом. Расчетная осмоляльность обычно несколько ниже измеряемой непосредственно. При ряде состояний (терапия маннитолом, диагностика отравления спиртами) необходимо непосредственное определение осмоляльности плазмы.

Другая ситуация, при которой непосредственно измеряемая и расчетная осмоляльность выраженно различаются – псевдогипонатриемия. Это состояние, при котором кажущийся низким уровень натрия на самом деле находится в пределах нормы, но при проведении лабораторного исследования не были учтены присутствующие в плазме в избыточном количестве плотные вещества – липиды и белки. В данном случае повышается неводная, не содержащая ионов натрия фракция плазмы. Истинная осмоляльность плазмы при этом остается в пределах нормы, а пациенты, как правило, эуволемичны. Этот лабораторный артефакт исключается, если концентрацию натрия в воде измерять прямо с помощью избирательного электрода. Непосредственное измерение осмоляльности плазмы помогает выявить присутствие неопределяемых осмолей и подтвердить наличие истинной гипонатриемии.

#### *Регуляция водно-солевого баланса*

В регуляции водно-электролитного обмена тесно взаимодействуют эндокринные, нервные, поведенческие и паракринные механизмы. Главная роль в поддержании водно-электролитного баланса организма принадлежит трём эндокринным эффекторам: антидиуретическому гормону, натрийуретическим пептидам и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Основная физиологическая функция этих гормональных систем заключается в поддержание постоянства объема циркулирующей крови и электролитного состава внутриклеточной жидкости [156, 157, 202].

Наиболее значимым регулятором обмена натрия и воды является АДГ (вазопрессин). Этот гормон состоит из 9 аминокислот и в большинстве случаев содержит в своем составе аргинин, поэтому часто называется вазопрессином аргинина или аргипрессином. Он синтезируется в гипоталамусе, а до выхода в кровоток накапливается в задней доле гипофиза [44].

Выработка АДГ, в свою очередь регулируется двумя способами: хемо- и барорефлекторным. Натрий, являясь основным внеклеточным элементом,

выступает важным химическим модулятором синтеза АДГ. Увеличение концентрации натрия и возрастание в силу этого осмоляльности плазмы, с одной стороны, вызывает ощущение жажды, а с другой - стимулирует секрецию АДГ, что приводит к увеличению содержания воды в организме и нормализации уровня натрия. В случае гипонатриемии, напротив, происходит снижение осмоляльности плазмы и подавление секреции АДГ, следствием чего является увеличение выведения воды почками и повышение концентрации натрия в крови. Осмотический порог секреции АДГ составляет около около 283 мосм/кг [206].

Тем не менее, основным регулятором секреции АДГ является не столько осмоляльность плазмы, сколько эффективный внутрисосудистый объем. Значимое (на 5-10%) уменьшение объема циркулирующей крови или давления через систему барорецепторов каротидного синуса, магистральных вен, легочного ствола и предсердий приводит к стимуляции АДГ и последующей задержке воды, необходимой для восстановления внутрисосудистого объема. Показано, что снижение внутрисосудистого объема стимулирует секрецию АДГ даже на фоне гипонатриемии. Таким образом, в регуляции водно-солевого обмена соблюдается некая приоритетность: эффективный циркулирующий объем является более значимым модулятором секреции АДГ, чем осмоляльность плазмы. Более того, выведение натрия почками зависит только от эффективного объема плазмы, а не от ее осмоляльности.

Эффекты АДГ реализуются через три типа рецепторов, при этом основное влияние на почки он оказывает посредством рецепторов типа V<sub>2</sub>, локализованных главным образом на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек [16]. Активация рецепторов типа V<sub>2</sub> на поверхности клеток приводит к усилению реабсорбции свободной воды через клеточный транспортер аквапорин-2 и снижению уровня натрия в крови. Моча при этом становится более концентрированной [3, 132, 194].

В 1957 г. Schwartz WB et al. [29] обнаружили, что при некоторых патологических состояниях секреция вазопрессина может осуществляться независимо от осмоляльности сыворотки или циркулирующего объема. Такое состояние они назвали синдромом неадекватной секреции АДГ (SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Позднее были получены сведения о том, что ряд генетических и фармакологических факторов могут увеличивать водопроницаемость собирательных трубочек даже в отсутствие патологической продукции вазопрессина. В настоящее время для обозначения обеих ситуаций стали применять термин «синдром несоответствующего антидиуреза» (SIAD – syndrome of inappropriate antidiuresis).

Если осмоляльность плазмы регулируется главным образом жаждой и АДГ, то объем внеклеточной жидкости – преимущественно ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и натрийуретическими пептидами. Непосредственно воздействуя на осморегуляторные нейроны ангиотензин II вызывает эффект усиления осморегуляции вазопрессина [2]. Натрийуретические пептиды стимулируют выведение натрия с мочой, тормозят его реабсорбцию и угнетают секрецию АДГ.

Помимо вышеописанных механизмов в сложной цепи регулирования минерально-солевого баланса участвует также АКТГ, кортизол и ряд других факторов.

### **Определение и классификации**

Гипонатриемией считают снижение концентрации натрия в сыворотке крови ниже 136 ммол/л [59, 92, 173,]. Долгое время среди экспертов и исследователей не было единого мнения относительно нормального сывороточного уровня этого электролита. В ряде исследований прошлых лет в качестве нижней его границы нередко принимали значения 125-134 ммоль/л, что приводило к большому разбросу данных о распространенности, клинической и прогностической значимости гипонатриемии. К настоящему

времени международные и отечественные рекомендации называют гипонатриемией снижение уровня натрия менее 136 ммоль/л [59, 92, 173,].

В целом гипонатриемия представляет собой неоднородную по своей природе группу водно-электролитных нарушений [39]. Её классифицируют в зависимости от осмоляльности плазмы крови, волемического статуса пациента, степени тяжести и сроков развития, наличия либо отсутствия клинической симптоматики [163].

В зависимости от *осмоляльности плазмы* выделяют гипотоническую и негипотоническую гипонатриемию. Такая дифференцировка двух типов гипонатриемий крайне важная с клинической точки зрения, поскольку именно осмоляльность плазмы в первую очередь определяет подходы к лечению пациента с низким уровнем натрия [173].

Негипотоническая гипонатриемия (изотоническая или гипертоническая) вызвана повышением концентрации в крови веществ, которые способствуют диффузии воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное, тем самым обуславливая развитие гипонатриемии разведения. В зависимости от концентрации данных соединений осмоляльность плазмы может быть нормальной или повышенной. Данное состояние чаще всего возникает при гипергликемии, в связи с чем согласно современным рекомендациям (Европейские) при каждом повышении уровня глюкозы на 5,5 ммоль/л выше стандартной нормы к измеренной концентрации уровня натрия в плазме крови следует прибавлять 2,4 ммоль/л. Реже она развивается на фоне инфузий маннитола или гипертонических рентгенконтрастных средств. Одной из причин негипотонической гипонатриемии может являться трансудация в кровь изотонических растворов (маннитола, сорбитола или глицина), применяемых во время трансуретральной резекции простаты, с развитием потенциально опасного состояния - ТУР-синдрома. И наконец, негипотоническая гипонатриемия также может быть лабораторным артефактом, который возникает при высоких концентрациях триглицеридов,

холестерина или белка. В подобных случаях говорят о ложной, или псевдогипонатриемии.

В большинстве клинических случаев встречается гипотоническая гипонатриемия, которая характеризуется истинным снижением концентрации ионов натрия во внеклеточной жидкости. В результате падения осмоляльности плазмы вода по градиенту концентрации перемещается из внеклеточного пространства во внутриклеточное, что приводит к отеку клеток.

В зависимости от *волемического статуса* выделяют три типа гипотонической гипонатриемии: гиповолемическую, гиперволемическую и эуволемическую.

Гиповолемическая гипонатриемия развивается при различных патологических состояниях, сопровождающихся потерей жидкости: рвота, диарея, чрезмерное потоотделение, замедленное заживление ожогов, осмотический диурез, врожденные и приобретенные тубулопатии. Патогенез гиповолемической гипонатриемии связан с барорефлекторной стимуляцией АДГ, вызванной уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК). Если причины потери натрия не связаны с патологией почек, то уровень натрия в моче ниже 20 ммоль/л и имеются признаки уменьшения объема внеклеточной жидкости. Если концентрация натрия в моче будет составлять более 20 ммоль/л, следует заподозрить потери натрия с мочой (почечные причины).

Эуволемическая гипонатриемия является наиболее распространенной формой гипонатриемии и характеризуется отсутствием признаков дефицита или избытка внеклеточной жидкости [146]. Данный вид гипонатриемии чаще всего развивается при синдроме неадекватной секреции АДГ. При SIADH происходит постоянное нерегулируемое высвобождение вазопрессина в кровь, при этом его секреция не прекращается даже при низкой осмоляльности плазмы. В результате действия АДГ на клетки собирательных трубочек увеличивается осмоляльность мочи, и уровень натрия в ней

составляет более 20 ммоль/л. Другими причинами развития данного вида гипонатриемии могут быть гипотиреоз, дефицит ГКС, первичная полидипсия, длительная низкосолевая диета, прием тиазидных диуретиков, повышенная чувствительность к АДГ, мутации рецептора V<sub>2</sub> или аквапорина 2.

Гиперволемическая гипонатриемия возникает при избытке жидкости в интерстициальном пространстве [180]. Наиболее распространенными причинами данного вида гипонатриемии являются хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, поражение почек (нефротический синдром). Развитие гипонатриемии в данном случае вызвано повышенной секрецией вазопрессина при относительном снижении внутрисосудистого объема. При этом концентрация ионов натрия в моче составляет менее 20 ммоль/л, а объективно есть признаки задержки жидкости в организме (периферические отеки, анасарка и др.).

Выделяют три *степени тяжести* гипонатриемии:

легкая – уровень натрия 130-135 ммоль/л;

средняя – уровень натрия 125-129 ммоль/л;

тяжелая – уровень натрия менее 125 ммоль/л.

В зависимости от *сроков развития* выделяют острую (документально подтвержденное снижение уровня натрия крови за период менее 48 часов) и хроническую гипонатриемию. В случаях, если давность гипонатриемии установить невозможно, современные руководства рекомендуют рассматривать её как хроническую, если данные анамнеза или клинического обследования не свидетельствуют об обратном.

*По клинической картине* различают гипонатриемию с умеренно выраженной и тяжелой симптоматикой [75]. К умеренно выраженным симптомам большинство исследователей относят тошноту без рвоты, полидипсию, спутанность сознания, головную боль независимо от степени снижения уровня натрия крови. О тяжелой симптоматике говорят при наличии таких клинических проявлений, как рвота, кардио-респираторный

дистресс-синдром, остановка сердца и дыхания, судороги, сопор либо кома (по шкале Глазго  $\leq 8$ ) независимо от степени снижения уровня натрия крови [98, 154, 173]. Большинство серьезных неврологических симптомов симптомов при гипонатриемии обусловлено синдромом осмотической демиелинизации либо отеком головного мозга. При хронической гипонатриемии могут развиваться переломы костей (особенно шейки бедренной кости) и когнитивные нарушения [35, 59, 74, 97, 98, 154, 169, 173]. Следует помнить, что выраженность клинической картины далеко не всегда коррелирует со степенью снижения уровня натрия в плазме, а длительно существующая гипонатриемия может протекать бессимптомно.

### **Общие принципы дифференциальной диагностики гипонатриемии**

Большинство классических алгоритмов дифференциальной диагностики гипонатриемии начиналось с клинического определения волемического статуса пациента [86, 92]. Однако, дифференцирование эуволемической и гиповолемической гипонатриемии на основании физикального исследования пациента как правило затруднительно, в то время как гиперволемию, как правило, очевидна при объективном осмотре больного. Кроме того, согласно данным некоторым исследований, чувствительность и специфичность клинической оценки волемического статуса является невысокой [49, 52, 192]. В этой связи были разработаны алгоритмы, базирующиеся на первичной оценке содержания натрия в моче и её осмоляльности, обладающие большей диагностической ценностью по сравнению с используемыми ранее алгоритмами.

#### *Исследование уровня вазопрессина и копептина.*

Несмотря на важнейшую патогенетическую роль вазопрессина в развитии гипонатриемии, рутинное измерение его плазменного уровня в клинической практике проводится редко. Во-первых, об активности вазопрессина можно довольно надежно судить по осмоляльности мочи, определение которой является более простым и доступным лабораторным методом. Во-вторых, короткий период полураспада и связывание

тромбоцитами (около 90% циркулирующего гормона связано с тромбоцитами) делает невозможным точное определение его плазменного уровня в клинических лабораториях [127]. Этим недостатком лишен другой метод - определение уровня копептина [27].

Копептин представляет собой гликопептид, состоящий из 39 аминокислот и являющийся С-концевой частью прогормона вазопрессина. Это вещество секретируется в кровь в эквимолярном вазопрессину количестве, при этом его концентрация остается стабильной в течение нескольких суток и может быть быстро и просто определена в лабораторным условиях [27]. В этой связи определение уровня копептина может использоваться для дифференциальной диагностики различных типов гипонатриемии. Так, согласно данным некоторых работ [54], уровни копептина в плазме выше у пациентов с гипо- или гиперводемической гипонатриемией, чем у больных с SIAD, что по-видимому, связано с так называемым эффектом «усиления чувствительности осморцепторов» - явлением, при котором ангиотензин II усиливает высвобождение вазопрессина в условиях низкого эффективного объема артериальной крови [205]. Поскольку гиповодемическая гипонатриемия характеризуется высоким уровнем копептина в плазме и низким содержанием натрия в моче, их соотношение может быть использовано для дифференциации её от SIAD.

В последнее время появились сообщения о еще двух возможных биомаркерах гипонатриемии – апелине и средне-региональном предшественнике предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) [20, 125]. Однако данные о прогностической ценности этих методов в диагностике типов гипонатриемии пока ограничены.

### **Особенности гипонатриемии при ХСН**

Гипонатриемия при сердечной недостаточности развивается вследствие сочетания таких факторов, как делюция плазмы, перераспределение натрия между внутри- и внеклеточным пространством и применение диуретиков [89, 103]. Полагают, что снижение уровня натрия крови при ХСН является

вариантом гиперволемической гипонатриемии и вызвано преимущественно нарушением выделения воды организмом [59, 102]. При этом патофизиологической основой развития гипонатриемии в данном случае является избыточная нейрогуморальная активация в условиях снижения сердечного выброса. Несмотря на абсолютный избыток воды во внеклеточном пространстве организма при декомпенсации ХСН, эффективный объем циркулирующей крови остается низким, что через систему барорецепторов способствует неосмотической стимуляции секреции антидиуретического гормона и эффекторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Такая нейрогуморальная активация носит компенсаторный характер и направлена на нормализацию перфузионного давления за счет ограничения экскреции натрия и воды. Выделение антидиуретического гормона непосредственно усиливает реабсорбцию воды в собирательных канальцах почек, тогда как ангиотензин-2 и норадреналин ограничивают доставку воды к почкам путем уменьшения их перфузии и следовательно, способствуют снижению её выделения [17]. Кроме того, снижение сердечного выброса и высокий уровень ангиотензина-2 являются мощными стимулами жажды, что приводит к увеличению потребления воды

Степень нейрогуморальной активации и выраженность гипонатриемии, как правило, тесно коррелируют с тяжестью сердечной недостаточности [38, 58]. Такая взаимосвязь имеет важное прогностическое значение, так как даже небольшое снижение уровня натрия (ниже 137 ммоль/л) приводит к увеличению смертности больных ХСН [70, 197]. Пациенты с уровнем натрия крови ниже 125 ммоль/л обычно имеют крайне тяжелую, близкую к финальной стадии, ХСН.

Определенный вклад в развитие гипонатриемии при ХСН вносит перераспределение ионов натрия между внутри- и внеклеточным пространством. Вход натрия в клетки стимулируется многими активаторами – катехоламинами, инсулином, вазопрессином, минералокортикоидами, в избытке циркулирующими в крови больных ХСН. Вазопрессин, помимо

этого, блокирует выход натрия во внеклеточное пространство, что приводит к усугублению гипонатриемии. Некоторые медикаменты (бета-блокаторы, сердечные гликозиды, спиронолактон) также обладают способностью блокировать выход натрия из клетки, тем самым повышая его внутриклеточное содержание.

Частой причиной гипонатриемии при ХСН является применение диуретиков. Обеспечение адекватного натрий- и диуреза является важнейшим фактором профилактики симптомов декомпенсации

ХСН, а при развитии признаков гиперволемии – необходимым условием для их устранения. Тем не менее, применение диуретической терапии может сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов, среди которых лидирующие позиции занимают различные электролитные нарушения, в том числе гипонатриемия. По данным литературы, наиболее часто гипонатриемия наблюдается при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, реже — петлевых и калийсберегающих [59]. Тиазидные диуретики обладают смешанным механизмом гипонатриемического действия: они усиливают эффект антидиуретического гормона на уровне собирательных трубок и в то же время стимулируют натрийурез. Развитие гипонатриемии при применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов, помимо натрийуретического эффекта препарата, связывают с его способностью блокировать выход натрия из клетки, что приводит к повышению внутриклеточного содержания электролита и уменьшению его концентрации в крови. К счастью, в большинстве случаев после отмены диуретического препарата наступает спонтанная коррекция электролитного баланса [84].

Дифференциальная диагностика синдрома гипонатриемии разведения у больных ХСН проводится с синдромом автономной секреции АДГ, различными вариантами паранеопластического синдрома, сопровождаемого эктопической секрецией АДГ, с фармакологически-индуцированной гипервазопрессинемией (карбамазепин, нейролептики, антидепрессанты,

винкристин, диуретики), с гипотиреозом, нефротическим синдромом, циррозом печени и рядом других состояний.

### **Клиническое и прогностическое значение гипонатриемии при ХСН**

В настоящее время накоплено большое количество исследований, свидетельствующих о том, что снижение уровня натрия в крови ассоциируется с ухудшением течения и увеличением смертности больных с ХСН [46, 87, 95, 107, 109, 117, 133, 139, 141-143, 153, 160, 161]. Высокая прогностическая значимость гипонатриемии продемонстрирована среди госпитализированных и амбулаторных больных ХСН, при сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, у лиц, прошедших кардиоресиндронизирующую терапию и у пациентов с ОКС [177]. Крупный мета-анализ MAGGIC, включавший данные 14766 пациентов с ХСН из 22 исследований, показал, что наличие гипонатриемии ( $< 135$  ммоль/л) приводило к увеличению риска смерти от всех причин в течение 3 лет наблюдения как при сниженной [скорректированное ОШ 1.69, 95% ДИ 1.50-1.91], так и при сохраненной (ОШ 1.40, 95% ДИ 1.10-1.79) ФВ ЛЖ. Примечательно, что риск общей смертности прогрессивно возрастал по мере снижения уровня натрия в сыворотке крови ниже 140 ммоль/л [154]. Аналогичные данные были получены в исследовании Deubner N. et al., показавшем увеличение риска смертности больных ХСН уже при уровне натрия 135-139 ммоль/л, в то время как концентрация электролита в пределах 140-145 ммоль/л ассоциировалась с лучшим прогнозом [62]. Так же исследователи отметили, что 5 из 6 случаев внутригоспитальной смерти у пациентов с ХСН произошли при наличии гипонатриемии. Подобные результаты были получены и в других исследованиях [7, 13, 57, 60, 77, 99, 104, 149, 171].

Авторы недавнего мета-анализа 8 когортных исследований с участием почти 6 тыс пациентов с декомпенсацией ХСН сделали вывод, что коррекция гипонатриемии во время пребывания в стационаре приводит к существенному снижению риска общей смертности в ближайшем и отдаленном периоде (ОР = 0.65, 95% ДИ 0.53 to 0.80,  $p < 0.001$ ) [198].

Интересные данные о взаимосвязи гипонатриемии с ухудшением прогноза при ХСН были получены в недавнем корейском исследовании [96]. Авторы изучили взаимосвязь гипонатриемии с дисфункцией ПЖ у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН. Среди 2935 включенных в исследование больных 116 имели серьезную персистирующую гипонатриемию (уровень натрия  $<130$  ммоль/л при поступлении и  $<135$  ммоль/л перед выпиской). Было установлено, что частота правожелудочковой дисфункции по данным ЭхоКГ была значительно выше среди пациентов с гипонатриемией по сравнению с нормонатриемичными больными (81.0% против 33.6%,  $p<0.001$ ). Гипонатриемия была тесно взаимосвязана с дисфункцией ПЖ (скорректированное ОШ 8.00, 95% ДИ 4.50-14.22,  $p<0.001$ ), но не ЛЖ (ОШ 1.21, 95% ДИ 0.74-1.50,  $p=0.308$ ). При этом гипонатриемия утрачивала своё влияние на прогноз при учёте в модели ПЖ дисфункции (ОР 1.33, 95% ДИ 0.94-1.87,  $p=0.108$ ), а последняя, напротив, была независимым предиктором общей смертности (ОШ 2.20, 95% ДИ 1.53-3.15,  $p<0.001$ ). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что прогностическая роль гипонатриемии при ХСН окончательно не определена и требует дальнейшего изучения.

Гипонатриемия сопровождается и более тяжелым течением ХСН. Так, больные с гипонатриемией, как правило, имеют более высокий ФК ХСН, ниже ФВ ЛЖ и уровень артериального давления по сравнению с пациентами с нормальным уровнем натрия [115]. Сниженный уровень натрия ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций [19, 25, 26, 76, 85, 158], сроков стационарного лечения [195], частоты осложнений [151], экономических затрат на лечение [123] и ухудшением качества жизни больных.

В последнее время появились сведения и о других клинически важных состояниях, связанных с хронической (чаще бессимптомной) гипонатриемией, таких как переломы и когнитивные нарушения [100].

### **Общие подходы к лечению гипонатриемии при ХСН**

В настоящее время единый подход к коррекции гипонатриемии при ХСН отсутствует, а имеющиеся в арсенале методы отличаются большим разнообразием.

Современные рекомендации утверждают, что при выборе метода лечения гипонатриемии в первую очередь необходимо руководствоваться сроками её возникновения. При остро развившейся гипонатриемии (в течение 48 часов) требуется немедленная коррекция уровня натрия в связи с угрозой возникновения отека мозга. При хронической гипонатриемии клетки головного мозга, напротив, адаптированы к гипотонической внеклеточной среде, поэтому в таких условиях резкое изменение тонуса внеклеточного пространства, индуцированное лечением, может привести к синдрому осмотической демиелинизации (СОД). СОД представляет собой комплекс неврологических нарушений, вызванный быстрым повышением уровня натрия в сыворотке крови во время коррекции гипонатриемией. Он характеризуется тяжелым повреждением миелиновой оболочки нервных клеток в области моста в стволе мозга, что приводит к спутанности сознания, нистагму, спастической квадриплегии, дисфагии, дизартрии и другим неврологическим симптомам. Как правило, подобные неврологические симптомы развиваются через 48-72 ч после быстрой коррекции гипонатриемии. Для диагностики СОД используется магнитно-резонансная томография головного мозга [48]. Прогноз при развитии СОД неблагоприятный: большинство случаев заканчиваются летальным исходом, а у выживших пациентов обычно наблюдается хронический неврологический дефицит [41, 114, 116, 122].

Особое внимание необходимо обращать на пациентов с тяжелой гипонатриемией, независимо от сроков её развития: при концентрации Na в сыворотке крови  $<125$  ммоль/л всегда следует подозревать отек мозга или СОД. При появлении грозных неврологических симптомов (таких как судороги и / или нарушения сознания) требуется немедленная коррекция уровня натрия в крови [67].

### *Лечение острой и/или симптомной гипонатриемии*

Для коррекции острой и/или симптомной гипонатриемии современные руководства рекомендуют применение гипертонического солевого раствора (обычно 3% NaCl). У пациентов с гиперволемической гипонатриемией его введение может сочетаться с использованием петлевых диуретиков [182].

Ранее для расчета необходимого объема гипертонического раствора использовались различные формулы (Adrogue–Madias или Barsoum–Levine). В последние годы большинство исследователей и руководств рекомендуют его использование в виде фиксированного болюса. Такой подход, по мнению авторов, позволяет добиться быстрой частичной коррекции уровня натрия, исключает необходимость проведения расчетов в ургентной ситуации, минимизирует риск потенциальных ошибок в вычислениях и предупреждает чрезмерное повышение уровня натрия, которое нередко возникает при непрерывной инфузии гипертонического солевого раствора.

Важно отметить, что степень коррекции гипонатриемии не должна превышать 10 ммоль/л в сутки как при острой, так и при хронической гипонатриемии [55]. При высоком риске СОД авторы американского руководства рекомендуют использовать верхнюю границу повышения уровня натрия в 8 ммоль/л в сутки. Adrogue and Madias предлагают еще более *консервативные* пределы – 6-8 ммоль/сут, независимо от продолжительности гипонатриемии или наличия неврологической симптоматики. В любом случае, накопленные данные подчеркивают важность осторожного подхода к медикаментозному повышению уровня натрия в крови и необходимость частого лабораторного контроля во время активной фазы коррекции. В случае чрезмерной коррекции уровня натрия (особенно в тех случаях, когда исходная его концентрация была < 120 ммоль/л) для его последующего снижения предлагается использовать гипотонические растворы, десмопрессин либо их комбинацию. Экспериментальные данные показывают, что реиндукция гипонатриемии после быстрой избыточной

коррекции ассоциируется с улучшением прогноза, тем не менее для проверки этой гипотезы необходимо проведение крупных клинических исследований.

#### *Лечение хронической гипонатриемии*

Для коррекции хронической гипонатриемии могут применяться ограничение потребления жидкости, диуретики, ваптаны и препараты мочевины [181].

*Ограничение потребления жидкости.* В большинство случаев (за исключением гиповолемической гипонатриемии) у пациентов с хронической гипонатриемией рекомендуется снижение потребления свободной воды и / или увеличение её выделения почками. Ограничение жидкости (<1 л / сут) является краеугольным камнем терапии хронической гипонатриемии и при этом доступным, не требующим финансовых затрат, методом лечения. Эффективность такого подхода подтверждена в нескольких исследованиях [67, 118]. В небольшом рандомизированном исследовании SALT-HF пациентов, страдающих ХСН и гипонатриемией (содержание натрия в сыворотке крови  $\leq 137$  мг/дл) разделили на две группы: одной группе при выписке из стационара рекомендовали обычный питьевой режим (n = 26), а другой (n = 20) – ограничение жидкости до 1000 мл/день при выписке [24]. Спустя 60 дней в группе ограничения жидкости наблюдались значительно лучшие показатели симптомов ХСН, общих симптомов и качества жизни. При этом пациенты обеих групп имели сопоставимую приверженность к предписанным рекомендациям, и различий в уровне жажды между ними не было.

В качестве подспорья при выборе степени ограничения жидкости у пациентов с гипонатриемией может использоваться соотношение электролитов в моче и сыворотке ( $[UNa + \text{концентрация калия в моче}] / SNa$ ). Для пациентов с соотношением  $> 1$ , указывающим на концентрированную мочу и избыток свободной жидкости в организме, рекомендуется строгое ограничение жидкости (<500 мл/сут), которого, разумеется, довольно трудно придерживаться. Поэтому часто у пациентов с хронической гипонатриемией

для достижения состояния эуволемии требуется фармакологическая терапия, включающая петлевые диуретики, препараты мочевины, антагонисты рецептора вазопрессина (ваптанами) или демеклоциклин.

*Диуретики.* Использование диуретиков является основой лечения пациентов с ХСН. У больных с гипонатриемией предпочтение отдается петлевым диуретикам, поскольку они увеличивают клиренс свободной воды без экскреции натрия [159, 191]. В нескольких исследованиях [63, 174] комбинация петлевого диуретика с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента приводило к повышению уровня натрия у пациентов с сердечной недостаточностью и гипонатриемией. В других работах эффективность коррекции гипонатриемии существенно возрастала при добавлении к петлевым диуретикам гипертонического солевого раствора. Такая терапия не только приводила к повышению уровня натрия в сыворотке крови, но и была связана с улучшением прогноза [65, 66]. Так, в исследовании [65] с участием 60 пациентов с ХСН IV ФК комбинация высоких доз фуросемида (от 500 до 1000 мг) и гипертонического солевого раствора (150 мл, 1,4% -4,6% NaCl) в виде инфузии в течение 6-12 дней ассоциировалась с увеличением уровней натрия в сыворотке, уменьшением продолжительности стационарного лечения и частоты повторных госпитализаций пребывания по сравнению с моноинфузией фуросемида. В более крупном исследовании [66], включавшем 107 пациентов, инфузия фуросемида и гипертонического солевого раствора была связана с улучшением симптомов ХСН, снижением частоты повторных госпитализаций и смертности.

*Антагонисты рецепторов АДГ.* Антагонисты рецепторов АДГ (ваптаны) представляют собой относительно новый класс лекарственных препаратов, механизм действия которых заключается в блокировании рецепторов вазопрессина 2-го типа в собирательных трубочках почек и увеличении выделения ими свободной воды.

На сегодняшний день известно три подтипа рецепторов вазопрессина [34]. Рецепторы 1-го типа (ранее называемые V1A) обнаруживаются в миоцитах сосудов и сердца, тромбоцитах и гепатоцитах, а взаимодействие с ними вызывает вазоспазм, гипертрофию, усиление агрегации тромбоцитов и метаболизма гликогена. Рецепторы 3-го типа (V1B) располагаются в передней части гипофиза и регулируют секрецию адренокортикотропного гормона и в-эндорфина [130]. Основную роль в развитии гипонатриемии при ХСН играют рецепторы 2-го типа (V2). Они находятся в собирательных канальцах почек и опосредуют реабсорбцию свободной воды [137, 138, 188].

После осознания ключевой роли избыточной продукции вазопрессина в развитии гипонатриемии, ваптань были специально разработаны для лечения больных с данной электролитной аномалией. В 2009 г. в качестве первого антагониста вазопрессина был разрешен к применению толваптан [193]. Позднее были синтезированы сатаваптан, ликсиваптан и кониваптан. В настоящее время перспективы применения ваптанов не ограничиваются СН либо циррозом печени. Полагают, что эти средства могут быть эффективны при широком круге заболеваний, включая геморрагические инсульты, психические заболевания, глаукому, хронический болевой синдром, синдром Рейно, преждевременные роды.

Наиболее изученным на сегодняшний день антагонистом рецепторов АДГ является пероральный препарат толваптан [80]. В многочисленных исследованиях его применение у пациентов с острой и хронической СН приводило к увеличению диуреза и уровня натрия крови, уменьшению признаков застоя, одышки и потребности в петлевых диуретиках уже в первые сутки от начала лечения [64, 186]. Использование толваптана предотвращало ухудшение почечной функции по сравнению с традиционной терапией у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и высоким риском почечной недостаточности [108, 187].

Tzoulis *et al.* сообщили о результатах применения толваптана в реальной клинической практике у 61 пациента с резистентной

гипонатриемией на фоне SIAD. Спустя 24 часа от начала лечения уровень сывороточного натрия в среднем возрос на  $9,0 \pm 3,9$  ммоль/л. Чрезмерное возрастание ( $> 12$  ммоль / л в сутки) наблюдалось у 23% пациентов, при этом исходно все они имели тяжелую гипонатриемию. СОД был зарегистрирован у одного пациента с ХСН на фоне применения толваптана в дозе 15 мг: в первый день лечения уровень натрия у данного больного возрос с 126 до 142 ммоль/л, а в последующие дни его повышение достигло 187 ммоль/л.

Вместе с тем до настоящего времени не получено убедительных доказательств о положительном влиянии толваптана на прогноз ХСН [140]. Так, в крупном исследовании EVEREST, в котором приняли участие 4133 пациента с декомпенсированной систолической сердечной недостаточностью, было продемонстрировано значительное снижение массы тела и повышение уровня натрия при долгосрочном (9,9 мес) наблюдении в подгруппе больных с гипонатриемией при применении толваптана, однако какого-либо влияния на сердечно-сосудистую смертность либо частоту госпитализаций получено не было (ОР = 1,04, 95% ДИ: 0,95-1,14, P = 0,55) [68]. В крупном мета-анализе 14 исследований с участием 5793 пациентов толваптан также не показал преимуществ в улучшении прогноза больных с ХСН [64]. По мнению некоторых авторов, потенциальную пользу в отношении снижения заболеваемости и смертности при ХСН можно ожидать в определенных категориях больных: при высоком уровне НУП, выраженных признаках застоя [85], выраженной гипонатриемией [50] и сохраненной функцией почек [78].

Кониваптан блокирует 1-й и 2-й типы рецепторов вазопрессина и выпускается как в таблетированной, так и в жидкой форме для парентерального применения [40, 45, 53, 59]. Он является мощным ингибитором изофермента цитохрома P450 CYP3A4, что обуславливает его серьезные лекарственные взаимодействия [53]. Эффективность и безопасность кониваптана в коррекции негиповолемической гипонатриемии различного генеза продемонстрирована в нескольких исследованиях, после

чего он был одобрен FDA для длительного применения у больных с ХСН [22, 28, 69, 136, 155].

Ликсиваптан является высокоселективным пероральным блокатором 2-го типа рецепторов вазопрессина [194]. Его эффективность в коррекции гипонатриемии при ХСН была изучена в исследованиях BALANCE, LIBRA и HARMONY [41, 137, 167, 190]. Исследование BALANCE [41, 137] включало больных с гиперволемической гипонатриемии, два других исследования – пациентов без признаков застоя. Во всех трех испытаниях применение ликсиваптана приводило к статистически значимому увеличению уровня натрия на 7-й день лечения по сравнению с группой плацебо, хотя клиническая выраженность этого эффекта была довольно скромной (1,2, 2,2 и 2,4 ммоль/л в BALANCE, LIBRA и HARMONY соответственно). Эффективность ликсиваптана в исследовании BALANCE, по мнению авторов, могла быть лимитирована недостаточной титрацией дозы препарата и отсутствием ограничения выпиваемой жидкости. Однако наибольшую обеспокоенность вызвало резкое увеличение смертности в группе ликсиваптана в первые 10 дней лечения. Это побудило организации по мониторингу безопасности прекратить испытание досрочно. В 2012 г. комитет по сердечно-сосудистым и почечным препаратам FDA проголосовал против применения ликсиваптана для лечения гиперволемической гипонатриемии. Его разрешили к использованию только у больных с эуволемической гипонатриемией, хотя и это решение не было единогласным [37].

Сатаваптан – таблетированный высокоселективный антагонист вазопрессина. Его эффективность в настоящее время изучается при гипонатриемии вследствие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона и цирроза печени [166].

Результаты недавнего крупного мета-анализа [30] показали, что все четыре антагониста рецепторов вазопрессина эффективны в коррекции гипонатриемии. Ликсиваптан, сатаваптан и толваптан ассоциировались с

более высоким уровнем ответа по сравнению с плацебо. Не было получено каких-либо различий между ваптанами и плацебо по влиянию на смертность либо частоту развития гипернатриемии.

Европейские и американские руководства не рекомендуют использовать ваптаны при острой либо тяжелой гипонатриемии в связи с высоким риском чрезмерного повышения уровня натрия. В этих ситуациях методом выбора является введение гипертонического солевого раствора. Сложнее определить место ваптанов в коррекции хронической гипонатриемии. Рекомендации США рассматривают ваптаны в качестве одного из возможных фармакологических средств для коррекции хронической гипонатриемии в том случае, если нормализации уровня натрия не удалось достичь путем ограничения жидкости. Европейское руководство не рекомендует использовать ваптаны при умеренной гипонатриемии в связи с отсутствием убедительных доказательств улучшения прогноза при коррекции уровня натрия и наличием данных об потенциальной опасности, включая гипернатриемию и гепатотоксичность.

Таким образом, до настоящего времени место ваптанов в лечении пациентов с гипонатриемией при ХСН не определено.

*Мочевина.* В качестве альтернативы ваптанам при хронической гипонатриемии, вызванной SIAD, оба руководства предлагают использование мочевины. Обладая мощным осмотическим потенциалом, препараты мочевины способны увеличивать экскрецию почками свободной воды и приводить к нормализации уровня натрия в сыворотке крови. В 80-х годах прошлого века Десаух и его коллеги впервые применили мочевину для коррекции гипонатриемии. Позднее её эффективность была изучена в нескольких исследованиях. В небольшом исследовании Soupart et al. сравнили терапию сатаваптаном с лечением мочевиной у 12 пациентов с SIAD. В течение одного года исследования оба препарата показали сопоставимую эффективность и профиль побочных эффектов.

Полагают, что в случае чрезмерной коррекции гипонатриемии применение мочевины может уменьшить риск повреждения мозга по сравнению с другими средствами. Так, в экспериментальной модели SIAD Gankam Kenge et al. [83] сравнили неврологический статус и выживаемость крыс после чрезмерной коррекции гипонатриемии (приблизительно 30 ммоль/л в сутки) гипертоническим солевым раствором, ликсиваптаном или мочевиной. Примечательно, что неврологический статус и выживаемость оказались лучше у животных, получавших мочевину. Гистологический анализ показал, что, по сравнению с двумя другими методами лечения, применение мочевины предотвращало демиелинизацию нервных волокон и повышало жизнеспособность астроцитов. Полученные результаты объясняют тот факт, что у пациентов с гипонатриемией на фоне терминальной почечной недостаточности после сеансов гемодиализа СОД не развивается.

Одним из больших недостатков мочевины являются ее вкусовые особенности, однако в настоящее время эта проблема решена путем добавления к мочеvine различных других компонентов – бикарбоната натрия, лимонной кислоты и сахарозы [189].

В крупном проспективном исследовании HN Registry [56] были проанализированы различные стратегии коррекции гипонатриемии у пациентов с острой СН. В анализ вошли данные 762 пациентов из 146 центров США, в качестве порогового уровня была выбрана концентрация натрия < 130 ммоль/л. Исходно медиана уровня натрия составила 126 ммоль/л и при выписке – 130 ммоль/л. Наиболее частой стратегией лечения гипонатриемии было ограничение жидкости (44%). У 5% пациентов использовали изотонический солевой раствор, у 2% – гипертонический раствор, у 4% – ваптаны. В 23% случаев никаких специальных мероприятий по коррекции уровня натрия не проводилось. Средняя продолжительность лечения составила 1 день и колебалась в пределах 1-6 дней, за это время уровень натрия в среднем возрос на 0,5 (1,0-2,3) ммоль/л. Стратегии ограничения жидкости и отсутствия лечения были сопоставимы между собой

и оказались наименее эффективными подходами в коррекции гипонатриемии. В целом к моменту выписки только 19% пациентов достигли нормального ( $\geq 135$  ммоль/л) уровня натрия.

Таким образом, на сегодняшний вопрос о выборе рационального метода коррекции гипонатриемии, особенно при хронической её форме, по-прежнему остается открытым. Острее, на наш взгляд, выглядит проблема профилактики данной электролитной аномалии, так как даже незначительное снижения уровня натрия в сыворотке крови приводит к ухудшению прогноза. Установление предикторов развития гипонатриемии, выделение групп риска и своевременное применение соответствующих профилактических мероприятий, мы полагаем, позволит снизить частоту возникновения этого нарушения и улучшить выживаемость пациентов с ХСН.

## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (протокол заседания № 1 от 09.03.2017).

#### **2.1. Общая характеристика материала**

Было проведено проспективное исследование с участием 396 пациентов, госпитализированных в Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака в связи с декомпенсацией ХСН за период 2013-2017 гг.

Критериями включения явились:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) госпитализация в стационар по поводу декомпенсации ХСН;
- 3) подписанное информированное согласие.

Критерием декомпенсации ХСН считали наличие как минимум двух из следующих признаков: одышка при незначительной физической нагрузке либо в покое, влажные хрипы в легких, периферические либо генерализованные отеки, пульсация яремных вен, рентгенологические признаки застоя по малому кругу кровообращения.

Критериями исключения были:

- 1) острый коронарный синдром;
- 2) клапанные и септальные пороки сердца;
- 3) миокардиты;

- 4) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии;
- 5) состояния, ассоциированные с гипонатриемией (цирроз печени; ожоговая болезнь; острые расстройства желудочно-кишечного тракта; нефротический синдром, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин, надпочечниковая недостаточность, острая гиповолемия)
- 6) заболевания, ассоциированные с неадекватной продукцией АДГ (опухоль легких, инфекционные процессы в легких, гипотиреоз);
- 7) сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- 8) беременность;
- 9) онкологические заболевания;
- 10) алкогольная и наркотическая зависимость;
- 11) неспособность или нежелание соблюдать процедуры протокола исследования или подписать информированное согласие.
- 12) участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Для достижения целей и реализации поставленных задач исследование было проведено в два этапа.

Задачей первого этапа было определение распространенности госпитальной гипонатриемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, установление предикторов её развития и определение влияния на краткосрочный и долгосрочный прогноз.

В первый этап исследования были включены 396 пациентов с декомпенсацией ХСН. Медиана продолжительности ХСН у них составила 6,5 (4,0; 9) лет. Среди 396 пациентов 98 человек (24,7%, 95% ДИ 20,6-29,1%) имели ХСН со сниженной, 169 (42,7%, 95% ДИ 37,8-47,6%) – с промежуточной и 129 (32,6%, 95% ДИ 28,1-37,3%) – с сохраненной ФВ ЛЖ (рисунок 2.1).

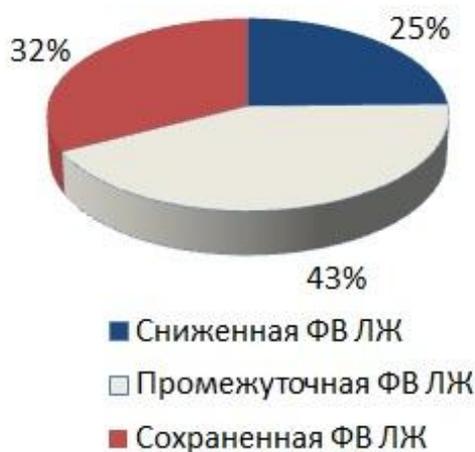


Рисунок 2.1. Распределение пациентов по ФВ ЛЖ.

В анамнезе 354 пациентов имели артериальную гипертензию (89,4%, 95% ДИ 86,2%-92,2%), 261 – инфаркт миокарда (65,9%, 95% ДИ 61,2%-70,5%), 89 – фибрилляцию предсердий (22,5%, 95% ДИ 18,5%-26,7%), 48 перенесли инсульт (12,1%, 95% ДИ 9,1%-15,5%), 97 (24,5%, 95% ДИ 20,4% - 28,8%) страдали сахарным диабетом, 90 –ХОБЛ (22,7%, 95% ДИ 18,7% - 27,0%), 76 (19,2%, 95% ДИ 15,5% -23,2%) имели анемию.

У всех пациентов определяли уровень натрия при поступлении в стационар и в течение госпитального периода лечения. При этом анализировали частоту встречаемости догоспитальной и госпитальной гипонатриемии. На данном этапе было установлено влияние гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания, при этом первичной конечной точкой в этот период исследования являлся комбинированный показатель «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии».

С целью оценки долгосрочной прогностической значимости госпитальной гипонатриемии после выписки из стационара за пациентами продолжалось наблюдение в течение 24 мес, при этом первичной конечной точкой исследования явился комбинированный показатель «смерть и/или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам». Вторичными конечными точками исследования были изменения ФВ ЛЖ и функциональный класс (ФК) ХСН, динамика качества жизни и когнитивного

статуса больных. За этот период из исследования по различным причинам были исключены 12 больных (8 больных с нормонатриемией и 4 больных с гипонатриемией): пациенты с низкой приверженностью к лечению ( $n = 4$ ) и лица, сменившие место постоянного проживания ( $n = 8$ ). С учетом выбывших пациентов и больных, умерших в стационаре, отдаленные результаты (средний срок  $24,2 \pm 0,4$  месяцев) прослежены у 354 пациентов: 242 – с нормонатриемией и 112 – с гипонатриемией.

На основании результатов комплексного клинического и инструментально-лабораторного обследования пациентов были выявлены предикторы возникновения госпитальной гипонатриемии и разработан метод её прогнозирования. Модифицируемые факторы риска развития гипонатриемии послужили основанием для разработки способа её профилактики.

Задачей второго этапа работы стало изучение эффективности предложенного способа профилактики гипонатриемии. Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием 100 больных с декомпенсацией ХСН, имеющих нормальный уровень натрия крови при поступлении, но относящихся к категории высокого риска развития госпитальной гипонатриемии. В остальном пациенты соответствовали вышеизложенным критериям включения/исключения. В первый день госпитализации все пациенты случайным способом (методом «конвертов») были рандомизированы на 2 сопоставимые между собой группы: лицам 1-й группы ( $n=50$ ) проводили стандартную диуретическую терапию, во 2-й группе ( $n=50$ ) применялся альтернативный способ лечения: медленная титрация доз спиронолактона, использование тиазидных диуретиков только при развитии резистентности к петлевым диуретикам, строгое ограничение жидкости и умеренное ограничение поваренной соли.

## 2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводили комплексное общеклиническое обследование, оценку типа и тяжести ХСН, клинического статуса, выполняли тест с 6-минутной ходьбой, диагностировали основное заболевание, послужившее причиной ХСН, выполняли анализ сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии и водно-солевой нагрузки, оценку качества жизни, когнитивного статуса, приверженности к лечению, а также ряд лабораторных и инструментальных методов исследования.

ХСН диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Европейским обществом кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. [14]

ФК ХСН определяли согласно классификации NYHA (таблица 2.1)

Таблица 2.1

### Классификация ХСН (NYHA, 1964 г.)

I ФК	Пациент не ощущает ограничений физической активности. Обычные нагрузки не вызывают появления слабости (тошноты), сердцебиения, одышки либо ангинозных болей.
II ФК	Умеренное ограничение физической нагрузки. Больной комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычной физической нагрузки вызывает слабость (тошноту), сердцебиение, одышку либо ангинозные боли.
III ФК	Выраженное ограничение физической нагрузки. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, но даже небольшая физическая нагрузка провоцирует слабость (тошноту), сердцебиения, одышку либо ангинозные боли.
IV ФК	Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности или синдром стенокардии могут появляться при минимальной физической нагрузке либо в состоянии покоя.

Клинический статус пациентов оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния при ХСН в модификации Мареева В.Ю. (таблица 2.2).

Таблица 2.2

**Шкала оценки клинического состояния при ХСН  
(модификация Мареева В.Ю., 2000 г.)**

1	Одышка	0 - нет, 1 - при нагрузке, 2 - в покое
2	Изменился ли за последнюю неделю вес	0 - нет, 1 – увеличился
3	Жалобы на перебои в работе сердца	0 - нет, 1 – есть
4	В каком положении находится в постели	0 - горизонтально, 1- с приподнятым головным концом (2+ подушки), 2 - плюс просыпается от удушья, 3 - сидя
5	Набухшие шейные вены	0 - нет, 1 - лежа, 2 – стоя
6	Хрипы в легких	0 - нет, 1 - нижние отделы (до 1 /3), 2 - до лопаток (до 2/3), 3 - над всей поверхностью легких
7	Наличие ритма галопа	0 - нет, 1 - есть
8	Печень	0 - не увеличена, 1 - до 5 см, 2 - более 5 см
9	Отеки	0 - нет, 1 - пастозность, 2 - отеки, 3 – анасарка
10	Уровень систолического АД	0- >120, 1 – 100-120, 2- <100 мм рт.ст.

Диагноз ИБС устанавливался на основании наличия у пациента в анамнезе стенокардии напряжения, что было подтверждено результатами проведения проб с дозированной физической нагрузкой, или инфаркта миокарда.

Для объективизации клинико-функционального состояния пациента и определения его толерантности к физическим нагрузкам выполняли тест с 6-минутной ходьбой. Тест проводился в первой половине дня (до 12:00). Пациентам рекомендовалось легко позавтракать за 2-3 часа до проведения теста, не курить как минимум за 2 часа. Для проведения теста была измерена

длина больничного коридора и определено расстояние в 30 м, с интервалом в 10 м расставлялись стулья. Отсчет времени выполнялся с помощью часов с секундной стрелкой. Пациенту предлагали ходить вдоль коридора в течение 6 минут в удобном для него темпе, стараясь преодолеть максимальное расстояние. Время на вынужденный отдых входило в отведенные 6 минут. В итоге определялась дистанция (в метрах), которую пациент преодолел в течение 6 минут.

«Офисные» значения ЧСС определяли путем мануального измерения частоты пульса на лучевой артерии в течение 60 сек в сидячем положении после 10-минутного отдыха. ЧДД оценивали в течение 1 мин в положении больного сидя, также после отдыха длительностью не менее 10 мин. При этом, имитируя подсчет пульса, наблюдали за экскурсией грудной клетки или брюшной стенки.

Индекс массы тела определяли по формуле Кетлера:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2), \quad (2.1)$$

при этом интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с классификацией ВОЗ (таблица 2.3).

Таблица 2.3

### Классификация типов массы тела (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела (предожирение)	25-29,9
Ожирение I степени	30-34,9
Ожирение II степени	35-39,9
Ожирение III степени	>40

Оценку солевой нагрузки пациента проводили путем анкетирования с помощью разработанного авторами опросника (таблица 2.4).

Таблица 2.4

### Опросник оценки потребления поваренной соли

1.	Я регулярно употребляю продукты с высоким содержанием соли (соленья, колбасы, твердые сыра, соленая рыба, готовая и снековая продукция).	Да/нет
2.	Я досаливаю пищу во время еды.	Да/нет
3.	Я кладу обычное количество соли в пищу при приготовлении.	Да/нет

Результаты интерпретировали следующим образом: резкое ограничение соли – все три ответа «нет», умеренное ограничение соли – два «нет», одно «да», нормальное потребление – одно «нет», два «да», избыточное потребление соли – все три ответа «да».

Темпы потери жидкости оценивались путем измерения массы тела ежедневно в утреннее время натощак после опорожнения мочевого пузыря, а также подсчета разницы между объемами выпитой и выделенной жидкости за каждые сутки.

Для оценки качества жизни использовали Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» [152]. Пациенту предлагали ответить на 21 вопрос, каждый из которых касался факторов, влияющих на жизнь. Пациент должен был оценить влияние того или иного фактора в баллах от 0 до 5 в зависимости от степени его влияния. После окончания тестирования баллы суммировались: 0 баллов - отвечают наилучшему качеству жизни, 105 баллов - наихудшему.

Для оценки когнитивного статуса использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций [8], которая позволяет определить умеренную когнитивную дисфункцию. Этот тест оценивает различные когнитивные аспекты: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможный результат – 30 баллов. Результат 26 баллов и выше рассматривается как норма.

Приверженность к медикаментозному лечению оценивали с помощью теста мориски-Грина [126]. Пациенту предлагалось ответить на 4 вопроса: 1) забываете ли Вы когда-нибудь принять препараты? 2) относитесь ли Вы иногда невнимательно к времени приема лекарств? 3) пропускаете ли Вы прием лекарств, если чувствуете себя хорошо? 4) если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием? При этом ответ «Да» оценивался в 0 баллов, а ответ «Нет» - в 1 балл. Приверженными к лечению считались пациенты, которые набрали 4 балла, недостаточно приверженными - 3 балла, не приверженными - 2 балла и меньше.

Лабораторное исследование, помимо общепринятых клинических анализов, включало в себя определение уровня натрия, калия, ионизированного кальция, хлора в сыворотке крови.

Уровень натрия, калия, хлора и ионизированного кальция в сыворотке крови определяли с помощью ионоселективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics, Германия). Для исследования набирали 2 мл венозной крови специальным шприцом Monovette, содержащим кальций-сбалансированный гепарин. После забора крови до метки, ее перемешивали, маркировали и доставляли в лабораторию. Концентрацию электролитов выражали в ммоль/л.

С целью исключения случаев ложной гипонатриемии при наличии у больного выраженной гипергликемии производили перерасчет уровня натрия крови: полученное при лабораторном измерении значение увеличивали на 2 ммоль/л при повышении уровня глюкозы крови на каждые 5,6 ммоль/л выше верхней границы нормы [5, 90, 173]. Гипонатриемию диагностировали при снижении уровня натрия в сыворотке крови  $< 135$  ммоль/л. Степень тяжести гипонатриемии оценивали в соответствии с современными рекомендациями [173]. При уровнях натрия 130-134 ммоль/л гипонатриемию расценивали как лёгкую, при 125-129 ммоль/л – как умеренную, и при  $< 125$  ммоль/л – как

тяжелую. Догоспитальной считали гипонатриемию, обнаруженную при поступлении, госпитальной – развившуюся на фоне лечения в условиях стационара. С целью оценки сроков развития госпитальной гипонатриемии исследование уровня электролитов проводили каждые 3 суток. У лиц с догоспитальной гипонатриемией также анализировали динамику уровня натрия во время госпитализации, при этом в случае снижения уровня натрия  $\geq 3$  ммоль/л по сравнению с исходным значением диагностировали прогрессирующую гипонатриемию.

Уровень креатинина в сыворотке крови определяли ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Rayto RT-200C plus» (Китай) с использованием коммерческих наборов реактивов «Audit Diagnostics» (Ирландия). Концентрацию креатинина выражали в мкмоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с помощью компьютерной программы по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [21], при этом для расчета использовались следующие параметры: раса, пол, возраст, уровень креатинина сыворотки пациента.

Инструментальное исследование включало в себя измерение офисного АД, регистрацию стандартной ЭКГ и выполнение трансторакальной ЭхоКГ.

«Офисное» среднее систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД соответственно) определяли путем трехкратного измерения на обеих плечевых артериях, в вертикальном положении больного, после 10-минутного отдыха тонометром «Gamma, 700K-BLK, Китай».

Стандартную ЭКГ регистрировали на аппарате «Schiller, Швейцария» в состоянии покоя в 12 отведениях со скоростью 50 мм / сек и амплитудой 10 мм / мВ.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли в М-модальном, двухмерном и доплеровских режимах по стандартной методике [4] на ультразвуковом аппарате «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) с помощью датчика 2,5 МГц с углом секторальной развертки 75 ° в

положении больного на спине или левом боку. Согласно рекомендациям исследование выполнялось после небольшого отдыха (не менее 15-20 минут), при спокойном дыхании, в положении больного лежа на спине или на левом боку. Проводили исследования в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. С целью стабилизации гемодинамического состояния больным перед исследованием рекомендовали придерживаться привычного распорядка дня и избегать чрезмерных физических нагрузок. Эхокардиографические измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа исчислялись средние значения соответствующих показателей. При этом определяли передне-задний диаметр ЛП, индексированный к площади поверхности тела (ППТ) объем ЛП, конечно-диастолическое (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР), объемы (КДО, КСО), ударный объем (УО) и ФВ ЛЖ. В соответствии с рекомендациями 2016 г. [14] ФВ ЛЖ < 40% расценивали как сниженную, 40-49% – как среднюю, > 50% – как сохраненную.

Все пациенты получали адекватную медикаментозную терапию в соответствии с существующими стандартами лечения ХСН, ИБС и АГ [10, 11, 14, 152]. Активная фаза диуретической терапии, согласно проводилась до достижения эуволемии по физикальным признакам. После этого пациентов переводили на поддерживающую диуретическую терапию.

В период активной диуретической терапии пациентам рекомендовали умеренное ограничение натрия с пищей (< 3 г/сут), после достижения компенсации состояния – согласно ФК ХСН. При ХСН I ФК пациентам рекомендовали не употреблять соленую пищу (ограничение натрия до 3 г/сут), при II ФК – не подсаливать пищу (ограничение натрия до 1,5–2 г/сут), при III–IV ФК– использовать продукты с пониженным содержанием соли и готовить блюда без соли (ограничение натрия до 1 г/сут). Во время активного лечения диуретиками больным предписывали ограничение потребления

жидкости до 1,5 л/сут, после достижения полной компенсации ХСН – менее 2 л/сут.

После выписки из стационара и в течение всего периода наблюдения с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты с целью повышения комплаентности и оценки наступления первичной конечной точки. В течение всего исследования при необходимости пациенты контактировали с врачом по телефону дополнительно.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0». Для проверки распределения на нормальность применяли критерии  $\chi^2$  и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $m \pm \sigma$ ), при отличном от нормального – обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерия Стьюдента, при отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимых различий между группами – парное сравнение с использованием критерия Шеффе, а с контрольной группой – критерия Даннета. Если закон распределения отличался от нормального, проводился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, и при наличии статистически значимой различия между группами выполнялось сравнение с использованием критерия Данна. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ . Для выявления независимых предикторов гипонатриемии был использован многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Для определения критических

величин параметров использовали метод построения кривых операционных характеристик. ОШ определяли с 95%-м ДИ. Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

По данным литературы гипонатриемия является самой частой электролитной аномалией среди лиц, госпитализированных в стационар. У больных с ХСН её распространенность варьирует в пределах 17-38% [47, 179] и зависит от выборки пациентов. Нельзя исключить, что в реальной клинической практике этот показатель будет выше приведенных значений, так как, во-первых, исследование уровня электролитов крови, к сожалению, не является, рутинной диагностической процедурой у больных ХСН, а во-вторых, даже выявленная по данным лабораторного исследования гипонатриемия часто остается без внимания со стороны лечащих врачей. Кроме того, нормальный уровень натрия крови при однократном измерении в первые дни госпитализации не исключает возможности дальнейшего его снижения на фоне активной диуретической терапии [110]. Кроме того, остается неизученной частота развития гипонатриемии, вызванной активным лечением. В связи с чем одной из задач нашего исследования стала оценка распространенности различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

#### **3.1. Общая распространенность и степень тяжести гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией ХСН**

Анализ показал, что в целом у 132 (33,3 %; 95% ДИ 28,8-38,0%) из 396 пациентов на госпитальном этапе исследования была обнаружена гипонатриемия, у остальных 264 (66,7%, 95 % ДИ 62,0-71,2%) концентрация натрия крови находилась в пределах нормы (см. рисунок 3.1).

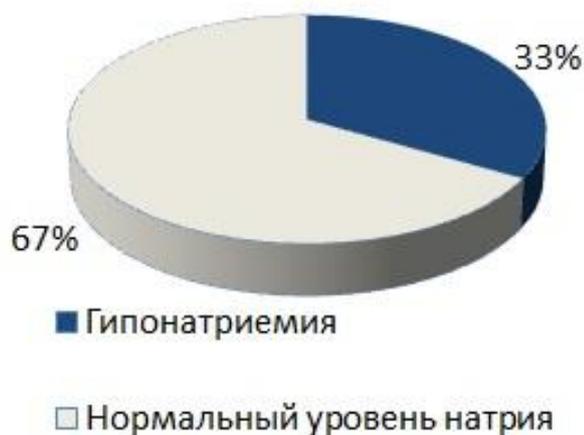


Рисунок 3.1. Распространенность гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН

Медиана уровня сывороточного натрия у пациентов 1-й группы составила 132,5 (131; 133,5) ммоль/л, во 2-й группе – 139,5 (138; 142,5) ммоль/л (рисунок 3.2).

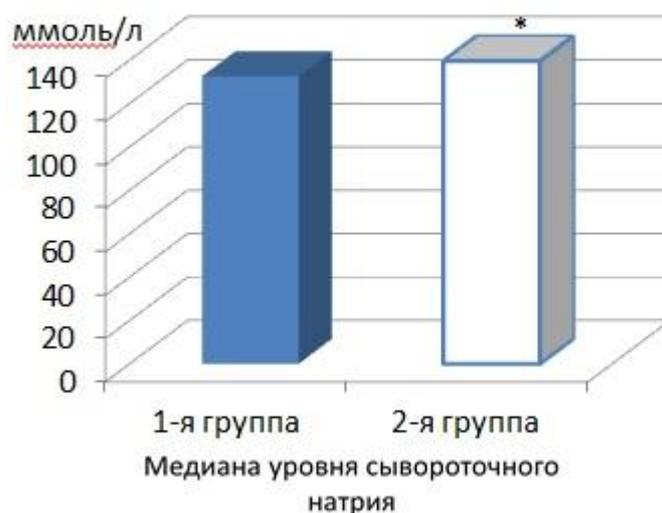


Рисунок 3.2. Средний уровень натрия в группах

Примечание: \* – различия статистически достоверны при сравнении со 2-й группой.

Абсолютное большинство пациентов (112 (84,8%)) имели гипонатриемию легкой степени, у 14 (10,6%) больных была обнаружена умеренная гипонатриемия и лишь у 6 (4,6%) – тяжелая гипонатриемия (рисунок 3.3).

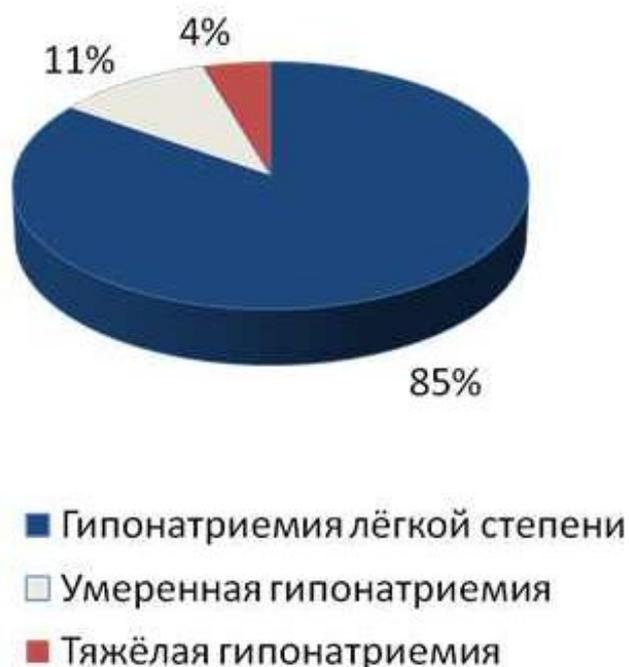


Рисунок 3.3. Структура гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН в зависимости от степени тяжести

### **3.2. Распространенность догоспитальной и госпитальной гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией ХСН**

Подробно была проанализирована распространенность различных типов гипонатриемии в зависимости от сроков её возникновения.

Догоспитальная гипонатриемия (сниженный уровень натрия крови при поступении в стационар) была выявлена у 64 (48,5%; 95% ДИ 39,9-57,1%) пациентов, в то время как у остальных 68 (51,5%, 95% ДИ 42,9-60,1%) она развилась во время пребывания в стационаре (рисунок 3.4).

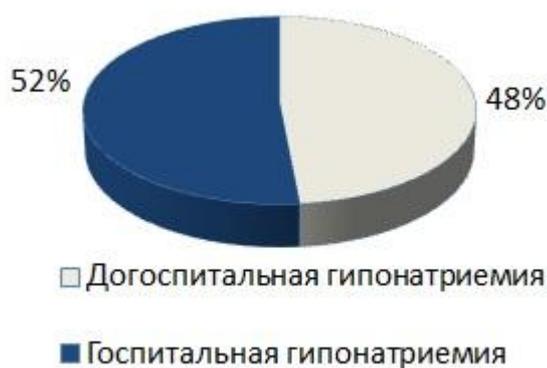


Рисунок 3.4. Структура гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН в зависимости от сроков возникновения

Средний уровень натрия в сыворотке крови у пациентов с догоспитальной гипонатриемией составил 132,5 (132; 133,5) ммоль/л, а в группе с госпитальной гипонатриемией ммоль/л – 132 (131; 133) ммоль/л (рисунок 3.5), при этом различия не были статистически значимыми ( $p=0,093$ ).

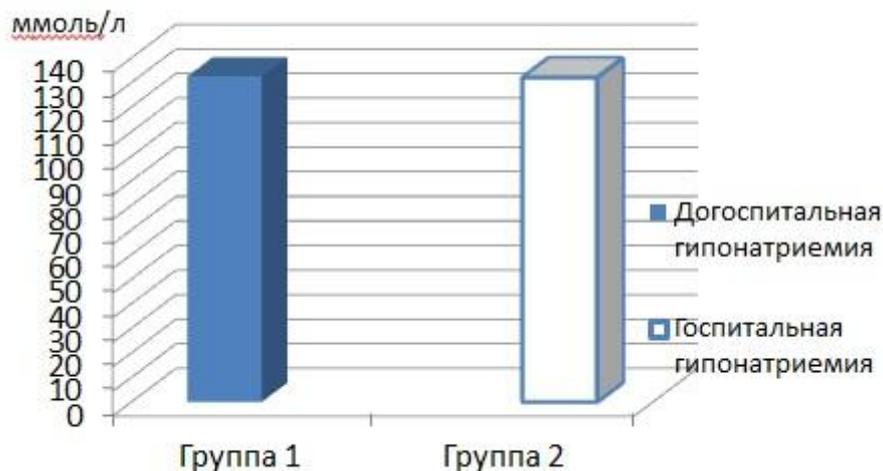


Рисунок 3.5. Средний уровень сывороточного натрия у пациентов с догоспитальной и госпитальной гипонатриемией

В среднем госпитальная гипонатриемия развивалась на 6-е сутки пребывания в стационаре: медиана сроков составила 6 (3; 6) дней.

Среди больных с догоспитальной гипонатриемией была проанализирована динамика уровня натрия в течение периода стационарного

лечения. Было установлено, что у 5 (7,8%) пациентов к моменту выписки произошла нормализация уровня натрия, у 16 (25,0%) – значимое ( $\geq 3$  ммоль/л) прогрессирование гипонатриемии, у остальных 43 (67,2%) уровень натрия крови существенно не изменился (рисунок 3.6).

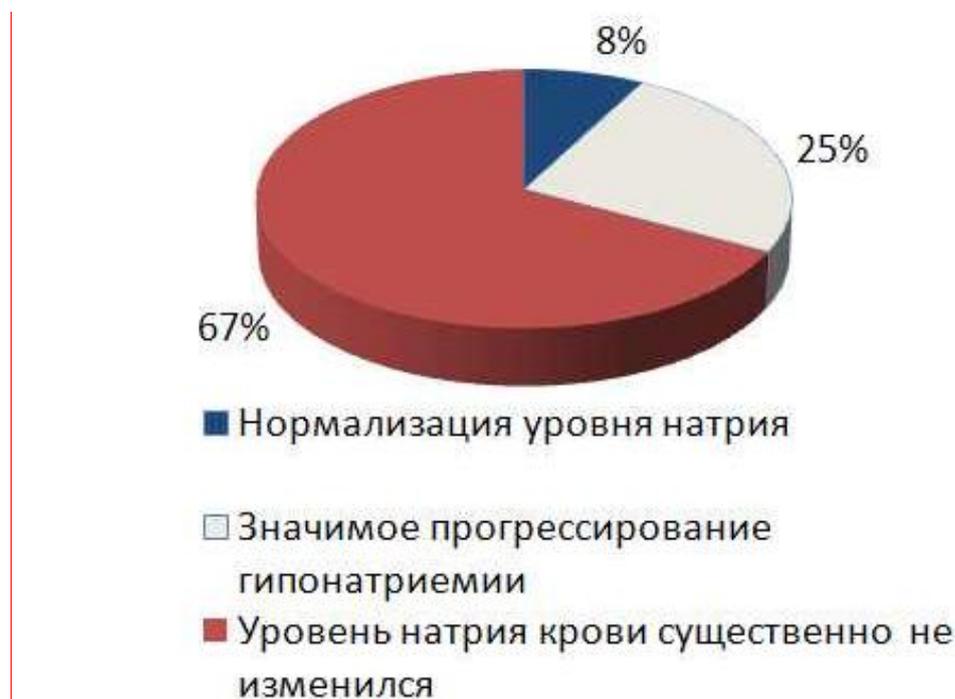


Рисунок 3.6. Распределение пациентов с догоспитальной гипонатриемией в зависимости от динамики уровня натрия в течение периода стационарного лечения

Среди больных с госпитальной гипонатриемией лишь у 6 (8,8%) пациентов к моменту выписки произошла нормализация уровня натрия, у остальных 62 (91,2%) больных его концентрация оставалась ниже референтных значений (рисунок 3.7).

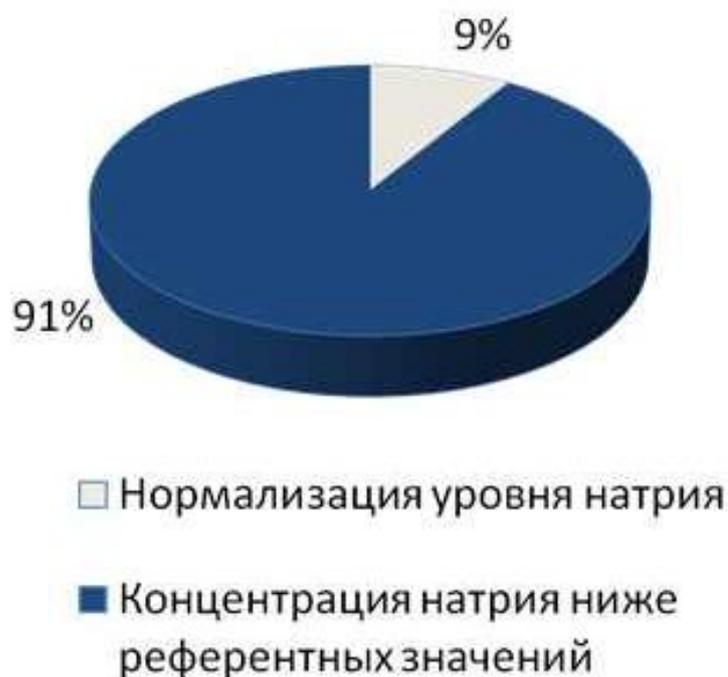


Рисунок 3.7. Распределение пациентов с госпитальной гипонатриемией в зависимости от динамики уровня натрия в течение периода стационарного лечения

Клиническая характеристика пациентов с гипо- и нормонатриемией представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1

**Исходная клиническая характеристика пациентов с догоспитальной гипонатриемией, госпитальной гипонатриемией и нормальным уровнем натрия**

Параметр	Догоспитальная гипонатриемия (n=64)	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	69 (65; 73,5)*	70 (66; 74,5)*	64 (61; 66,5)
Мужской пол, число больных (%)	38 (59,4%)	49 (72,1%)	157 (59,5%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , m±σ	31,4±2,9	30,8±3,1	29,6±2,8

САД, мм рт. ст., $m \pm \sigma$	119,3 $\pm$ 3,6*	118,2 $\pm$ 2,9*	132,3 $\pm$ 3,7
ДАД, мм рт. ст., $m \pm \sigma$	74,2 $\pm$ 3,1	70,6 $\pm$ 1,9*	76,2 $\pm$ 3,9
ЧСС в покое, уд/мин, Me (Q1; Q3)	88 (80; 94)	85 (79; 93)	86 (78; 96)
<b>Коморбидные состояния:</b>			
Артериальная гипертензия, число больных (%)	56 (87,5%)	62 (91,2%)	236 (89,4%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, число больных (%)	48 (75,0%)	49 (72,1%)	164 (62,1%)
Фибрилляция предсердий, число больных (%)	19 (29,7%)	21 (30,9%)	49 (18,6%)
Инсульт в анамнезе, число больных (%)	8 (12,5%)	9 (13,2%)	31 (11,7%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, число больных (%)	21 (32,8%)*	28 (41,2%)*	41 (15,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, число больных (%)	24 (37,5%)*	24 (35,3%)*	49 (18,6%)
Анемия, число больных (%)	17 (26,6%)*	19 (27,9%)*	40 (15,2%)*
<b>Тяжесть ХСН:</b>			
Длительность анамнеза ХСН, годы, Me (Q1; Q3)	7,5 (5; 9)	6 (4,5; 9)	6 (3,5; 9,5)
ФК (NYHA), Me (Q1; Q3)	IV (III; IV)*	IV (III; IV)*	III (III; IV)
Признаки застоя по двум кругам кровообращения, число больных (%)	56 (87,5%)*	61 (89,7%)*	183 (69,3%)
Анасарка, число больных (%)	13 (20,3%)	17 (25,0%)	29 (11,0%)
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой (n=286), м, $m \pm \sigma$	154,5 $\pm$ 9,1*	168,4 $\pm$ 11,3*	205,6 $\pm$ 13,2

ШОКС, баллы, Ме (Q1; Q3)	9 (8; 10)*	10 (8; 11)*	7 (6; 8)
<b>Параметры ЭхоКГ:</b>			
ФВ ЛЖ, %, $m \pm \sigma$	41,6 $\pm$ 6,9*	43,8 $\pm$ 7,1*	49,6 $\pm$ 7,8
E/e, $m \pm \sigma$	17,8 $\pm$ 6,8*	18,4 $\pm$ 7,9*	15,6 $\pm$ 5,3
<b>Лабораторные показатели:</b>			
Уровень натрия крови при поступлении, ммоль/л, $m \pm \sigma$	132,5 (132; 133,5)*	136,5 (136; 137,5)*	139,5 (138; 142,5)
Гемоглобин крови, г/л, $m \pm \sigma$	110,3 $\pm$ 7,4*	108,4 $\pm$ 9,4*	118,3 $\pm$ 7,5
Общий ХС крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	4,9 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,6
Общий белок крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	65,3 $\pm$ 5,3	67,2 $\pm$ 5,4	66,8 $\pm$ 6,5
СКФ, мл/мин, $m \pm \sigma$	42,3 $\pm$ 7,4*	44,8 $\pm$ 6,4*	58,3 $\pm$ 6,5
Калий крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	4,32 (3,74; 5,02)	4,10 (3,76; 4,38) *	4,42 (3,83; 5,22)
Хлор крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	96,4 (94,3; 98,5)*	95,7 (93,9; 98,5)*	101,4 (98,7; 102,4)
Кальций крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	1,11 (0,99; 1,15)*	1,10 (0,98; 1,13)*	1,19 (1,13; 1,24)

Примечания:

1) СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС – холестерин; ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

2) \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

Пациенты с гипонатриемией были достоверно ( $p < 0,05$ ) старше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия, среди них чаще встречались лица, имеющие анемию, сопутствующую ХОБЛ, сахарный диабет 2-го типа и нарушение функции почек. Значимых различий по ИМТ, распространенности АГ, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда между группами выявлено не было.

Больные с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки ХСН и ниже уровень АД при поступлении. По данным ЭхоКГ они имели меньшую ФВ ЛЖ и более выраженную диастолическую дисфункцию ЛЖ по сравнению с нормонатриемичными пациентами.

Согласно результатам лабораторного исследования у пациентов с гипонатриемией по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия были ниже уровни гемоглобина, СКФ, ионизированного кальция и хлора крови, а у больных с госпитальной гипонатриемией, кроме того, ниже уровень калия крови.

При анализе догоспитальной медикаментозной терапии также был выявлен ряд различий: пациенты с гипонатриемией реже получали патогенетическую терапию ХСН и петлевые диуретики, и напротив, чаще принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики (таблица 3.2).

Таблица 3.2

**Догоспитальная медикаментозная терапия в группах на момент поступления в стационар (число пациентов, %)**

Группа препаратов	Догоспитальная гипонатриемия (n=64)	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)
Ингибиторы АПФ	23 (35,9%)*	19 (29,7%)*	147 (55,7%)
АРА-2	3 (4,7%)	2 (2,9%)	18 (6,8%)
β-адреноблокаторы	18 (28,1%) *	18 (26,5%)*	126 (47,7%)
Петлевые диуретики	7 (10,9%)	9 (13,2%)	84 (31,8%)
Антагонисты МКР	7 (10,9)	8 (11,6%)	69 (26,1)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	19 (29,7%)*	5 (7,4%)*	28 (10,6%)

Примечания:

1) АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 – антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, МКР – минералокортикоидные рецепторы;

2)\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

Во время пребывания в стационаре пациенты с госпитальной гипонатриемией чаще принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики (таблица 3.3).

Таблица 3.3

**Медикаментозная терапия в группах во время пребывания в стационаре  
(число пациентов, %)**

Группа препаратов	Догоспитальная гипонатриемия (n=64)	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)
Ингибиторы АПФ	54 (84,4%)	53 (77,9%)	221 (83,7%)
АРА-2	10 (15,6%)	15 (22,1%)	38 (14,4%)
β-адреноблокаторы	56 (87,5%)	59 (86,8%)	238 (90,2%)
Петлевые диуретики	64 (100,0%)	68 (100,0%)	264 (100,0%)
Антагонисты МКР	54 (84,4%)	66 (97,1%)#*	202 (76,5%)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	19 (29,7%)*	28 (41,2%)*	42 (15,9%)

Примечания: 1) АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 – антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, МКР – минералокортикоидные рецепторы; 2)\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией; 3) # – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с догоспитальной гипонатриемией.

Таблица 3.4

**Типы и среднесуточные дозы диуретиков  
в период активной диуретической терапии**

Группа препаратов	Догоспитальная гипонатриемия (n=64)	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)
Петлевые диуретики:			
фуросемид, число больных (%)	52 (81,3%)	46 (67,7%)	194 (73,5%)
торасемид, число больных (%)	12 (18,8%)	22 (32,4%)	70 (26,5%)

Продолж.табл.3.4

среднесуточная доза (в пересчете на фуросемид), мг, (Ме (Q1; Q3))	80 (60; 120)	80 (80; 120)	80 (60; 120)
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид):			
Число больных (%)	11 (17,2%)	27 (39,7%)*	29 (11,0%)
среднесуточная доза, мг (Ме (Q1; Q3))	25 (12,5; 25)*	25 (12,5; 25)*	12,5 (12,5; 25)
Тиазидоподобные диуретики (индапамид):			
число больных (%)	8 (12,5%)	11 (16,2%)*	13 (4,9%)
среднесуточная доза, мг (Ме (Q1; Q3))	1,25 (1,25; 1,5)*	1,25 (1,25; 1,5)*	0,625 (0,625; 1,25)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов:			
спиронолактон, число больных (%)	51 (79,7%)	62 (93,9%)*#	188 (71,2%)
спиронолактон, среднесуточная доза, мг (Ме (Q1; Q3))	100 (75; 100)*	150 (100; 150)*#	75 (50; 100)
эплеренон, число больных (%)	3 (4,7%)	4 (5,9%)	14 (5,3%)
эплеренон, среднесуточная доза, мг (Ме (Q1; Q3))	25 (25; 25)	25 (25; 25)	25 (25; 25)

Примечания:

- 1) \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией;
- 2) # – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с догоспитальной гипонатриемией.

### 3.3. Анализ частоты развития гипонатриемии в зависимости от ФВ ЛЖ

Поскольку гипонатриемия является маркером тяжелой ХСН, есть основания ожидать более высокую её распространенность среди лиц со сниженной ФВ ЛЖ. Тем не менее, в большинство исследований,

посвященных оценки частоты развития гипонатриемии, включались лишь пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ, поэтому истинная распространенность данной электролитной аномалии в общей популяции больных ХСН достоверно не установлена. Тем не менее, известно, что среди пациентов с ХСН доля лиц с сохраненной ФВ достигает 30-40%. Кроме того, часть пациентов имеют так называемую среднюю, или промежуточную, ФВ 40-49%. В связи с этим одной из задач нашего исследования стал анализ распространенности гипонатриемии у пациентов с различной ФВ ЛЖ.

Анализ показал (таблица 3.5), что у пациентов со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ гипонатриемия встречалась примерно с равной частотой (35% и 41%). Несколько ниже её распространенность была среди больных, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ (22,5%).

Таблица 3.5

**Распространенность различных типов гипонатриемии при ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ**

Параметр	ФВ ЛЖ		
	< 40% (n=98)	40-49% (n=169)	> 50% (n=129)
Гипонатриемия без учета типа	34 (34,7)	69 (40,8%)	29 (22,5%)*
Догоспитальная гипонатриемия	16 (16,3%)	33 (19,5%)	15 (11,6%)
Госпитальная гипонатриемия	18 (18,4%)	36 (21,3%)	14 (10,9%)*
Нормонатриемия	64 (65,3%)	100 (59,2%)	100 (77,5%)*

Примечание: \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ФВ 40-49%.

Таким образом, результаты данного фрагмента работы позволяют сделать следующие выводы:

1. Гипонатриемия является частым нарушением водно-электролитного баланса у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В целом её частота достигает 33,3 %, при этом

у 48,5% (95% ДИ 39,9-57,1%) больных она развивается на догоспитальном этапе, а у 51,5% (95% ДИ 42,9-60,1%) – во время лечения в отделении. Госпитальная гипонатриемия развивается в среднем через 6 (3; 6) дней лечения.

2. В преобладающем большинстве случаев у пациентов с декомпенсацией ХСН развивается гипонатриемия легкой степени, в то время как частота умеренной и тяжелой гипонатриемии является невысокой (84,8% и 4,6% соответственно).
3. Наибольшая частота развития гипонатриемии наблюдается у пациентов со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ (35% и 41% соответственно). Несколько ниже её распространенность была среди больных, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ (22,5%).
4. К моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходит лишь у 7,8% больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдается прогрессирование гипонатриемии.

## ГЛАВА 4

### КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

#### 4.1. Клиническое значение гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН

Одной из задач нашего исследования стала оценка клинической значимости различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Результаты показали, что больные с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки ХСН (ФК по NYHA и тяжесть ХСН по ШОКС, выраженность застойных явлений, толерантность к физическим нагрузкам). По данным эхокардиографии они имели меньшую фракцию выброса и более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка по сравнению с нормонатриемичными пациентами (таблица 4.1)

Таблица 4.1

#### Тяжесть ХСН ( $m \pm \sigma$ , Me (Q1; Q3))

Параметр	Догоспитальная гипонатриемия (n=64)	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)
Функциональный класс (NYHA)	IV (III; IV)*	IV (III; IV)*	III (III; IV)
Признаки застоя по двум кругам кровообращения, число больных (%)	56 (87,5%)*	61 (89,7%)*	183 (69,3%)

Анасарка, число больных (%)	13 (20,3%)	17 (25,0%)	29 (11,0%)
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой (n=286), m±σ	154,5±9,1*	168,4±11,3*	205,6±13,2
Шкала оценки клинического состояния, баллы, Me (Q1; Q3)	9 (8; 10)*	10 (8; 11)*	7 (6; 8)
Фракция выброса левого желудочка, %, m±σ	41,6±6,9*	43,8±7,1*	49,6±7,8
E/e, m±σ	17,8±6,8*	18,4±7,9*	15,6±5,3

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

Таким образом, наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциировалось с более тяжелыми клиническими и эхокардиографическими проявлениями заболевания.

#### **4.2. Влияние различных типов гипонатриемии на госпитальный прогноз заболевания**

Для оценки влияния различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания была проанализирована частота развития комбинированной первичной конечной точки «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии» и её отдельных компонентов (таблица 4.2).

Было выявлено, что у пациентов со всеми типами гипонатриемии чаще развивались неблагоприятные исходы, а сроки их пребывания в стационаре были выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови.

Таблица 4.2

**Частота развития первичной конечной точки на госпитальном периоде исследования и сроки госпитализации**

Группы пациентов	Параметр			
	Комбинированная первичная конечная точка, число больных (%)	Госпитальная смертность, число больных (%)	Перевод в отделение интенсивной терапии, число больных (%)	Средние сроки госпитализации, дни, $m \pm \sigma$
Гипонатриемия без учета типа (n=132)	38 (28,8%)*	16 (12,1%)*	22 (16,7%)*	19,6±3,8*
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=64)	20 (31,3%)*	9 (14,1%)*	11 (17,2%)*	18,2±3,7*
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=48)	12 (25%)*	3 (6,3%)	6 (12,5%)	17,9±2,9
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=16)	8 (50%)*	6 (37,5%)*	5 (31,3%)*	19,8±4,0*
Госпитальная гипонатриемия (n=68)	18 (26,5%)*	7 (10,3%)	11 (16,2%)*	19,2±3,5*
Нормонатриемия (n=264)	27 (10,2%)	14 (5,3%)	13 (4,9)	16,2±3,2

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с нормонатриемией.

Были проанализированы причины перевода в отделение интенсивной терапии, при этом при наличии нескольких показаний для перевода в качестве причины при анализе выбиралась ведущая (таблица 4.3). Выявлено,

что у пациентов с гипонатриемией по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия за время госпитализации чаще развивалась гипотензия либо гипоперфузия органов, требующие лечения в отделении интенсивной терапии. Среди лиц с догоспитальной гипонатриемией чаще наблюдалось возникновение рефрактерности к диуретикам.

Таблица 4.3

**Причины перевода пациентов в отделение интенсивной терапии, число больных (%)**

Группы пациентов	Причина				
	Гипотензия/гипоперфузия органов	Отек легких	Рефрактерность к диуретикам	Нарушения ритма	Другие причины
Гипонатриемия без учета типа (n=132)	7 (5,3%)*	5 (3,8%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=64)	3 (4,7%)	3 (4,7%)	4 (6,3%)*	-	1 (1,6%)
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=48)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	2 (4,2%)	-	1 (2,1%)
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=16)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)*	-	-
Госпитальная гипонатриемия (n=68)	1 (1,5%)	3 (4,4%)	4 (5,9%)	1 (1,5%)	2 (2,9%)
Нормонатриемия (n=264)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	3 (1,1%)	2 (0,8%)	4 (1,5%)

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с нормонатриемией.

Согласно результатам патологоанатомических исследований, в структуре причин госпитальной летальности в обеих группах больных

лидировали сердечно-сосудистые заболевания, при этом кардиоваскулярная летальность была выше среди больных с гипонатриемией. Лица со сниженным уровнем натрия чаще по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень электролита, умирали по причине прогрессирования сердечной недостаточности, при этом статистическая достоверность различий достигалась за счет подгруппы больных с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией. Примечательно, что смерть на фоне нарастания симптомов декомпенсации ХСН среди данной когорты больных была в несколько раз выше, чем в подгруппах пациентов с госпитальной и догоспитальной непрогрессирующей гипонатриемией и достигала 31,3% (таблица 4.4).

Таблица 4.4

### Структура госпитальной летальности, число больных (%)

Группы пациентов	Причины смерти								
	Сердечно-сосудистая смерть	Сердечная недостаточность	Тромбозы и тромбэмболии	Инфаркт миокарда	Ин-ульт	Другие сердечно-сосудистые причины	Не сердечно-сосудистая смерть	Пневмония	Другие причины
Гипонатриемия без учета типа (n=132)	12 (9,1%)*	8 (6,1%)*	3 (2,3%)	1 (0,8%)	-		4 (3,0%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=64)	7 (10,9%)*	5 (7,8%)*	1 (1,6%)	-	1 (1,6%)		2 (3,1%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=48)	3 (6,3%)	2 (4,2%)			1 (2,1%)				
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=16)	5 (31,3%)*	5 (31,3%)*#	-	-	-		1 (6,3%)	1 (6,3%)	
Госпитальная гипонатриемия (n=68)	5 (7,4%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
Нормонатриемия (n=264)	9 (3,4%)	4 (1,5%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	5 (1,9%)	3 (1,1%)	2 (0,8%)

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с нормонатриемией, # – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с госпитальной гипонатриемией.

Регрессионный анализ с поправкой на возраст, коморбидную патологию и тяжесть ХСН показал, что наличие гипонатриемии ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти и перевода в отделение интенсивной терапии (таблица 4.5).

Таблица 4.5

**Взаимосвязь различных типов гипонатриемии с риском развития неблагоприятных исходов в госпитальном периоде**

Группы пациентов	Конечные точки					
	Комбинированная первичная конечная точка		Госпитальная смертность		Перевод в отделение интенсивной терапии	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Гипонатриемия без учета типа (n=132)	3,1*	2,0-6,6	2,2*	1,2-4,9	2,6*	1,7-6,4
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=64)	3,9*	2,1-8,2	2,6*	1,1-6,1	3,6*	1,3-8,1
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=48)	2,6*	1,2-6,1	1,1	0,3-3,9	1,8	0,9-8,2
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=16)	6,8*	2,8-23,1	8,7*	5,4-31,2	6,3*	2,3-25,0
Госпитальная гипонатриемия (n=68)	2,9*	1,2-5,2	1,9	0,9-4,3	2,6*	1,4-6,5

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,  
\* -  $p < 0,05$ .

При этом догоспитальная гипонатриемия обладала большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода по сравнению с госпитальной. Примечательно, что прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск наступления конечной точки. В то же время госпитальная непрогрессирующая гипонатриемия сохраняла своё влияние в многофакторной модели лишь на риск развития комбинированной конечной

точки, в то время как её прогностическая ценность в отношении отдельных компонентов последней не достигла статистической значимости.

Таким образом, наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциировалось с достоверным ухудшением госпитального прогноза и удлинением сроков пребывания в стационаре. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск смерти и перевода в отделение интенсивной терапии.

#### **4.3. Влияние различных типов гипонатриемии на отдаленный прогноз заболевания**

С целью оценки долгосрочной прогностической значимости госпитальной гипонатриемии после выписки из стационара за пациентами продолжалось наблюдение в течение 24 мес, при этом первичной конечной точкой исследования явился комбинированный показатель «смерть и/или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам». Вторичными конечными точками исследования были госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, изменения ФВ ЛЖ и ФК ХСН, динамика качества жизни и когнитивного статуса больных. Отдаленные результаты (средний срок  $24,2 \pm 0,4$  месяцев) прослежены у 354 пациентов: 242 – с нормонатриемией и 112 – с гипонатриемией.

Было выявлено (таблица 4.6), что у пациентов со всеми типами гипонатриемии частота наступления комбинированной первичной конечной точки была существенно выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови. При подробном анализе было выявлено, что эти различия достигались за счёт более высокой частоты госпитализаций по причине ХСН в группе гипонатриемии, при этом увеличение смертности было выявлено только в группе прогрессирующей догоспитальной гипонатриемии. Частота госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам не различалась между группами.

Таблица 4.6

**Частота развития первичной конечной точки в отдаленном периоде  
наблюдения**

Группы пациентов	Параметр			
	Комбинированная первичная конечная точка, число больных (%)	Смертность, число больных (%)	Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, число больных (%)	Госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, число больных (%)
Гипонатриемия без учета типа (n=112)	81 (72,3%)*	24 (21,4%)	62 (55,4%)	50 (44,6%)*
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=53)	39 (73,6%)	13 (24,5%)	33 (62,3%)	28 (53,8%)*
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=44)	33 (75,0%)	9 (20,5%)	30 (68,2%)	22 (50,0%)*
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=9)	6 (66,7%)	4 (44,4%)*	3 (33,3%)	6 (66,7%)*
Госпитальная гипонатриемия (n=59)	42 (71,2%)	11 (18,6%)	29 (49,2%)	22 (37,2%)*
Нормонатриемия (n=242)	145 (59,9%)	34 (14,0%)	136 (56,2%)	57 (23,6%)

Примечание: \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с нормонатриемией.

При регрессионном анализе было установлено, что наличие гипонатриемии приводило к существенному увеличению риска

госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН во всех подгруппах больных (таблица 4.7). При этом сила взаимосвязи между снижением уровня натрия и риском последующих госпитализаций была наибольшей в подгруппе догоспитальной прогрессирующей гипонатриемии. Кроме того, только в этой когорте наблюдалось значимое возрастание смертности в отдаленном периоде наблюдения.

Таблица 4.7

**Взаимосвязь различных типов гипонатриемии с риском развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения**

Группы пациентов	Параметр							
	Комбинированная первичная конечная точка		Смертность		Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам		Госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Гипонатриемия без учета типа (n=112)	1,54	0,95-2,47	1,67	0,94-2,98	0,97	0,62-1,52	2,62*	1,63-4,22
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=53)	1,86	0,96-3,62	1,99	0,97-4,10	1,29	0,7-2,37	3,64*	1,96-6,73
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=44)	2,01	0,97-4,16	1,57	0,7-3,56	1,67	0,84-3,31	3,25*	1,68-6,28
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=9)	1,34	0,33-5,47	4,89*	1,25-19,1	0,39	0,1-1,6	6,49*	1,57-26,8
Госпитальная гипонатриемия (n=59)	1,3	0,72-2,37	1,4	0,66-2,96	0,75	0,43-1,33	1,93*	1,05-3,57

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,

\* -  $p < 0,05$ .

Анализ вторичных конечных точек показал, что за 2 года наблюдения в обеих группах больных среди выживших пациентов наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходными значениями, более выраженное среди лиц с гипонатриемией. У последних также чаще регистрировалось ухудшение клинических проявлений ХСН и увеличение ФК заболевания по NYHA (таблица 4.8).

Таблица 4.8

### Динамика ФВ ЛЖ и ФК ХСН за 24 месяца наблюдения

Группы пациентов	Параметр			
	ФВ ЛЖ, $m \pm \sigma$		Изменение ФК по NYHA через 24 мес, число больных (%)	
	Исходно	через 24 мес	Ухудшение	Улучшение
Гипонатриемия без учета типа (n=88)	42,8±7,0	38,3±5,7*#	48 (54,5%)#	6 (6,8%)
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=40)	41,6±6,9	38,9±6,0*#	29 (72,5%)#	1 (2,5%)
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=35)	42,8±7,3	40,2±4,9#	25 (71,4%)#	1 (2,9%)
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=5)	40,2±5,7	37,0±5,2*#	4 (80,0%)#	0 (0,0%)
Госпитальная гипонатриемия (n=48)	43,8±7,1	39,4±5,8*#	19 (39,6%)#	4 (8,3%)
Нормонатриемия (n=208)	49,6±7,8	47,3±6,2*#	49 (23,6%)	23 (11,1%)

Примечания: 1. \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными; 2. # - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с нормонатриемией.

В настоящее время одним из критериев эффективности различных методов лечения, кроме показателей смертности, госпитализаций и объективного статуса, считается качество жизни больного. Это понятие не

имеет четкого определения, но под ним понимается восприятие пациентом своего состояния и возможностей в реальной жизни, степень удовлетворенности своим физическим, психическим и социальным благополучием [203]. Качество жизни больного отражает субъективную картину его патологического состояния. Что касается ХСН, то симптомы этой болезни во многом ограничивают жизнедеятельность человека. Одышка влияет на физические возможности пациентов, их повседневную жизнь, работу и отдых. Нам было интересно исследовать влияние гипонатриемии на качество жизни больных ХСН. В нашем исследовании для оценки качества жизни применялся Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью», который предлагали заполнить пациентам в начале исследования и через 24 мес. На заполнение опросника откликнулись 40 больных с гипонатриемией и 86 больных с нормальным уровнем натрия. Учитывая небольшое число больных, для корректности статистических вычислений анализ результатов исследования в подгруппах больных с различными типами догоспитальной гипонатриемии не проводился (рисунок 4.1).

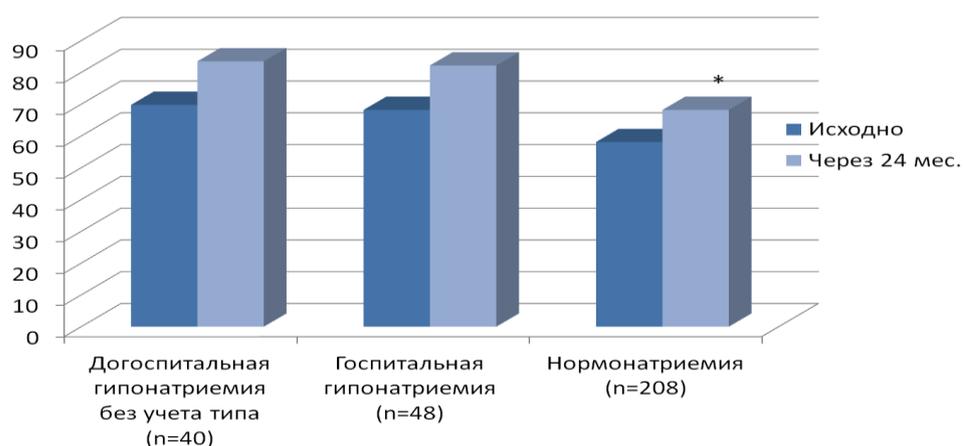


Рисунок 4.1 Динамика качества жизни за 24 месяца наблюдения

Примечание: \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными; # - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с нормонатриемией.

По данным Миннесотского опросника за период наблюдения в обеих группах больных наблюдалось отчетливое ухудшение качества жизни, однако степень его была более выражена у больных с догоспитальной и госпитальной гипонатриемией по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия.

Одним из факторов, снижающих эффективность лечения ХСН, а также обучения навыкам самоконтроля и самопомощи, является нарушение когнитивных способностей, которое наблюдается у 25 - 50% больных ХСН [144, 183]. Когнитивная дисфункция при ХСН выражается в нарушении памяти, внимания, психомоторной координации, речи, гнозиса и праксиса, что снижает понимание больными учебных материалов и ограничивает их возможность адекватно оценивать свое состояние [36]. Нами было проанализировано влияние гипонатриемии на когнитивные способности больных ХСН, при этом для определения когнитивного статуса использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (рисунок 4.2).

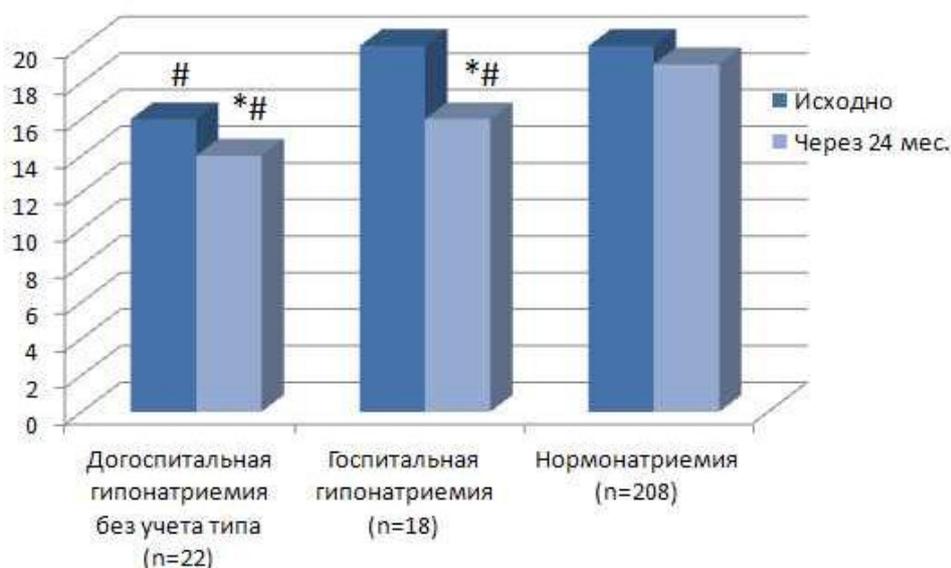


Рисунок 4.2 Динамика когнитивных функций за 24 месяца наблюдения

Примечания: 1. \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными; 2. # - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с нормонатриемией.

Было выявлено, что исходно пациенты с догоспитальной гипонатриемией имели более низкую когнитивную функцию по сравнению с лицами с госпитальной гипонатриемией и нормальным уровнем натрия. Спустя 2 года после начала исследования среди лиц с гипонатриемией наблюдалось значимое ухудшение когнитивных функций. Примечательно, что к концу периода наблюдения уровень мыслительных способностей в группе госпитальной гипонатриемии стал сопоставим с группой догоспитальной гипонатриемии.

Таким образом, данный фрагмент исследования позволил сделать следующие выводы:

1. Наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением ХСН, ухудшением госпитального прогноза и удлинением сроков пребывания в стационаре. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск смерти и перевода в отделение интенсивной терапии (ОШ 6,8; 95% ДИ 2,8-23,1).

2. Наличие любого типа гипонатриемии приводит к существенному увеличению риска последующих госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,63-4,22), при этом наиболее тесная взаимосвязь между снижением уровня натрия и риском последующих госпитализаций наблюдается у лиц с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией (ОШ 6,49; 95% ДИ 1,57-26,8). Помимо этого, в данной когорте больных наблюдается значимое возрастание смертности в отдаленном периоде наблюдения (ОШ 4,89; 95% ДИ 1,25-19,1).

3. В течение  $24,2 \pm 0,4$  месяцев наблюдения у пациентов с гипонатриемией наблюдается более выраженное снижение ФВ ЛЖ, ухудшение клинических проявлений ХСН и качества жизни. Длительно существующая гипонатриемия ассоциируется со значимым ухудшением когнитивных функций.

## ГЛАВА 5

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГИПОНАТРИЕМИИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проведенные в настоящее время исследования убедительно свидетельствуют о том, что развитие гипонатриемии у пациентов с ХСН ассоциируется с достоверным ухудшением течения и прогноза заболевания. Результаты первого этапа нашей работы показали, что снижение уровня натрия во время стационарного лечения декомпенсации ХСН либо усугубление имеющейся гипонатриемии обладает высокой прогностической ценностью в отношении риска повторных госпитализаций по причине декомпенсации и смерти в течение последующих 24 месяцев. Более того, наличие госпитальной гипонатриемии не только приводит к прогрессирующему снижению сократительной способности сердца и толерантности к физическим нагрузкам, но и способствует нарушению когнитивных функций и качества жизни пациента. Всё это диктует необходимость поиска причин развития гипонатриемии и разработки методов её профилактики.

#### **5.1. Предикторы развития госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН**

Проведенное нами исследование показало, что гипонатриемия является распространенным нарушением водно-электролитного баланса у больных ХСН, при этом её частота достигает 33,3%. Примечательно, что половина пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, уже имеет сниженный уровень натрия крови на момент поступления в клинику. Однако не менее важен тот факт, что у каждого второго больного гипонатриемия развивается во время лечения в отделении. С одной стороны, это может быть связано с более тяжелым течением ХСН у этих пациентов, при этом низкий

уровень натрия выступает лишь маркером тяжести заболевания и неблагоприятного прогноза. С другой стороны, нельзя исключить, что к снижению концентрации натрия крови могут приводить какие-либо ятрогенные факторы, такие как агрессивная диуретическая терапия либо жесткое ограничение потребления поваренной соли. В связи с этим одной из задач нашего исследования стало определение предикторов развития госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН. Для этого нами были проведена сравнительная оценка основных демографических, клинических, инструментальных и лабораторных параметров больных с госпитальной гипонатриемией и пациентов, имеющих нормальный уровень натрия крови на протяжении всего периода пребывания в стационаре.

Исходная характеристика пациентов с госпитальной гипонатриемией и нормонатриемией представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1

**Исходная клиническая характеристика пациентов с госпитальной гипонатриемией и нормальным уровнем натрия**

Параметр	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)	Различия между группами (p)
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	70 (66; 74,5)*	64 (61; 66,5)	<0,01
Мужской пол, число больных (%)	49 (72,1%)	157 (59,5%)	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , m±σ	30,8±3,1	29,6±2,8	>0,05
САД, мм рт. ст., m±σ	118,2±2,9*	132,3±3,7	<0,001
ДАД, мм рт. ст., m±σ	70,6±1,9*	76,2±3,9	<0,01
ЧСС в покое, уд/мин, Me (Q1; Q3)	85 (79; 93)	86 (78; 96)	>0,05
Коморбидные состояния:			
Артериальная гипертензия, число больных (%)	62 (91,2%)	236 (89,4%)	>0,05

Продолж.табл. 5.1

Инфаркт миокарда в анамнезе, число больных (%)	49 (72,1%)	164 (62,1%)	>0,05
Фибрилляция предсердий, число больных (%)	21 (30,9%)	49 (18,6%)	>0,05
Инсульт в анамнезе, число больных (%)	9 (13,2%)	31 (11,7%)	>0,05
ХОБЛ, число больных (%)	28 (41,2%)*	41 (15,5%)	< 0,001
Сахарный диабет 2-го типа, число больных (%)	24 (35,3%)*	49 (18,6%)	0,005
Анемия, число больных (%)	19 (27,9%)*	40 (15,2%)	0,022
Тяжесть ХСН:			
ФК (NYHA), Me (Q1; Q3)	IV (III; IV)*	III (III; IV)	0,024
Признаки застоя по двум кругам кровообращения, число больных (%)	61 (89,7%)*	183 (69,3%)	0,001
Анасарка, число больных (%)	17 (25,0%)	29 (11,0%)	>0,05
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой (n=286), m±σ	168,4±11,3*	205,6±13,2	<0,01
ШОКС, баллы, Me (Q1; Q3)	10 (8; 11)*	7 (6; 8)	0,021
Параметры ЭхоКГ:			
ФВ ЛЖ, %, m±σ	43,8±7,1*	49,6±7,8	0,024
E/e, m±σ	18,4±7,9*	15,6±5,3	0,019
Лабораторные показатели:			
Уровень натрия крови при поступлении, ммоль/л, m±σ	136,5 (136; 137,5)*	139,5 (138; 142,5)	0,036
Гемоглобин крови, г/л, m±σ	108,4±9,4*	118,3±7,5	<0,001

Общий ХС крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	4,9 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,6	>0,05
Общий белок крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	67,2 $\pm$ 5,4	66,8 $\pm$ 6,5	>0,05
СКФ, мл/мин, $m \pm \sigma$	44,8 $\pm$ 6,4*	58,3 $\pm$ 6,5	<0,001
Калий крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	4,10 (3,76; 4,38) *	4,42 (3,83; 5,22)	<0,01
Хлор крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	95,7 (93,9; 98,5)*	101,4 (98,7; 102,4)	0,016
Кальций крови, ммоль/л, $m \pm \sigma$	1,10 (0,98; 1,13)*	1,19 (1,13; 1,24)	0,028

Примечания:

- 1) ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХС – холестерин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ЭхоКГ – эхокардиография.
- 2) \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

Пациенты с госпитальной гипонатриемией были достоверно ( $p < 0,05$ ) старше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия, среди них чаще встречались лица, имеющие анемию, сопутствующую хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа и нарушение функции почек. Значимых различий по индексу массы тела, распространенности артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда между группами выявлено не было.

Больные с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки ХСН и ниже уровень АД при поступлении. По данным ЭхоКГ они

имели меньшую ФВ и более выраженную диастолическую дисфункцию ЛЖ по сравнению с нормонатриемичными пациентами.

Согласно результатам лабораторного исследования у пациентов с гипонатриемией по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия были ниже уровни гемоглобина, СКФ, калия, ионизированного кальция и хлора крови.

При анализе догоспитальной медикаментозной терапии также был выявлен ряд различий: пациенты с гипонатриемией реже получали патогенетическую терапию ХСН и петлевые диуретики, и напротив, чаще принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики (таблица 5.2).

Таблица 5.2

**Догоспитальная медикаментозная терапия  
на момент поступления в стационар  
(число пациентов, %)**

Группа препаратов	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)	Различия между группами (p)
Ингибиторы АПФ	19 (29,7%)*	147 (55,7%)	<0,001
АРА-2	2 (2,9%)	18 (6,8%)	>0,05
β-адреноблокаторы	18 (26,5%)*	126 (47,7%)	0,003
Петлевые диуретики	9 (13,2%)	68 (25,7%)	>0,05
Антагонисты МКР	8 (11,6%)	69 (26,1)	>0,05
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	15 (27,9%)*	28 (10,6%)	0,021

Примечания: 1. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 – антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, МКР – минералокортикоидные рецепторы; 2. \* – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

Анализ медикаментозной терапии на госпитальном этапе лечения (таблица 5.3) показал, что пациенты с гипонатриемией чаще получали тиазидные и тиазидоподобные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов по сравнению с больными с нормонатриемией.

Таблица 5.3

**Медикаментозная терапия во время пребывания в стационаре  
(число пациентов, %)**

Группа препаратов	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)	Различия между группами (p)
Ингибиторы АПФ	53 (77,9%)	221 (83,7%)	>0,05
АРА-2	15 (22,1%)	38 (14,4%)	>0,05
β-адреноблокаторы	59 (86,8%)	238 (90,2%)	>0,05
Петлевые диуретики	68 (100,0%)	264 (100,0%)	>0,05
Антагонисты МКР	66 (97,1%)*	202 (76,5%)	<0,001
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	28 (41,2%)*	42 (15,9%)	<0,001

Примечания: 1. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 – антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, МКР – минералокортикоидные рецепторы; 2. \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

При детальном анализе диуретической терапии в период активной фазы были обнаружены различия и в дозах препаратов: пациентам с гипонатриемией назначались более высокие дозы гидрохлортиазида, индапамида и спиронолактона по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия (таблица 5.4).

Таблица 5.4

**Типы и среднесуточные дозы диуретиков  
в период активной диуретической терапии**

Группа препаратов	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)	Различия между группами (p)
<b>Петлевые диуретики:</b>			
фуросемид, число больных (%)	46 (67,7%)	194 (73,5%)	>0,05
торасемид, число больных (%)	22 (32,4%)	70 (26,5%)	>0,05
среднесуточная доза (в пересчете на фуросемид), мг, (Me (Q1; Q3))	80 (80; 120)	80 (60; 120)	>0,05
<b>Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид):</b>			
число больных (%)	27 (39,7%)*	29 (11,0%)	<0,001
среднесуточная доза, мг (Me (Q1; Q3))	25 (12,5; 25)*	12,5 (12,5; 25)	<0,001
<b>Тиазидоподобные диуретики (индапамид):</b>			
число больных (%)	11 (16,2%)*	13 (4,9%)	<0,001
среднесуточная доза, мг (Me (Q1; Q3))	1,25 (1,25; 1,5)*	0,625 (0,625; 1,25)	<0,001
<b>Антагонисты минералокортикоидных рецепторов:</b>			
спиронолактон, число больных (%)	62 (93,9%)*	188 (71,2%)	0,001
спиронолактон, среднесуточная доза, мг (Me (Q1; Q3))	150 (100; 150)*	75 (50; 100)	<0,001

Продолж.табл. 5.4

эплеренон, число больных (%)	4 (5,9%)	14 (5,3%)	>0,05
эплеренон, среднесуточная доза, мг (Ме (Q1; Q3))	25 (25; 25)	25 (25; 25)	>0,05

Примечание. \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

Анализ водно-солевого режима пациентов в течение месяца, предшествующего госпитализации, показал, что пациенты с госпитальной гипонатриемией чаще ограничивали потребление соли с пищей, при этом потребляли бóльшие объемы жидкости по сравнению с нормонатриемичными больными (таблица 5.5).

Таблица 5.5

**Водно-солевой режим пациентов на догоспитальном этапе  
(число пациентов, %)**

Группа препаратов	Госпитальная гипонатриемия (n=68)	Нормонатриемия (n=264)	Различия между группами (p)
<b>Потребление соли</b>			
Резкое ограничение	10 (14,7)*	8 (3)	< 0,001
Умеренное ограничение	25 (36,8)*	42 (15,9)	< 0,001
Нормальное потребление	27 (39,7)*	176 (66,7)	< 0,001
Избыточное потребление	6 (8,8)	38 (14,4)	0,314

Количество потребляемой жидкости в сутки			
< 1,0 л	11 (16,2)	31 (11,7)	0,438
1,0-1,5 л	17 (25)*	137 (51,9)	< 0,001
1,5-2,0 л	28 (41,2)*	68 (25,8)	0,019
> 2,0 л	12 (17,6)	28 (10,6)	0,167

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с нормонатриемией.

Таким образом, всесторонний сравнительный анализ двух групп больных продемонстрировал, что они имели различия по целому ряду параметров, в том числе и проводимой терапии. Тем не менее оставалось неясным, какие именно клинические различия между пациентами предрасполагают к снижению уровня натрия крови. Для выявления факторов риска развития госпитальной гипонатриемии нами был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ с включением 31-го показателей, по которым были обнаружены различия между группами: возраст, уровень систолического и диастолического АД, ХОЗЛ, СД, анемия, ФК ХСН, выраженность застоя, дистанция теста с 6-минутной ходьбой, показатель ШОКС, ФВ ЛЖ, E/e, уровень натрия, калия, хлора, кальция и гемоглобина крови при поступлении, СКФ, отсутствие приема ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов до госпитализации, прием тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков до госпитализации, резкое либо умеренное ограничение соли, большое потребление жидкости, применение гидрохлортиазида, индапамида, спиронолактона в стационаре, в том числе в высоких дозах (таблица 5.6).

Таблица 5.6

**Потенциальные факторы риска развития госпитальной гипонатриемии  
(однофакторный регрессионный анализ)**

Фактор	Уровень параметра при расчете ОШ (для количественных признаков)	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости (p)
Возраст	> 65 лет	2,1 (1,2-3,8)	< 0,05
САД	< 120 мм рт. ст.	1,9 (1,3-8,3)	< 0,05
ДАД	< 75 мм рт. ст.	1,8 (1,2-6,4)	< 0,05
ХОЗЛ		3,8 (2,1-5,4)	< 0,05
СД 2-го типа		2,4 (1,3-4,3)	< 0,05
Анемия		2,1 (1,2-4,1)	< 0,05
ХСН IV ФК (NYHA)		3,8 (2,1-5,4)	< 0,05
Признаки застоя по двум кругам кровообращения,		3,8 (1,7-8,8)	< 0,05
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой	< 180 м	4,3 (2,6-11,8)	< 0,05
ШОКС	> 8 баллов	1,5 (1,2-5,1)	< 0,05
ФВ ЛЖ	< 45 %	3,6 (2,4-5,9)	< 0,05
Е/е	> 16	1,8 (1,3-7,7)	< 0,05
Натрий крови	< 137 ммоль/л	3,4 (2,1-6,2)	< 0,05
Гемоглобин крови	< 110 г/л для женщин, < 115 г/л для мужчин	2,8 (2,0-11,9)	< 0,05
СКФ	< 50 мл/мин	4,6 (3,0-9,2)	< 0,05

Продолж.табл. 5.6

Калий крови	< 4,2 ммоль/л	1,8 (1,2-4,2)	< 0,05
Хлор крови	< 98 ммоль/л	1,2 (1,1-3,4)	< 0,05
Ионизированный кальций крови	< 1,15 ммоль/л	1,1 (0,8-1,8)	> 0,05
Отсутствие приема ингибиторов АПФ до госпитализации		3,2 (1,8-5,8)	< 0,05
Отсутствие приема $\beta$ -адреноблокаторов до госпитализации		2,5 (1,4-4,6)	< 0,05
Прием тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков до госпитализации		2,4 (1,2-4,8)	< 0,05
Резкое ограничение соли		5,5 (2,1-14,6)	< 0,05
Умеренное ограничение соли		3,1 (1,7-5,7)	< 0,05
Потребление большого кол-ва жидкости	> 1,5 л/сут	2,5 (1,5-4,3)	< 0,05
Назначение гидрохлортиазида в стационаре		5,3 (2,9-9,9)	< 0,05
Назначение гидрохлортиазида в стационаре в высокой дозе	> 25 мг/сут	6,8 (3,3-11,5)	< 0,05

Продолж.табл. 5.6

Назначение индапамида стационаре	в		3,7 (1,6-8,7)	< 0,05
Назначение индапамида стационаре высокой дозе	в в	> 1,25 мг/сут	4,4 (2,2-8,4)	< 0,05
Применение спиронолактона стационаре	в		4,2 (1,7-10,1)	< 0,05
Применение спиронолактона стационаре высокой дозе	в в	> 100 мг/сут	4,8 (2,1-11,7)	< 0,05
Применение спиронолактона стационаре высокой дозе	в в	> 150 мг/сут	6,0 (3,2-13,6)	< 0,05

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; САД – систолическое артериальное давление; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

По данным однофакторного анализа все параметры, за исключением уровня кальция крови, имели связь с возникновением госпитальной гипонатриемии. Для выделения признаков, обладающих независимой предсказующей ценностью, был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. При этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с риском гипонатриемии, а включение в анализ

последующих переменных проводилось только в том случае, если их добавление увеличивало общую прогностическую мощность модели.

Результаты многофакторного регрессионного анализа (таблица 5.7) показали, что предикторами развития госпитальной гипонатриемии были возраст старше 65 лет, наличие ХОЗЛ, признаки застоя по двум кругам кровообращения, ФВ ЛЖ < 45%, уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин, отсутствие приема ингибиторов АПФ до госпитализации, прием тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков до госпитализации, резкое ограничение соли в пище и употребление большого количества жидкости до госпитализации, применение гидрохлортиазида, индапамида либо спиронолактона в высоких дозах в период стационарного лечения.

Таблица 5.7

**Независимые предикторы развития госпитальной гипонатриемии  
(многофакторный регрессионный анализ)**

Фактор	Уровень параметра при расчете ОШ (для количественных признаков)	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости (p)
Возраст	> 65 лет	1,8 (1,2-4,2)	< 0,05
ХОЗЛ		2,4 (1,8-4,9)	< 0,05
Признаки застоя по двум кругам кровообращения,		3,2 (2,1-6,8)	< 0,05
ФВ ЛЖ	< 45 %	4,1 (3,4-9,9)	< 0,05
Натрий крови	< 137 ммоль/л	2,5 (2,1-7,3)	< 0,05
СКФ	< 50 мл/мин	4,2 (2,8-11,6)	< 0,05
Отсутствие приема ингибиторов АПФ до госпитализации		1,9 (1,2-6,8)	< 0,05

Продолж.табл. 5.7

Прием тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков до госпитализации		2,1 (1,3-5,8)	< 0,05
Резкое ограничение соли до госпитализации		4,4 (2,3-16,8)	< 0,05
Потребление большого кол-ва жидкости	> 1,5 л/сут	1,8 (1,2-5,9)	< 0,05
Назначение гидрохлортиазида в стационаре в высокой дозе	> 25 мг/сут	4,8 (2,5-14,5)	< 0,05
Назначение индапамида в стационаре в высокой дозе	> 1,25 мг/сут	3,0 (1,9-12,4)	< 0,05
Применение спиронолактона в стационаре в высокой дозе	> 100 мг/сут	3,8 (1,6-9,7)	< 0,05
Применение спиронолактона в стационаре в высокой дозе	> 150 мг/сут	4,5 (2,2-12,8)	< 0,05

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких.

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить целый ряд факторов, предрасполагающих к снижению уровня натрия во время лечения в стационаре. Особый интерес среди них представляют так называемые модифицируемые факторы – применение тиазидных, тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков, резкое ограничение поваренной соли и

потребление большого количества жидкости. Мы предположили, что изменение водно-солевой нагрузки и режима диуретической терапии позволит предотвратить либо уменьшить риск возникновения госпитальной гипонатриемии у больных категории высокого риска. Эта гипотеза послужила основанием для разработки способа профилактики данного электролитного нарушения.

## **5.2. Профилактика госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН**

На втором этапе работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием 110 больных с декомпенсацией ХСН, имеющих нормальный уровень натрий крови при поступлении, но относящихся к категории высокого риска развития госпитальной гипонатриемии. В остальном пациенты соответствовали вышеизложенным критериям включения/исключения.

В первый день госпитализации все пациенты случайным способом (методом «конвертов») были рандомизированы на 2 сопоставимые между собой группы: лицам 1-й группы (n=55) проводили стандартную диуретическую терапию и рекомендовали общепринятый водно-солевой режим (ограничение жидкости до 1,5 л/сут, умеренное ограничение поваренной соли в период активной диуретической терапии), во 2-й группе (n=55) применялся альтернативный способ лечения, включающий следующие особенности:

- 1) стартовое применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов в малых дозах (25-50 мг в сутки) с постепенной титрацией дозы под контролем уровня электролитов крови;
- 2) использование тиазидных диуретиков только при развитии резистентности к петлевым диуретикам под контролем уровня электролитов крови;

- 3) строгое ограничение жидкости до 1 л в сутки в период активной диуретической терапии;
- 4) отсутствие ограничения поваренной соли в период активной диуретической терапии;

Дополнительно во второй группе у пациентов, исходно получающих АРА-2, проводили их отмену с последующим назначением ингибиторов АПФ. В случае отсутствия применения на догоспитальном этапе блокаторов РААС выбор при их назначении осуществлялся в пользу ингибиторов АПФ.

Наблюдение показало, что за время лечения в стационаре гипонатриемия развилась у 48 (87,3 %) больных 1-й группы и у 28 (50,9 %) – 2-й (рисунок 5.1). При этом в большинстве случаев (67,9%) среди пациентов 2-й группы снижение уровня натрия крови носило транзиторный характер, и его концентрация нормализовалась к моменту выписки. В 1-й группе нормализация уровня натрия к моменту выписки наблюдалась в 47,9 % случаев, хотя различия со 2-й группой не были статистически достоверными ( $p=0,15$ ).

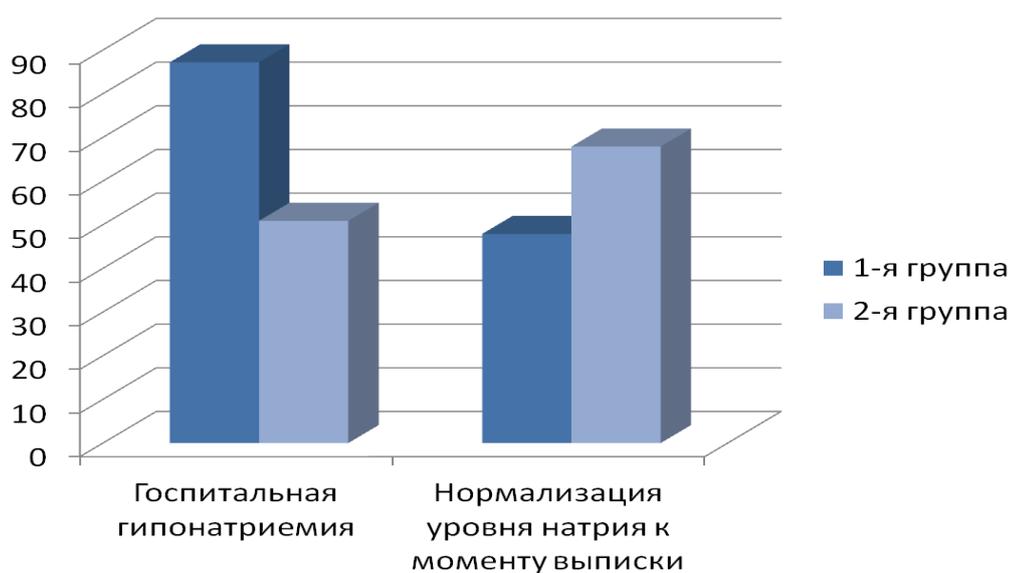


Рисунок 5.1. Частота развития госпитальной гипонатриемии и последующей нормализации уровня натрия к моменту выписки у пациентов 1-й и 2-й групп

Динамика уровня натрия в обеих группах представлена в таблице 5.8.

Таблица 5.8

**Динамика уровня натрия у пациентов 1-й и 2-й группы**

Уровень натрия	1-я группа	2-я группа	P
При поступлении	138,5 (136,5; 140,5)	138,0 (136,5; 141,5)	>0,05
При выписке	136,5 (136; 137,5)	137,5 (136,0; 138,5)	>0,05
Минимальный	133,5 (132,5; 135,5)	136,5 (135,5; 137,5)	0,04
Максимальный	138,5 (136,5; 140,5)	138,0 (136,5; 141,5)	>0,05

У одного пациента 2-й группы было зафиксировано однократное увеличение уровня натрия выше пороговых значений, не сопровождающегося какими-либо клиническими симптомами.

Таким образом, предложенный способ профилактики гипонатриемии позволил снизить частоту развития этого осложнения на 36,4% (95% ДИ 19,4-50,7%,  $p < 0,001$ ).

В целом результаты данного этапа исследования позволили сделать следующее резюме:

1. Независимыми клинико-демографическими предикторами госпитальной гипонатриемии являются возраст старше 65 лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-4,2), сопутствующее ХОЗЛ (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,8-4,9) и снижение СКФ  $< 50$  мл/мин (ОШ 4,2; 95% ДИ 2,8-11,6), ФВ ЛЖ  $< 45\%$  (ОШ 4,1; 95% ДИ 3,4-9,9) и уровень натрия крови при поступлении  $< 137$  ммоль/л (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,1-7,3, все  $p < 0,05$ ).

2. Риск развития гипонатриемии достоверно (все  $p < 0,05$ ) возрастает при отсутствии приема ингибиторов АПФ (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2-6,8) и применении тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3-5,8) до госпитализации, резком ограничении соли в пище (ОШ 4,4; 95% ДИ 2,3-16,8) и употреблении большого количества жидкости (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-5,9), применении гидрохлортиазида (ОШ 4,8; 95% ДИ 2,5-14,5), индапамида (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,9-12,4) либо спиронолактона в высоких дозах (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,6-9,7 и ОШ 4,5; 95% ДИ 2,2-12,8) для доз  $> 100$  мг/сут и  $> 150$  мг/сут соответственно) в период стационарного лечения.
3. Применение альтернативных схем активной диуретической терапии, предусматривающих постепенную титрацию дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов под контролем уровня электролитов крови и ограничение использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в совокупности с коррекцией водно-солевой нагрузки и применение ингибиторов АПФ позволяет снизить риск развития госпитальной гипонатриемии на 36,4% (95% ДИ 19,4-50,7%,  $p < 0,001$ ).

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью проведенного нами исследования было улучшение стратификации риска развития и оптимизация методов профилактики гипонатриемии у больных с ХСН ишемического генеза.

Известно, что гипонатриемия является наиболее частой электролитной аномалией у больных ХСН. По данным различных исследований, её распространенность колеблется в пределах 17%-38% [47, 179]. Особенно часто она встречается среди больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. Так, по данным крупного регистра OPTIMIZE-HF [200], включавшего почти 50 тыс. пациентов с сердечной недостаточностью, 25% больных имели гипонатриемию при госпитализации. В другом мультицентровом исследовании с участием 1470 человек, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, гипонатриемия была установлена у 17% пациентов [170].

Несколько реже частота снижения уровня натрия в крови у амбулаторных больных ХСН. По данным регистра Danish Heart Failure Clinics Network [147], включавшего почти 3500 амбулаторных пациентов, гипонатриемия была обнаружена в 17% случаев. В испанском регистре Multi-Sensor Monitoring in Congestive Heart Failure (MUSIC) гипонатриемия была зарегистрирована у 38% из 992 пациентов с СН [179]. Такой большой разброс данных о распространенности гипонатриемии при ХСН может быть обусловлен как неоднородной выборкой больных, включенных в исследования, так и различными диагностическими критериями гипонатриемии. Долгое время среди экспертов и исследователей не было единого мнения относительно нормального сывороточного уровня этого электролита. В ряде исследованиях прошлых лет в качестве нижней его границы нередко принимали другие значения (130-134 ммоль/л), что приводило к большой вариабельности данных о распространенности,

клинической и прогностической значимости гипонатриемии. К настоящему времени международные и отечественные рекомендации называют гипонатриемией снижение уровня натрия менее 135 ммоль/л [14, 92, 173].

Кроме того, нельзя исключить, что в реальной практике распространенность гипонатриемии выше, чем в клинических исследованиях, поскольку до сих пор определение уровня электролитов крови не является рутинной диагностической процедурой у больных ХСН, и даже выявленная по данным лабораторного исследования гипонатриемия часто остается без внимания. Кроме того, нормальный уровень натрия крови при однократном измерении в первые дни госпитализации не исключает возможности дальнейшего его снижения на фоне активной диуретической терапии.

Этим была продиктована необходимость оценки распространенности различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, выбранная в качестве первой задачи нашего исследования.

Проведенный анализ показал, что гипонатриемия является распространенным нарушением водно-электролитного баланса у больных ХСН: её частота, по данным нашей работы, достигала 33,3%, при этом у половины больных она развивалась на догоспитальном этапе, а у остальных – во время лечения в отделении.

Было выявлено, что в преобладающем большинстве случаев у пациентов с декомпенсацией ХСН возникает гипонатриемия легкой степени, в то время как частота умеренной и тяжелой гипонатриемии в совокупности является невысокой (84,8% против 4,6% соответственно). Примечательно, что к моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходит лишь у 7,8% больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдается прогрессирование гипонатриемии. Таким образом, в большинстве случаев гипонатриемия при ХСН носит стойкий характер, а у четверти больных её выраженность прогрессирует даже в течение непродолжительных сроков

стационарного лечения. Это подчеркивает важность тщательного мониторинга уровня натрия в сыворотке крови и привлечения внимания клиницистов к проблеме гипонатриемии.

Новизной нашего исследования стала оценка сроков развития госпитальной гипонатриемии: было установлено, что она развивается в среднем через 6 дней лечения, что, по-видимому, связано с активной диуретической терапией.

В нашей работе впервые был проведен анализ распространенности гипонатриемии у пациентов с различной ФВ ЛЖ. Поскольку гипонатриемия является маркером тяжелой ХСН, ожидалась более высокая её распространенность среди лиц со сниженной ФВ ЛЖ. В большинство исследований, посвященных оценке частоты развития гипонатриемии, включались лишь пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ, поэтому истинная распространенность данной электролитной аномалии в общей популяции больных ХСН достоверно не была установлена. Тем не менее, известно, что среди пациентов с ХСН доля лиц с сохраненной ФВ достигает половины. Кроме того, часть пациентов имеют так называемую среднюю, или промежуточную, ФВ 40-49%. Поэтому нам представлялась актуальной оценка частоты развития гипонатриемии в этих подгруппах больных.

Анализ показал, что у пациентов со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ гипонатриемия встречалась примерно с равной частотой (35% и 41%). Несколько ниже её распространенность была среди больных, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ (22,5%).

Для оценки влияния различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания была проанализирована частота развития комбинированной первичной конечной точки «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии» и её отдельных компонентов.

Было выявлено, что у пациентов со всеми типами гипонатриемии чаще развивались неблагоприятные исходы, а сроки их пребывания в стационаре были выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови.

Подробный анализ причин переводов в отделение интенсивной терапии показал, что у пациентов с гипонатриемией по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия за время госпитализации чаще развивалась гипотензия либо гипоперфузия органов, требующие лечения в отделении интенсивной терапии. Среди лиц с догоспитальной гипонатриемией чаще наблюдалось возникновение рефрактерности к диуретикам.

Согласно результатам патологоанатомических исследований, в структуре причин госпитальной летальности в обеих группах больных лидировали сердечно-сосудистые заболевания, при этом кардиоваскулярная летальность была выше среди больных с гипонатриемией. Лица со сниженным уровнем натрия чаще по сравнению с нормонатриемичными пациентами умирали по причине прогрессирования сердечной недостаточности, при этом статистическая достоверность различий достигалась за счет подгруппы больных с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией. Примечательно, что смерть на фоне нарастания симптомов декомпенсации ХСН среди данной когорты больных была в несколько раз выше, чем в подгруппах пациентов с госпитальной и догоспитальной непрогрессирующей гипонатриемией и достигала 31,3%.

Регрессионный анализ с поправкой на возраст, коморбидную патологию и тяжесть ХСН показал, что наличие гипонатриемии ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти и перевода в отделение интенсивной терапии (ОШ 3,1, 95% ДИ 2,0-6,6;  $p < 0,05$ ). При этом догоспитальная гипонатриемия обладала большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода по сравнению с госпитальной (ОШ 3,9 против 2,9). Важно отметить, что прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск наступления конечной точки. В то же время госпитальная непрогрессирующая гипонатриемия сохраняла своё влияние в многофакторной модели лишь на риск развития комбинированной конечной

точки, в то время как её прогностическая ценность в отношении отдельных компонентов последней не достигла статистической значимости.

Таким образом, наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциировалось с достоверным ухудшением госпитального прогноза и удлинением сроков пребывания в стационаре. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск смерти и перевода в отделение интенсивной терапии.

Анализ результатов отдаленного наблюдения (в течение 24 месяцев) показал, что у пациентов с гипонатриемией независимо от её типа частота наступления комбинированной первичной конечной точки была существенно выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови. При подробном анализе было выявлено, что эти различия достигались за счёт более высокой частоты госпитализаций по причине ХСН в группе гипонатриемии, при этом увеличение смертности было выявлено только в группе прогрессирующей догоспитальной гипонатриемии. Частота госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам не различалась между группами. В регрессионной модели наличие любого типа гипонатриемии приводило к существенному увеличению риска последующих госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,63-4,22), при этом наиболее тесная взаимосвязь между снижением уровня натрия и риском последующих госпитализаций наблюдалась у лиц с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией (ОШ 6,49; 95% ДИ 1,57-26,8). Помимо этого, в данной когорте больных было отмечено значимое возрастание смертности в течение длительного наблюдения (ОШ 4,89; 95% ДИ 1,25-19,1).

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Крупный мета-анализ MAGGIC, включавший данные 14766 пациентов с ХСН из 22 исследований, показал, что наличие гипонатриемии (< 135 ммоль/л) приводило к увеличению риска смерти от всех причин в течение 3 лет наблюдения как при сниженной (скорректированное ОШ 1.69, 95% ДИ

1.50-1.91), так и при сохраненной (ОШ 1.40, 95% ДИ 1.10-1.79) ФВ ЛЖ. Примечательно, что риск общей смертности прогрессивно возрастал по мере снижения уровня натрия в сыворотке крови ниже 140 ммоль/л [154]. Аналогичные данные были получены в исследовании Deubner N. et al., показавшем увеличение риска смертности больных ХСН уже при уровне натрия 135-139 ммоль/л, в то время как концентрация электролита в пределах 140-145 ммоль/л ассоциировалась с лучшим прогнозом [62].

Сниженный уровень натрия ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций [19, 25, 26, 76, 85, 158], сроков стационарного лечения [195], частоты осложнений [151], экономических затрат на лечение [123] и ухудшением качества жизни больных.

Остается неясным, является ли гипонатриемия *per se* фактором, определяющим ухудшение прогноза при ХСН, либо она лишь выступает лабораторным маркером тяжести заболевания. Для ответа на этот вопрос, необходимо проведение дальнейших крупных исследований. Однако в любом случае, снижение уровня натрия крови может служить простым и надежным инструментом стратификации риска у больных с декомпенсацией ХСН.

Анализ вторичных конечных точек показал, что за 2 года наблюдения в обеих группах больных среди выживших пациентов наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходными значениями, более выраженное среди лиц с гипонатриемией. У последних также чаще регистрировалось ухудшение клинических проявлений ХСН и увеличение ФК заболевания по NYHA. По данным Миннесотского опросника за этот период в обеих группах больных наблюдалось отчетливое ухудшение качества жизни, однако степень его была более выражена у больных с догоспитальной и госпитальной гипонатриемией по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия.

Особый интерес представляют полученные нами данные о влиянии гипонатриемии на когнитивный статус больных. Исходно пациенты с

догоспитальной гипонатриемией имели более низкую когнитивную функцию по сравнению с лицами с госпитальной гипонатриемией и нормальным уровнем натрия. Спустя 2 года после начала исследования среди лиц с гипонатриемией наблюдалось значимое ухудшение когнитивных функций. Примечательно, что к концу периода наблюдения уровень мыслительных способностей в группе госпитальной гипонатриемии стал сопоставим с группой догоспитальной гипонатриемии.

Таким образом, проведенное исследование убедительно продемонстрировало, что наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии является важнейшим фактором, определяющим не только течение ХСН, но и госпитальный и отдаленный прогноз заболевания. Стойкое снижение уровня натрия крови ассоциируется с ухудшением качества жизни больных и их когнитивной функции.

Снижение качества жизни у больных с гипонатриемией, в первую очередь, можно объяснить более тяжелым течением заболевания у данной категории пациентов. Разумеется, выраженные клинические проявления ХСН и частые госпитализации по поводу её декомпенсации, отягощают жизнь пациентов и существенно снижают её качество [119].

Механизмы влияния гипонатриемии на когнитивную функцию больных ХСН менее понятны и требуют дальнейшего изучения. Согласно данным литературы, изменения уровня натрия крови (как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения) рассматриваются в качестве возможного фактора риска когнитивных нарушений у больных после различных хирургических вмешательств [6]. Интересные данные о взаимосвязи гипонатриемии с когнитивной дисфункцией были представлены в популяционном исследовании [94] с участием 4900 больных с гипонатриемией различного генеза и степени тяжести и 19545 пациентов с нормальным уровнем натрия. Было установлено, что наличие гипонатриемии приводило к возрастанию риска деменции, в том числе болезни Альцгеймера, более чем в 2 раза (ОШ 2,36). При этом негативное влияние гипонатриемии

было дозозависимым: пациенты с тяжелой гипонатриемией имели больший риск деменции по сравнению с нетяжелыми её формами (ОШ 4.29 против 2.08).

Развитие когнитивных нарушений при острой гипонатриемии можно объяснить возникновением отека клеток мозга, так как быстрое снижение содержания внутриклеточного натрия вызывает перемещение воды внутрь клетки. Концентрация натрия в сыворотке крови ниже 120-125 ммоль/л представляет риск для жизни больного и требует интенсивного лечения. При снижении содержания натрия в плазме ниже 120 ммоль/л могут развиваться ступор, чрезмерная нейромышечная возбудимость, энцефалопатия, судороги, кома и даже наступать смерть.

В то же время механизмы развития деменции при хронической гипонатриемии, по всей вероятности, многогранны. Во-первых, она может быть опосредована активацией РААС, вызванной гипонатриемией [33]. Такая гормональная гиперактивация может приводить к развитию атеросклеротических изменений и сосудистым нарушениям, приводящим к деменции [31, 129, 131]. Во-вторых, деменция может быть индуцирована повышением уровня воспалительных цитокинов, сопровождающим гипонатриемию [71, 128]. Провоспалительные цитокины приводят к возрастанию продукции амилоидогенных белков, играющих ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера. Дополнительными механизмами развития деменции могут быть митохондриальная дисфункция [91] и оксидативный стресс [201], развивающиеся при гипонатриемии [134]. Наконец, потеря памяти может быть вызвана снижением продукции АТФ в клетках гипокампа [91]. Таким образом, механизмы развития когнитивных нарушений при гипонатриемии разнообразны и требуют дальнейшего изучения.

Высокая клиническая, прогностическая и даже социальная (нарушения когнитивных функций) значимость гипонатриемии при ХСН, выявленная в нашем исследовании и подкрепленная данными литературы, поставила перед нами еще одну актуальную для клинической медицины задачу – определение

причин и/или факторов, предрасполагающих к снижению уровня натрия у больных ХСН. Выполнение предыдущих задач нашего исследования позволило установить, что половина пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, уже имеет сниженный уровень натрия крови на момент поступления в клинику. Однако у каждого второго больного гипонатриемия развивается во время лечения в отделении. С одной стороны, это может быть связано с более тяжелым течением ХСН у этих пациентов, при этом низкий уровень натрия выступает лишь маркером тяжести заболевания и неблагоприятного прогноза. С другой стороны, нельзя исключить, что к снижению концентрации натрия крови могут приводить какие-либо ятрогенные факторы, такие как агрессивная диуретическая терапия либо жесткое ограничение потребления поваренной соли. В связи с этим одной из задач нашего исследования стало определение предикторов развития госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН. Для этого нами была проведена сравнительная оценка основных демографических, клинических, инструментальных и лабораторных параметров больных с госпитальной гипонатриемией и пациентов, имеющих нормальный уровень натрия крови на протяжении всего периода пребывания в стационаре.

Было установлено, что пациенты с госпитальной гипонатриемией были достоверно ( $p < 0,05$ ) старше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия, среди них чаще встречались лица, имеющие анемию, сопутствующую хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа и нарушение функции почек. Больные с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки ХСН и ниже уровень АД при поступлении. По данным ЭхоКГ они имели меньшую ФВ и более выраженную диастолическую дисфункцию ЛЖ по сравнению с нормонатриемичными пациентами. Согласно результатам лабораторного исследования у пациентов с гипонатриемией по сравнению с лицами с

нормальным уровнем натрия были ниже уровни гемоглобина, СКФ, калия, ионизированного кальция и хлора крови.

При анализе догоспитальной медикаментозной терапии также был выявлен ряд различий: пациенты с гипонатриемией реже получали патогенетическую терапию ХСН и петлевые диуретики, и напротив, чаще принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики. На госпитальном этапе лечения пациенты с гипонатриемией чаще и в более высоких дозах получали тиазидные и тиазидоподобные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов по сравнению с больными с нормонатриемией. Анализ водно-солевого режима пациентов в течение месяца, предшествующего госпитализации, показал, что пациенты с госпитальной гипонатриемией чаще ограничивали потребление соли с пищей, при этом потребляли большие объемы жидкости по сравнению с нормонатриемичными больными.

Таким образом, всесторонний сравнительный анализ двух групп больных продемонстрировал, что они имели различия по целому ряду параметров, в том числе и проводимой терапии. Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что предикторами развития госпитальной гипонатриемии были возраст старше 65 лет, наличие ХОЗЛ, признаки застоя по двум кругам кровообращения, ФВ ЛЖ < 45%, уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин, отсутствие приема ингибиторов АПФ до госпитализации, прием тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков до госпитализации, резкое ограничение соли в пище и употребление большого количества жидкости до госпитализации, применение гидрохлортиазида, индапамида либо спиронолактона в высоких дозах в период стационарного лечения.

Среди клинико-демографических параметров наибольшее влияние на риск развития гипонатриемии оказывали возраст больных, тяжесть ХСН,

сопутствующая патология (ХОЗЛ, нарушение функции почек) и исходный уровень натрия крови.

По данным литературы, к демографическим факторам риска развития гипонатриемии большинство авторов относят пожилой возраст и мужской пол [77]. В нашем исследовании значимым демографическим предиктором гипонатриемии оказался лишь возраст старше 65 лет, при этом гендерных различий в частоте её развития выявлено не было.

Независимыми предикторами снижения уровня натрия оказались выраженные признаки застоя и сниженная ФВ ЛЖ (<45%). Возрастание риска гипонатриемии по мере прогрессирования ХСН является закономерным и обусловлено, прежде всего, нарушением выделения воды организмом [17]. Полагают, что снижение уровня натрия крови при ХСН является вариантом гиперволемической гипернатриемии [102, 106]. При этом патофизиологической основой развития гипонатриемии в данном случае является избыточная нейрогуморальная активация в условиях снижения сердечного выброса. Несмотря на абсолютный избыток воды во внеклеточном пространстве организма при декомпенсации ХСН, эффективный объем циркулирующей крови остается низким, что через систему барорецепторов способствует неосмотической стимуляции секреции антидиуретического гормона и эффекторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Такая нейрогуморальная активация носит компенсаторный характер и направлена на нормализацию перфузионного давления за счет ограничения экскреции натрия и воды. Выделение антидиуретического гормона непосредственно усиливает реабсорбцию воды в собирательных канальцах почек, тогда как ангиотензин-2 и норадреналин ограничивают доставку воды к почкам путем уменьшения их перфузии и следовательно, способствуют снижению её выделения [17]. Кроме того, снижение сердечного выброса и высокий уровень ангиотензина-2 являются мощными стимулами жажды, что приводит к увеличению потребления воды.

Степень нейрогуморальной активации при ХСН, а следовательно, и риск развития гипонатриемии, как правило, коррелирует с тяжестью кардиальной дисфункции, что подтверждается в нашем исследовании. Действительно, пациенты с гипонатриемией имели более тяжелые клинические (ФК по NYHA, выраженность застойных явлений, дистанция теста с 6-минутной ходьбой) и эхокардиографические (степень систолической и диастолической дисфункции) признаки ХСН по сравнению с пациентами с нормальным уровнем натрия крови, а низкая ФВ являлась независимым предиктором развития госпитальной гипонатриемии.

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между ХОЗЛ и гипонатриемией, не до конца ясны. Тем не менее, в последние годы появляются исследования, свидетельствующие о довольно высокой распространенности гипонатриемии среди пациентов с ХОЗЛ [145]. По-видимому, в развитии гипонатриемии при ХОЗЛ играют роль такие факторы, как гипоксия, гиперкапния и ацидоз крови, которые являются немотивированными стимулами для высвобождения вазопрессина.

Возрастание риска гипонатриемии на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации может быть связано как с нарушением концентрационно-дилуционной способности почек, так и являться следствием избыточного накопления жидкости в организме (гипонатриемия разведения) [105].

Нельзя исключить, что определенный вклад в развитие госпитальной гипонатриемии вносит и активная диуретическая терапия [81]. Так, по результатам проведенного нами исследования, пациенты с гипонатриемией достоверно чаще и в более высоких дозах получали тиазидные, тиазидоподобные диуретики и спиронолактон. Примечательно, что наибольшие дозы спиронолактона принимали больные с гипонатриемией, развившейся в период госпитализации. Разумеется, обеспечение адекватного натрий- и диуреза является важнейшим фактором профилактики симптомов декомпенсации ХСН, а при развитии признаков гиперволемии –

необходимым условием для их устранения. Тем не менее стоит помнить, что применение диуретической терапии может сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов, среди которых лидирующие позиции занимают различные электролитные нарушения, в том числе гипонатриемия. По данным литературы, наиболее часто гипонатриемия наблюдается при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, реже — петлевых и калийсберегающих [106]. Тиазидные диуретики обладают смешанным механизмом гипонатриемического действия: они усиливают эффект антидиуретического гормона на уровне собирательных трубок и в то же время стимулируют натрийурез. Развитие гипонатриемии при применении спиронолактона, помимо натрийуретического эффекта препарата, связывают с его способностью блокировать выход натрия из клетки, что приводит к повышению внутриклеточного содержания электролита и уменьшению его концентрации в крови.

Таким образом, активная диуретическая терапия у больных с декомпенсацией ХСН, в особенности с применением тиазидных, тиазидоподобных диуретиков и высоких доз спиронолактона, следует проводить с осторожностью, под контролем уровня электролитов крови, что регламентируется современными руководствами [14].

Особый интерес представляет выявленная нами взаимосвязь между водно-солевым режимом и развитием гипонатриемии. Резкое ограничение поваренной соли и потребление большого количества жидкости до госпитализации существенно увеличивало риск развития гипонатриемии.

Как известно, среди мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни при ХСН, рекомендация по ограничению потребления соли является едва ли не самой частой среди тех, которые доводится слышать пациенту от лечащего врача [9, 14]. Предписания по ограничению соли в диете обусловлены необходимостью уменьшить потребление натрия пациентами, страдающими ХСН, так как в грамме поваренной соли содержится около 0,4

г натрия – важнейшего фактора развития гиперволемии при сердечной недостаточности.

Тем не менее, при обзоре руководств различных стран по ведению пациентов с ХСН обращает внимание, что уровень доказательности рекомендаций, регламентирующих потребление натрия, не превышает класс С, что заставляет задуматься о том, насколько обоснованным является ограничение соли при ХСН. Данные, подтверждающие эффективность этого подхода являются весьма ограниченными, и те немногочисленные исследования, проведенные с целью сделать ситуацию более ясной, получили противоречивые результаты.

Всего несколько исследований было проведено с целью изучения влияния диеты с низким содержанием натрия на прогноз у пациентов с ХСН, и среди них лишь ограниченное число было рандомизированным. Сравнение результатов данных исследований представляет собой довольно сложную задачу, вследствие различности их дизайнов, размеров выборки, методов оценки потребления соли и применяемой медикаментозной терапии.

На животных моделях было показано, что диета с ограничением натрия приводит к уменьшению сердечного выброса и повышению сосудистого сопротивления вследствие нейрогуморальной активации РААС [102]. Помимо этого, в эксперименте установлено, что несмотря на блокаду РААС медикаментозными препаратами (ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина) и улучшение кровотока в почках вследствие этого, при соблюдении низкосолевой диеты не наблюдалось улучшение клубочковой фильтрации и усиление натриуреза.

В работе Cody et al. [32] у пациентов, страдавших ХСН III - IV ФК по классификации NYHA при диете с очень низким потреблением натрия было зафиксировано снижение давления в легочной артерии без влияния на сердечный индекс и системное сосудистое сопротивление, в то время, как их коллеги Damgaard et al. [88] отметили уменьшение сердечного индекса и

ударного объема, а также увеличение сопротивления в легочной артерии у пациентов с ХСН II-III ФК при диете с низким потреблением натрия.

В двух исследованиях Volpe et al. [15, 111] было сделано заключение, что умеренное-высокое потребления натрия у пациентов с ХСН I-II ФК не оказывает влияния на гемодинамические параметры, однако вызывает предрасположенность к задержке натрия. Противоречивые результаты были получены при исследовании влияния диет с различным содержанием натрия на уровни НУП. В 4 исследованиях не было зафиксировано изменений в уровнях гормонов у пациентов с ХСН, соблюдающих диету с очень низким и умеренным потреблением натрия [15, 23, 73, 113]. Однако, результаты других исследований продемонстрировали снижение уровней гормонов при диете с умеренно-высоким потреблением натрия [111, 184], и повышение их уровней у пациентов с ХСН, придерживающихся диеты с низким содержанием натрия [42, 124, 135]. Помимо этого, даже при незначительном ограничении натрия отмечено увеличение уровней адреналина, АГ-2 и альдостерона, а также активности ренина плазмы (АРП) у пациентов с ХСН [15, 88, 111, 124, 135, 172, 184].

В ряде работ была продемонстрирована более высокая частота повторных госпитализаций (связанных и не связанных с ХСН) и смертность среди пациентов, придерживающихся низкосолевой диеты [42, 61, 120, 135]. Также было показано, что пациенты, придерживающиеся низкосолевой диеты и не получавшие гипертонические растворы, имели дольше сроки госпитализации [165, 204] и более высокую частоту повторных госпитализаций по сравнению с теми, в лечении которых были использованы солевые растворы и чья диета была с умеренно-высоким содержанием натрия. При этом, данные различия возникли в первые 30 дней наблюдения и сохранялись в течение 12 месяцев.

В двух обсервационных исследованиях, однако, были продемонстрированы противоположные результаты [18, 185]. Arcand и соавторы [18] показали, что среди пациентов с ХСН I-II ФК, получавших

более 2800 мг/сут, натрия имела место более высокая частота госпитализаций по сравнению с теми, кто значительно ограничивал натрий. В исследовании Lennie с коллегами [185] было установлено, что диета с содержанием натрия менее 3000 мг/сут была ассоциирована с лучшими исходами у пациентов с ХСН III-IV ФК, в то время, как у пациентов с сердечной недостаточностью более легкого функционального класса частота повторных визитов к врачу, госпитализаций и смертность были выше.

Мета-анализ 6 рандомизированных исследований продемонстрировал, что содержание натрия в диете менее 1,8 г/сут по сравнению с 2,8 г/сут ассоциировалось с увеличением общей смертности, внезапной смерти, смерти вследствие ХСН и частоты повторных госпитализаций у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. В этих исследованиях диета с нормальным содержанием натрия сопровождалась улучшением фракции изгнания ЛЖ, функции почек, более благоприятным профилем нейрогуморальных факторов и цитокинов, способствовала нормализации ЧСС и предупреждала развитие гипонатриемии у пациентов [61].

В нашем исследовании была доказана взаимосвязь развития гипонатриемии с ограничением поваренной соли и большим употреблением жидкости. Очевидно, что такой водно-солевой режим еще больше усугубляет имеющуюся при ХСН дилуцию и способствует снижению уровня натрия, в особенности в условиях активной диуретической терапии. Полученные данные диктуют необходимость возможного пересмотра режимов диуретической терапии и водно-солевой нагрузки у лиц с декомпенсацией ХСН.

Мы предположили, что изменение водно-солевой нагрузки и режима диуретической терапии позволит предотвратить либо уменьшить риск возникновения госпитальной гипонатриемии у больных категории высокого риска. Эта гипотеза послужила основанием для разработки способа профилактики данного электролитного нарушения.

На втором этапе работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием 110 больных с декомпенсацией ХСН, имеющих нормальный уровень натрий крови при поступлении, но относящихся к категории высокого риска развития госпитальной гипонатриемии. В остальном пациенты соответствовали вышеизложенным критериям включения/исключения.

В первый день госпитализации все пациенты были рандомизированы на 2 сопоставимые между собой группы: лицам 1-й группы (n=55) проводили стандартную диуретическую терапию и рекомендовали общепринятый водно-солевой режим (ограничение жидкости до 1,5 л/сут, умеренное ограничение поваренной соли в период активной диуретической терапии), во 2-й группе (n=55) применялся альтернативный способ лечения, предусматривающий изменение режима диуретической терапии и водно-солевого режима, описанные в главе 5.

Подобная тактика позволила достигнуть снижения частоты развития госпитальной гипонатриемии на 36,4% (95% ДИ 19,4-50,7%,  $p < 0,001$ ). Если же снижение уровня натрия крови все же происходило, то, как правило, оно носило транзиторный характер, при этом концентрация электролита возвращалась к норме к моменту выписки.

Таким образом, предложенный способ профилактики гипонатриемии позволил снизить частоту развития этого осложнения и минимизировать его негативное влияние на ближайший и отдаленный прогноз заболевания.

В целом выполнение диссертационной работы позволило достичь поставленной цели – улучшить стратификацию риска развития госпитальной гипонатриемии путем установления предикторов её развития и оптимизировать методы профилактики гипонатриемии у больных с ХСН.

## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе достигнуто повышение эффективности лечения и улучшение прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью путем стратификации риска развития гипонатриемии и оптимизации методов её профилактики.

1. Гипонатриемия является частым нарушением водно-электролитного баланса у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В целом её частота достигает 33,3 %, при этом у 48,5% (95% ДИ 39,9-57,1%) больных она развивается на догоспитальном этапе, а у 51,5% (95% ДИ 42,9-60,1%) – во время лечения в отделении. Госпитальная гипонатриемия развивается в среднем через 6 (3; 6) дней лечения. В преобладающем большинстве случаев у пациентов с декомпенсацией ХСН развивается гипонатриемия легкой степени, в то время как частота умеренной и тяжелой гипонатриемии является невысокой (84,8% и 4,6% соответственно). К моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходит лишь у 7,8% больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдается прогрессирование гипонатриемии.

2. Наибольшая частота развития гипонатриемии наблюдается у пациентов со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ (34,7% и 40,8% соответственно). Несколько ниже её распространенность среди больных, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ (22,5%).

3. Наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением ХСН, ухудшением госпитального прогноза и удлинением сроков пребывания в стационаре. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск перевода в отделение интенсивной терапии и летальность (ОШ 6,8; 95% ДИ 2,8-23,1).

4. В течение  $24,2 \pm 0,4$  месяцев наблюдения у пациентов с гипонатриемией наблюдается более выраженное снижение ФВ ЛЖ,

ухудшение клинических проявлений ХСН и качества жизни по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия. Длительно существующая гипонатриемия ассоциируется со значимым ухудшением когнитивных функций. Наличие любого типа гипонатриемии приводит к существенному увеличению риска последующих госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,63-4,22), при этом наиболее тесная взаимосвязь между снижением уровня натрия и риском последующих госпитализаций наблюдается у лиц с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией (ОШ 6,49; 95% ДИ 1,57-26,8). В данной когорте больных также наблюдается значимое возрастание смертности в отдаленном периоде наблюдения (ОШ 4,89; 95% ДИ 1,25-19,1).

5. Независимыми клинико-демографическими предикторами госпитальной гипонатриемии являются возраст старше 65 лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-4,2), сопутствующее ХОЗЛ (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,8-4,9) и снижение СКФ < 50 мл/мин (ОШ 4,2; 95% ДИ 2,8-11,6), ФВ ЛЖ < 45% (ОШ 4,1; 95% ДИ 3,4-9,9) и уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,1-7,3, все  $p < 0,05$ ). Риск развития гипонатриемии достоверно (все  $p < 0,05$ ) возрастает при отсутствии приема ингибиторов АПФ (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2-6,8) и применении тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3-5,8) до госпитализации, резком ограничении соли в пище (ОШ 4,4; 95% ДИ 2,3-16,8) и употреблении большого количества жидкости (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-5,9), применении гидрохлортиазида (ОШ 4,8; 95% ДИ 2,5-14,5), индапамида (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,9-12,4) либо спиронолактона в высоких дозах (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,6-9,7 и ОШ 4,5; 95% ДИ 2,2-12,8) для доз > 100 мг/сут и > 150 мг/сут соответственно) в период стационарного лечения.

6. Применение альтернативных схем активной диуретической терапии, предусматривающих постепенную титрацию дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов под контролем уровня электролитов крови и ограничение использования тиазидных и тиазидоподобных

диуретиков, в совокупности с коррекцией водно-солевой нагрузки и применением ингибиторов АПФ позволяет снизить риск развития госпитальной гипонатриемии на 36,4% (95% ДИ 19,4-50,7%,  $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, необходимо определять уровень натрия крови при поступлении в стационар и на протяжении всего периода госпитализации. В период активной диуретической терапии измерение уровня натрия следует проводить не реже одного раза в три дня.

2. Выявление любого типа гипонатриемии независимо от сроков её развития стоит расценивать как маркер ухудшения госпитального и отдаленного прогноза ХСН, при этом особенно неблагоприятным прогностическим признаком следует считать усугубление хронической гипонатриемии в период стационарного лечения.

3. При стратификации риска развития госпитальной гипонатриемии необходимо учитывать исходную клинико-демографическую характеристику пациента, медикаментозную терапию и водно-солевой режим. Высокий риск снижения уровня натрия в период стационарного лечения следует ожидать у больных старше 65 лет, лиц с сопутствующим ХОЗЛ, снижением функции почек, ФВ ЛЖ < 45%, уровнем натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л, а также в случае отсутствия применения ингибиторов АПФ, приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков до госпитализации, резкого ограничения поваренной соли в пище в сочетании с употреблением большого количества жидкости.

4. У больных с гипонатриемией или лиц, имеющих факторы риска её развития рекомендовано использование альтернативных схем активной диуретической терапии, предусматривающих постепенную титрацию дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов под контролем уровня электролитов крови и ограничение использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в совокупности с коррекцией водно-солевой нагрузки. При назначении препаратов, блокирующих РААС, у лиц с высоким

риском развития гипонатриемии предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия;
- АД – артериальное давление;
- АДГ – антидиуретический гормон;
- АКТГ – адренокортикотропный гормон;
- АРА-2 – антагонист рецептора к ангиотензину-2;
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;
- АРП – активность ренина плазмы;
- АТФ – аденозинтрифосфат;
- ГКС – глюкокортикостероиды;
- ДАД – диастолическое артериальное давление;
- ДИ – доверительный интервал;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИМТ – индекс массы тела;
- КДО – конечный диастолический объём;
- КДР – конечный диастолический размер;
- КСО – конечный систолический объём;
- КСР – конечный систолический размер;
- ЛЖ – левый желудочек;
- ЛП – левое предсердие;

МКР – минералокортикоидные рецепторы;

НУП – натрий уретический пептид;

ОКС – острый коронарный синдром;

ОР – отношение рисков;

ОЦК – объём циркулирующей крови;

ОШ – отношение шансов;

ПЖ – правый желудочек;

ППТ – площадь поверхности тела;

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

САД – систолическое артериальное давление;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

СН – сердечная недостаточность;

УО – ударный объем;

ФВ – фракция выброса;

ФК – функциональный класс;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких;

ХС – холестерин;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЧДД – частота дыхательных движений;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ШОКС – шкала оценки клинического состояния;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭхоКГ – эхокардиография.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков, Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 2, № 64. – С. 63-68.
2. Беловол, А. Н. Патологическая роль вазопрессина при сердечной недостаточности / А.Н Беловол, И.И. Князькова // «Серцева недостатність». 2010. – №3. – С. 46-55.
3. Беловол, А. Н. Применение антагонистов вазопрессина при сердечной недостаточности / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // «Серцева недостатність». – 2011. – №1. – С. 44-55.
4. Васюк, Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции сердца / Ю.А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2012. - Т. 95, № 3. – С. 1-28
5. Кишкун, А. А. Исследование водно-электролитного обмена / А. А. Кишкун // Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. – 2010. – С. 402-489.
6. Куликов, В.А. Причины когнитивных расстройств у пожилых в послеоперационном периоде / В. А. Куликов, А. Т. Айрапетян, К.И. Прощаев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.
7. Лазиди, Е. Л. Роль уровня ионов натрия в сыворотке крови в прогнозе риска смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранённой фракцией выброса левого желудочка / Е. Л. Лазиди, Ю. С. Рудык // Експериментальна і клінічна медицина. – 2017. – № 4. – С. 32-37.
8. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) // Здоров'я України. – 2011. - №1. – С. 44–45.

9. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379-472.
10. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC / G. Mancia [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 1, № 105. – С. 7-94.
11. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC / G. Montalescot [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 7, № 111. – С. 7-79.
12. Трисветова, Е. Л. Новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности: ингибция If каналов ивабрадина / Е. Л. Трисветова // Медицинские новости. – 2011. – №4. – С.35
13. Фазулина, К. С. Прогностическое значение нарушений водно-солевого гомеостаза при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / К.С. Фазулина, В.В. Фомин, В.В. Мешалкина // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 10-21.
14. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 891-975.
15. Abnormalities of sodium handling and of cardiovascular adaptations during high salt diet in patients with mild heart failure / M. Volpe [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 1620-1627.
16. Aditya, S. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia / S. Aditya, A. Rattan // Int. J. Appl. Basic Med. Res. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 77-83.
17. Adrogué, H. J. Hyponatremia in Heart Failure / H. J. Adrogué // Methodist. Debaquey Cardiovasc. J. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 40.

18. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study / J. Arcand [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93, № 2. – P. 332-337.

19. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure / M. W. Rich [et al.] // *Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1190–1195.

20. An abnormal apelin/vasopressin balance may contribute to water retention in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) and heart failure / A. Blanchard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 5. – P. 2084-2089.

21. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A.S. Levey [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, N 9. – P. 604-12.

22. Annane, D. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia / D. Annane, G. Decaux, N. Smith // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 337. – P. 28-36.

23. A pilot study of salt and water restriction in patients with chronic heart failure / H. Philipson [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2010. – Vol. 44, № 5. – P. 209-214.

24. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF) / N. M. Albert [et al.] // *Card. Fail.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1–9.

25. Arieff, A. I. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women / A. I. Arieff // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 1529–1535.

26. Arieff, A. I. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes / A. I. Arieff, F. Llach, S. G. Massry // *Medicine (Baltimore)* – 1976. – Vol. 55. – P. 121–129.

27. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin / N. G. Morgenthaler [et al.] // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52, № 1. – P. 112-119.
28. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia / D. Zeltser [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 447-457.
29. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. 1957 / W. B. Schwartz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, № 12. – P. 2860-2870.
30. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans / S. Bhandari [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2017. – Vol. 86, № 6. – P. 761-771.
31. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia / C. Barlow [et al.] // *Cell* – 1996. – Vol. 86, № 1. – P. 159–171.
32. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion / R. J. Cody [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 78, № 5. – P. 1362-1374.
33. Automated quantitative gait analysis in animal models of movement disorders / C. Vandeputte [et al.] // *BMC Neurosci.* – 2010. – Vol. 11. – P. 92.
34. Bankir, L. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation / L. Bankir, D. G. Bichet, N. G. Morgenthaler // *J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 282, № 4. – P. 284-297.
35. Barsony, J. Osteoclast Response to Low Extracellular Sodium and the Mechanism of Hyponatremia-induced Bone Loss // *Journal of Biological Chemistry* / J. Barsony, Y. Sugimura, J. G. Verbalis. – 2011. – Vol. 286, № 12. – P. 10864-10875.

36. Bauer, L.C. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures / L.C. Bauer, J.K. Johnson, B.J. Pozehl // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2011. – Vol. 23, № 11. – P. 577-585.
37. Bowman, B. T. Lixivaptan – an evidence-based review of its clinical potential in the treatment of hyponatremia / B. T. Bowman, M. H. Rosner // *Core Evid.* – 2013. – Vol. 8. – P. 47-56.
38. Braun, M. M. Electrolytes: Sodium Disorders / M. M. Braun, M. Mahowald // *FP. Essent.* – 2017. – Vol. 459. – P. 11-20.
39. Buffington, M. A. Hyponatremia: A Review / M. A. Buffington, K. Abreo // *J. Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 223-236.
40. Cardiovascular and renal effects of conivaptan hydrochloride (YM087), a vasopressin V1A and V2 receptor antagonist, in dogs with pacing-induced congestive heart failure / T. Yatsu [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 376. – P. 239-246.
41. Central pontine myelinolysis, an update / S. Kumar [et al.] // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28. – P. 360–366.
42. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study / S. Paterna [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 12. – P. 1997-2003.
43. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial / M. Gheorghiade [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 18. – P. 1998–2005.
44. Characterization of a novel vasopressin/oxytocin superfamily peptide and its receptor from an ascidian, *Ciona intestinalis* / T. Kawada [et al.] // *Peptides.* – 2008. – Vol. 29, №10. – P. 1679.
45. Chatterjee, K. Hyponatremia in heart failure / K. Chatterjee // *J. Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 24. – P. 347-351.

46. Chin, M. H. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure / M. H. Chin, L. Goldman // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 87, № 4. – P. 643-648.
47. Chrysohoou, C. Significance of Hyponatremia in Heart Failure / C. Chrysohoou, D. Tousoulis, C. Stefanadis // *HOSPITAL CHRONICLES.* – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 91-95.
48. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome / J. Graff-Radford [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86. – P. 1063–1067.
49. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia / H. M. Chung [et al.] // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 83, № 5. – P. 905-908.
50. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan / P. J. Hauptman [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 390-397.
51. Colin-Ramirez, E. Salt in the diet in patients with heart failure: what to recommend / E. Colin-Ramirez, J. A. Ezekowitz // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 196-203.
52. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters / W. Musch [et al.] // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 99, № 4. – P. 348-355.
53. Conivaptan: a dual vasopressin receptor v1a/v2 antagonist [corrected] / F. Ali [et al.] // *Cardiovasc. Drug. Rev.* – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 261–279.
54. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia / W. Fenske [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 123-129.
55. Correction of Hyponatremia May Be a Treatment Stratification Biomarker: A Two-Stage Systematic Review and Meta-Analysis / F. Herrera-Gómez [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 7, № 9. – P. E262.

56. Current Management of Hyponatremia in Acute Heart Failure: A Report From the HyponatremiaRegistry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry) / M.E. Dunlap [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6. – P. e005261.

57. De Vecchis, R. Vasopressin Receptor Antagonists for the Correction of Hyponatremia in Chronic Heart Failure: An Underutilized Therapeutic Option in Current Clinical Practice? / R. De Vecchis, C. Cantatrione // J. Clin.Med. – 2016. – Vol. 5, № 10. – P. 86.

58. Deitelzweig, S. B. Hyponatremia in hospitalized patients: the potential role of tolvaptan / S. B. Deitelzweig, L. McCormick // Hosp. Pract. (1995). – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 87-98.

59. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations / J. G. Verbalis [et al.] // Am. J. Med. – 2013. – Vol. 126, № 10. – P. 1-42.

60. Dineen, R. Hyponatraemia – presentations and management / R. Dineen, C. J. Thompson, M. Sherlock // Clin. Med. – 2017. – Vol. 17, № 3. – P.263-269.

61. DiNicolantonio, J. J. Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? / J. J. DiNicolantonio, S. Chatterjee, J. H. O'Keefe // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2016. – Vol. 58, № 4. – P. 401-406.

62. Dysnatraemia in heart failure / N. Deubner [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 1147-1154.

63. Dzau, V. J. Renal response to captopril in severe heart failure: role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia / V. J. Dzau, N. K. Hollenberg // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 100. – P. 777–782.

64. Effects and safety of oral tolvaptan in patients with congestive heart failure: A systematic review and network meta-analysis / M. Y. Wu [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184380.

65. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure / S. Paterna [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2000. – Vol. 2. – P. 305-313.
66. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects / G. Licata [et al.] // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145. – P. 459-466.
67. Effects of limiting fluid intake on clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure. Results of a meta-analysis of randomized controlled trials / R. De Vecchis [et al.] // *Herz.* – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 63-75.
68. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial / M. A. Konstam [et al.] // *JAMA.* . – 2007. – Vol. 297, № 12. – P. 1319–1331.
69. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia / K. Ghali [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2145-2152.
70. Epidemiology, clinical and economic outcomes of hyponatremia in a cohort of hospitalized patients / M. D. Zilberberg [et al.] // *Curr. Med. Res Opin.* – 2008. – Vol. 24, № 6. – P. 1601-1608.
71. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake / B. de Vries [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 97–101.
72. Evaluation of the frequency of hyponatremia and risk factors among hospitalized geriatric patients / N. B. Kayar [et al.] // *Biomedical Research.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 257-262.
73. Evidence for functional heterogeneity of circulating b-type natriuretic peptide / F. Liang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 10. – P. 1071–1078.

74. Fatal cerebral oedema in adult diabetic ketoacidosis / A. Haringhuizen [et al.] // *J. Med.* – 2010. – Vol. 68. – P. 35-37.
75. Fenske, W. News on hyponatremia / W. Fenske, M. Christ-Crain // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2016. – Vol. 141, № 7. – P. 457-460.
76. Filippatos, T. D. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia / T. D. Filippatos, H. J. Milionis, M. S. Elisaf // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 449–460.
77. Filippatos, T. D. Hyponatremia in patients with heart failure // T. D. Filippatos, M. S. Elisaf // *World J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 5, № 9. – P. 317-328.
78. Filippatos, T. D. Statins and heart failure / T. D. Filippatos, D. P. Mikhailidis // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59, № 2. – P. 58S-61S.
79. Fraser, C. L. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy / C. L. Fraser, A. I. Arieff // *Am. J. Med.* – 1997. – Vol. 102. – P. 67–77.
80. Fukushima, A. Hyponatremia as a surrogate marker for optimal diuretic selection in acute heart failure / A. Fukushima, S. Kinugawa // *J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 547-549.
81. Imamura, T. Prognostic Impacts of Hyponatremia, Renal Dysfunction, and High-Dose Diuretics During a 10-Year Study Period in 4,087 Japanese Heart Failure Patients / T. Imamura, K. Kinugawa // *Int. Heart J.* – 2016. – Vol. 57. – P. 657-658.
82. Gankam Kengne, F. Physiopathology, clinical diagnosis, and treatment of hyponatremia / F. Gankam Kengne // *Acta. Clin. Belg.* – 2016. – Vol. 717, № 6. – P. 359-372.
83. Gankam Kengne, F. Hyponatremia and the brain / F. Gankam Kengne, G. Decaux // *Kidney Int. Rep.* – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 24-35.
84. Goh, K. P. Management of hyponatremia / K. P. Goh // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 69, № 10. – P. 2387-2394.
85. Gross, P. Thiazides: do they kill? / P. Gross, C. Palm // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2299–2301.

86. Haas C. S. Hyponatremia: differential diagnosis and therapy / C. S. Haas // *Internist. (Berl)*. – 2014. – Vol. 55, № 12. – P. 1247-1240.
87. Heart failure in patients admitted to hospital: mortality is still high / P. S. Wong [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* . – 2002. – Vol. 13, № 5. – P. 304-310.
88. Hemodynamic and neuroendocrine responses to changes in sodium intake in compensated heart failure / M. Damgaard [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 5. – P. 1294-1301.
89. Henry, D. A. In *The Clinic: Hyponatremia* / D. A. Henry // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 163, № 3. – P. ITC1-19.
90. Hillier, T. A. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia / T.A. Hillier, R. D. Abbott, E. J. Barrett // *Am. J. Med.* – 1999. – 106, № 4. –P. 399-403.
91. Holland, P. C. Hippocampus and context in classical conditioning / P. C. Holland, M. E. Bouton // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 1999. – Vol. 9, № 2. – P. 195–202.
92. Hoorn, E. J. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines / E. J. Hoorn, R. Zietse // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 1340-1349.
93. Hypochloraemia as a predictor of developing hyponatraemia and poor outcome in acute heart failure patients / B. Radulović [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 212. – P. 237-241.
94. Hyponatremia and increased risk of dementia: A population-based retrospective cohort study / M.C. Chung [et al.] // *PLoS One.*– 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0178977.
95. Hyponatremia and in-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND registry) / N. Sato [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, № 7. – P. 1019-1025.
96. Hyponatraemia and its prognosis in acute heart failure is related to right ventricular dysfunction / H. Lee [et al.] // *Heart.* – 2018. – Vol. 104, № 20. – P. 1670-1677.

97. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure--an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases / L. Bettari [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 74-81.

98. Hyponatraemia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients / L. Holland-Bill [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* . – 2015. – Vol. 173, № 1. – P. 71-81.

99. Hyponatremia at discharge is associated with adverse prognosis in acute heart failuresyndromes with preserved ejection fraction: a report from the JASPER registry / Y. Sato [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2019.

100. Hyponatremia, Cognitive Function, and Mobility in an Outpatient Heart Failure Population / M. Albabtain [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 4978-4985.

101. Hyponatraemia, hyperglycaemia and worsening renal function at first blood sample on emergency department admission as predictors of in-hospital death in patients with dyspnoea with suspected acute heart failure: retrospective observational analysis of the PARADISE cohort / T. Chouihed [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. e019557.

102. Hyponatremia in acute decompensated heart failure depletion versus dilution / F. H.Verbrugge [et al.] // *J. Am. Coll. Card.* – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 480-492.

103. Hyponatremia in clinical practice / G. Regolisti [et al.] // *G. Ital. Nefrol.* – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 32.1.7.

104. Hyponatremia Is Associated with Increased Risk of Mortality: Evidence from a Meta-Analysis / G. Corona [et al.] // *PLOS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e80451.

105. Hyponatremia is Associated with Fluid Imbalance and Adverse Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients Treated with Diuretics / L.M. Lim [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 57. – P. 36817.

106. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations / J.G. Verbalis [et al.] // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120, № 11. – P. 1-21.

107. Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure / M. Packer [et al.] // *J. Am. Col.l Cardiol.* – 1987. – Vol. 10, № 4. – P. 837-844.

108. Impact of renal function on mid-term outcomes in heart failure patients treated with tolvaptan / K. Fujioka [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc Dis.* – 2019. – Vol. 13. – P. 1753944718819064.

109. Improvement of hyponatraemia during hospitalisation for acute heart failure is not associated with improvement of prognosis: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry / S. E. Lee [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, № 24. – P. 1798-1804.

110. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes / M. Yamazoe [et al.] // *J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 550-556.

111. Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition / M. Volpe [et al.] // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30. – P. 168-176.

112. Ishikawa S. E. Hyponatremia Associated with Heart Failure: Pathological Role of Vasopressin-Dependent Impaired Water Excretion / S. E. Ishikawa // *J. Clin. Med.* – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 933-947.

113. Is the low-sodium diet actually indicated for all patients with stable heart failure? / M. Nakasato [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2010. – Vol. 94, № 1. – P. 92-101.

114. Karp, B. I. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia / B. I. Karp, R. Laurenco // *Medicine (Baltimore).* – 1993. – Vol. 72. – P. 359–373.

115. Khalid, A. Hyponatremia in patients hospitalized with heart failure: a condition often overlooked in low-income settings / A. Khalid, W. Abdulhalik, K. G Esayas // *Int. J. Gen. Med.* – 2016. – Vol. 9. – P. 267–273.

116. Laurenno, R. Myelinolysis after correction of hyponatremia / R. Laurenno, B. I. Karp // *Ann. Intern. Med.* . – 1997. – Vol. 126. – P. 57-62.

117. Lee, W. H. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure / W. H. Lee, M. Packer // *Circulation.* – 1986. – Vol. 73, № 2. – P. 257-267.

118. Li, Y. Liberal versus restricted fluid administration in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials / Y. Li, B. Fu, X. Qian // *Int. Heart J.* – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 192-195.

119. Liu, T. Hyponatremia management in acute decompensated heart failure patients / T. Liu, D. L. Song, W. Liu // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2016. – Vol. 44, № 6. – P. 473-476.

120. Long-term effects of dietary sodium intake on cytokines and neurohormonal activation in patients with recently compensated congestive heart failure / G. Parrinello [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 864-873.

121. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF) study / L. Klein [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 19. – P. 2454-2460.

122. Martin, R. J. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes / R. J. Martin // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 22-28.

123. Medical costs of abnormal serum sodium levels / A. M. Shea [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 764–770.

124. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently

compensated heart failure / S. Paterna [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, № 1. – P. 93-102

125. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and the assessment of volaemic status and differential diagnosis of profound hyponatraemia / N. Nigro [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 278, № 1. – P. 29-37.

126. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med. Care.* – 1986. – Vol. 24. – P. 67-74.

127. Moses, A. M. Impairment of osmotically stimulated AVP release in patients with primary polydipsia / A. M. Moses, B. Clayton // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265, № 6. – P. R1247–R1252.

128. Motor discoordination and increased susceptibility to cerebellar injury in GLAST mutant mice / K. Watase [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 10, № 3. – P. 976–988.

129. Motor dysfunction in cerebellar Purkinje cell-specific vesicular GABA transporter knockout mice / M. Kayakabe [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 286.

<sup>130.</sup> Mouillac, B. Pharmacological Chaperones as Potential Therapeutic Strategies for Misfolded Mutant Vasopressin Receptors / B. Mouillac, C. Mendre // *Handb Exp Pharmacol.* . – 2018. – Vol. 245. – P. 63-83.

131. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures / J. C. Jen [et al.] // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65, № 4. – P. 529–534.

132. Narayen, G. Vasopressin receptor antagonists and their role in clinical medicine / G. Narayen, S. N. Mandal // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 183-191.

133. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy / L. Tavazzi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 10. – P. 1207-1215.

134. Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression / L. L. Van [et al.] // *Psychol. Med.* – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 275-284.

135. Normalsodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: Is sodium an old enemy or a new friend? / S. Paterna [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2008. – Vol. 114, № 3. – P. 221-230.

136. Palmer, B. F. Dose comparison of conivaptan (Vaprisol®) in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia—efficacy, safety, and pharmacokinetics / B. F. Palmer, A. D. Rock, E. J. Woodward // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 339-351.

137. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins / S. Nielsen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10, № 3. – P. 647–663.

138. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins / T. H. Kwon [et al.] // *Semin Nephrol.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 231–238.

139. Plasma sodium and mortality risk in patients with myocardial infarction and a low LVEF / M. Schou [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 41, № 11. – P. 1237-1244.

140. Pose, A. Hyponatraemia and congestive heart failure refractory to diuretic treatment. Utility of tolvaptan / A. Pose // *Rev. Clin. Esp.* – 2017. – Vol. 217, № 7. – P. 398-404.

141. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model / D. S. Lee [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 19. – P. 2581-2587.

142. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure / M. T. Kearney [et al.] // *Heart*. – 2004. – Vol. 90, № 10. – P. 1137-1143.

143. Predictors of short term mortality in heart failure - insights from the Euro Heart Failure survey / P. Velavan [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 138, № 1. – P. 63-69.

144. Pressler, S.J. Cognitive functioning and chronic heart failure: a review of the literature (2002-July 2007) / S. J. Pressler // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 239-249.

145. Prevalence and Prognostic Significance of Hyponatremia in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study / J. A. Winther [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0161232.

146. Peri, A. Management of euvolemic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting / A. Peri, C. Giuliani // *Minerva Endocrinol.* – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 33-41.

147. Prevalence and prognostic significance of hyponatraemia in outpatients with chronic heart failure / L. Balling [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, № 9. – P. 968-973.

148. Prevalence and prognostic value of hyponatremia on admission in hospitalized patients with heart failure / Y. Huang [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2015. – Vol. 43, № 10. – P. 868-873.

149. Prognosis of patients with severe hyponatraemia is related not only to hyponatraemia but also to comorbidities and to medical management: results of an observational retrospective study / T. Krummel [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 159.

150. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study / G. Filippatos [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 360-364.

151. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure/ M. Konishi [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2012. – Vol. 18. – P. 620–625.

152. Rector T.S. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living

with Heart Failure Questionnaire / T.S. Rector, S.H. Kubo, J.N. Cohn // *Heart Failure*. – 1987. – Vol. 3. – P. 198-207.

153. Relation between serum sodium levels and prognosis in outpatients with chronic heart failure: neutral effect of treatment with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database) / S. Baldasseroni [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* – 2011. – Vol. 12, № 10. – P.723-731.

154. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis / D. Rusinaru [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. 1139-1146.

155. Renal effects of conivaptan, furosemide, and the combination in patients with chronic heart failure / S. R Goldsmith [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17. – P. 982-989.

156. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies / S. Patel [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 94. – P. 317-325.

157. Repetto, H. A. Antidiuretic hormone / H. A. Repetto // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2014. – Vol. 112, № 2. – P. 153-159.

158. Reynolds, R. M. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist / R. M. Reynolds, J. R. Seckl // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2005. – Vol. 63. – P. 366–374.

159. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia / K. M. Chow [et al.] // *QJM*. – 2003. – Vol. 96. – P. 911-917.

160. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure / G. M. Felker [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 460-466.

161. Risk stratification of in-hospital mortality in patients hospitalized for chronic congestive heart failure secondary to non-ischemic cardiomyopathy / M. C. Chen [et al.] // *Cardiology*. – 2002. – Vol. 100, № 3. – P. 136-142.

162. Romanovsky, A. Hyponatremia and Congestive Heart Failure: A Marker of Increased Mortality and a Target for Therapy / A. Romanovsky, S. Bagshaw, M. H. Rosner // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 732746.

163. Rondon-Berrios, H. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management / H. Rondon-Berrios, E. I. Agaba, A. H. Tzamaloukas // *Int. Urol. Nephrol. Ann Intern Med.* – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 2153-2165.

164. Rondon-Berrios, H. Vasopressin receptor antagonists in hyponatremia: uses and misuses / H. Rondon-Berrios, T. Berl // *Front. Med. (Lausanne)* – 2017. – Vol. 4. – P. 141.

165. Salt Taste Recognition in a Heart Failure Cohort / L. P. Cohen [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 538-544.

166. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development / H. Watson [et al.] // *Metab. Brain. Dis.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 301-305.

167. Schrier, R. W. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release / R. W. Schrier, T. Berl, R. J. Anderson // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 236, № 4. – P. 321-332.

168. Schwinger, R. H. Heart failure and electrolyte disturbances / R. H. Schwinger, E. Erdmann // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 14, № 4. – P. 315-325.

169. Shchekochikhin, D. Hyponatremia: an update on current pharmacotherapy / D. Shchekochikhin, O. Tkachenko, R.W. Schrier // *Exp. Op. Pharm.* – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 747-755.

170. Short and long-term prognostic value of hyponatremia in heart failure with preserved ejection fraction versus reduced ejection fraction: An analysis of the Korean Acute Heart Failure registry / J. J. Park [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 248. – P. 239-245.

171. Short- and long-term prognostic value of hyponatremia in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and metaanalysis / Q. Q. Ma [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0193857.
172. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure / R. J. Cody [et al.] // J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 77, № 5. – P. 1441-1452.
173. Spasovski, G. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia / G. Spasovski [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 170, № 3. – P. 1-47.
174. Successful treatment of hyponatremia with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure / M. Elisaf [et al.] // Cardiology. – 1995. – Vol. 86. – P. 477–480.
175. Tanindi, A. Use of «Vaptans» in treatment of hyponatremia / A. Tanindi, H. F. Tore // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 292-301.
176. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries / P. Andrew [et al.] // J. Am. Coll. Card. – 2014. – Vol. 63, № 12. – P. 1123-1133.
177. The prognostic significance of serum sodium in a population undergoing cardiac resynchronisation therapy / K. Guha [et al.] // Indian Heart J. – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 613-618.
178. The long-term effects of dietary sodium restriction on clinical outcomes in patients with heart failure. The SODIUM-HF (Study of Dietary Intervention Under 100 mmol in Heart Failure): a pilot study / E. Colin-Ramirez [et al.] // Am. Heart J. – 2015. – Vol. 169, № 2. – P. 274-281.
179. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure / R. Vazquez [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1088-1096.
180. Thomas, S. B. Acute hypervolemic hyponatremia: A case report / S.B. Thomas // Nursing. – 2017. – Vol. 47, № 10. – P. 53-57.

181. Tesař, V. Current options of treatment of hyponatremia / V. Tesař // Vnitr. Lek. – 2016. – Vol. 6. – P. 97-101.
182. The clinical management of hyponatraemia / D.M. Williams [et al.] // Postgrad. Med. J. – 2016. – Vol. 92, № 1089. – P. 407-411.
183. The effect of dementia on medication use and adherence among Medicare beneficiaries with chronic heart failure / G.B. Rattinger [et al.] // Am. J. Geriatr. Pharmacother. – 2012. – Vol. 10, № 11. – P. 69-80.
184. The effect of dietary sodium restriction on neurohumoral activity and renal dopaminergic response in patients with heart failure / M. Alvelos [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6, № 5. – P. 593-599.
185. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure / T. A. Lennie [et al.] // J. Card. Fail. – 2011. – Vol.17, № 4.– P. 325-330.
186. Tolvaptan for Volume Management in Heart Failure\_\_ / E. G. Gunderson [et al.] // Pharmacotherapy. – 2019.
187. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population/ Y. Matsue [et al.] // J. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, № 2. – P. 169-174.
188. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat / D. L. Xu [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99, № 7. – P. 1500–1505.
189. Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: Old drug, new evidence / A. Nervo [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2019.
190. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure / H. Funayama [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1387-1392.
191. Use of tolvaptan in patients hospitalized for worsening chronic heart failure with severe hyponatremia: The initial experience at a single-center in Turkey / S. Sağ [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 415-425.

192. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: A diagnostic study / W. Fenske [et al.] // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, № 7. – P. 652-657.

193. Utilization and budget impact of tolvaptan in the inpatient setting among patients with heart failure and hyponatremia / A.N. Amin [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 559-566.

194. Vaptans and hyponatremia in critical patients / D. D'Auria [et al.] // *Transl. Med. UniSa.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1-14.

195. Variations in and correlates of length of stay in academic hospitals among patients with heart failure resulting from systolic dysfunction / H. M. Krumholz [et al.] // *Am. J. Manag. Care.* – 1999. – Vol. 5. – P. 715–723.

196. Vujovic, P. Learning (by) osmosis: an approach toteaching osmolarity and tonicity / P. Vujovic, M. Chirillo, D. U. Silverthorn // *Adv. Physiol. Educ.* – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 626-635.

197. Waikar, S. S. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia / S. S. Waikar, D. B. Mount , G. C. Curhan // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122, № 9. – P. 857-865.

198. Wang, J. Improvement of hyponatremia is associated with lower mortality risk in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of cohort studies / J. Wang, W. Zhou, X. Yin // *Heart Fail. Rev.* – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 209-217.

199. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion / G. Parrinello [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 13-24.

200. William, T. A. Managing Hyponatremia in Heart Failure / T. A. William // *US Cardiology.* – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 57-60.

201. Winters, B. D. Object recognition memory: neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval / B. D. Winters, L. M. Saksida, T. J. Bussey // *Neurosci Biobehav.* – 2008. – Vol. 32, № 5. – P. 1055–1070.

202. Wong P. C. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides / P. C. Wong, J. Guo, A. Zhang // *Adv. Physiol. Educ.* – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 179-185.

203. Woopen C. The significance of quality of life - an ethical approach / C. Woopen // *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundheitswes.* – 2014. – Vol. 108, № 3. – P. 140-145.

204. Yancy, C. W. The Uncertainty of Sodium Restriction in Heart Failure: We Can Do Better Than This / C. W. Yancy // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 39-41.

205. Zhang, Z. Amplification of transducer gain by angiotensin II-mediated enhancement of cortical actin density in osmosensory neurons / Z. Zhang, C. W. Bourque // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, № 38. – P.9536-9544.

206. Zmily, H. D. Tolvaptan, hyponatremia, and heart failure / H. D. Hammam, S. Daifallah, J. K. Ghali // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 4. – P. 57-71.