

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{1,2}, А.Н. Загоруйко*¹

¹ — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра госпитальной терапии, Донецк, Украина

² — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelyok^{1,2}, A.N. Zagoruiko¹

¹ — GOU VPO " M. Gorky Donetsk National Medical University ", department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine

² — V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine

CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF HYPONATREMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Резюме

Цель: оценить клиническую и прогностическую значимость различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование с участием 396 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Гипонатриемию диагностировали при снижении уровня натрия в сыворотке крови <135 ммоль/л, при этом догоспитальной считали гипонатриемию, обнаруженную при поступлении, госпитальной — развившуюся на фоне лечения в условиях стационара. У лиц с догоспитальной гипонатриемией анализировали динамику уровня натрия во время госпитализации, при этом в случае снижения уровня натрия ≥ 3 ммоль/л по сравнению с исходным значением диагностировали прогрессирующую гипонатриемию. Определяли влияние различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания, при этом первичной конечной точкой исследования являлся комбинированный показатель «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии». **Результаты.** Пациенты с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки хронической сердечной недостаточности. По данным эхокардиографического исследования они имели меньшую фракцию выброса и более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка по сравнению с нормонатриемичными пациентами. Регрессионный анализ с поправкой на возраст, коморбидную патологию и тяжесть хронической сердечной недостаточности показал, что наличие гипонатриемии ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти и перевода в отделение интенсивной терапии (отношение шансов 3,1; $p < 0,05$). Догоспитальная гипонатриемия обладала большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода по сравнению с госпитальной (отношение шансов 3,9 против 2,9 соответственно; $p < 0,05$). Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск наступления конечной точки (отношение шансов 6,8; $p < 0,05$). **Заключение.** У пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности наличие догоспитальной или госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и ухудшением госпитального прогноза. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск смерти и перевода в отделение интенсивной терапии.

Ключевые слова: гипонатриемия, хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, тяжесть заболевания, прогноз, смертность

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Загоруйко А.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 372-381. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381

*Контакты/Contacts. E-mail: anna_zagoruiko@mail.ru

Abstract

The aim: to assess the short-term prognostic value of different types of hyponatremia in patients hospitalized for acute decompensated chronic heart failure. **Material and methods.** A prospective study included 396 patients hospitalized for acute decompensated chronic heart failure. Hyponatremia was diagnosed in cases of serum sodium level less than 135 mmol/l. The pre-hospital hyponatremia was defined as a decreased serum sodium level on admission, whereas the hospital hyponatremia was referred to cases occurred during hospitalization. In patients with pre-hospital hyponatremia drop of sodium levels ≥ 3 mmol/l during hospitalization was defined as a progressive hyponatraemia. The influence of different types of hyponatremia on the hospital prognosis was determined, while the composite primary endpoint was all-cause mortality and/or transfer to the intensive care unit. **Results.** Patients with hyponatremia were older and had more severe clinical signs of chronic heart failure, lower left ventricle ejection fraction and higher diastolic dysfunction than normonatremic patients. After adjustment for age, comorbidity and severity of chronic heart failure in Cox regression models hyponatremia was an independent predictor of all-cause mortality and transfer to the intensive care unit (odds ratio 3.1; $p < 0.05$). Pre-hospital hyponatremia had a higher prognostic value on outcome compared with hospital hyponatremia (odds ratio 3.9 versus 2.9, respectively; $p < 0.05$). Progressive hyponatremia was associated with a marked increase of mortality and transfer to the intensive care unit (odds ratio 6.8; $p < 0.05$). **Conclusion.** Pre-hospital and hospital hyponatremia are independent predictors for short-term outcomes in patients hospitalized for acute decompensated chronic heart failure. Progression of the pre-hospital hyponatremia is associated with significantly increase of all-cause mortality and risk of transfer to the intensive care unit.

Key words: *hyponatremia, chronic heart failure, decompensation, severity of the disease, prognosis, mortality*

For citation: Vatutin N.T., Shevelyok A.N., Zagoruiko A.N. CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF HYPONATREMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 372-381. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время внимание клиницистов различных специальностей привлекает проблема нарушений электролитного обмена у стационарных больных. Наиболее частой электролитной аномалией среди пациентов, госпитализированных по любым причинам, является гипонатриемия [1]. Она сопровождает течение целого ряда заболеваний и ассоциируется с увеличением сроков госпитализации, экономических затрат на лечение и ухудшением прогноза [2-4].

Среди больных, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипонатриемию при поступлении в стационар обнаруживают в 5-35% случаев [5-8], при этом её распространенность зависит от популяции пациентов и сроков определения уровня натрия в крови. В большинстве исследований, посвященных данному вопросу, изучалась распространенность и прогностическая значимость сниженного уровня натрия крови, зафиксированного при поступлении в стационар [9-13]. В то же время частота возникновения и клиническое значение гипонатриемии, развившейся во время госпитализации, практически не изучались. Тем не менее, нормальный уровень натрия при однократном измерении в первые дни госпитализации не исключает возможности дальнейшего его снижения на фоне естественного течения заболевания и активной диуретической терапии. Кроме того, частота прогрессирования догоспитальной гипонатриемии во время пребывания в стационаре также остается неизученной.

В этой связи целью нашего исследования стала оценка клинической и прогностической значимости различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Материал и методы

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 2013-2016 гг. Критериями включения в исследование считали возраст старше 18 лет, госпитализацию в стационар по поводу декомпенсации ХСН и подписанное информированное согласие.

Критериями исключения были острый коронарный синдром, клапанные и септальные пороки сердца, миокардиты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, другие состояния, ассоциированные с гипонатриемией (ожоговая болезнь; острые расстройства желудочно-кишечного тракта; цирроз печени; нефротический синдром, скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин, надпочечниковая недостаточность, острая гиповолемия), сопутствующая патология в стадии декомпенсации, беременность, онкологические заболевания, алкогольная и наркотическая зависимость, участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

У всех пациентов при поступлении в стационар и в течение госпитального периода лечения определяли уровень натрия в сыворотке крови. Исследование выполняли с помощью ионоселективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics, Германия). Концентрацию электролита выражали в ммоль/л. Гипонатриемию диагностировали при снижении уровня натрия в сыворотке крови < 135 ммоль/л. Степень тяжести гипонатриемии оценивали в соответствии с общепринятыми рекомендациями: при уровнях натрия 130-134 ммоль/л гипонатриемию

расценивали как лёгкую, при 125-129 ммоль/л — как умеренную, и при <125 ммоль/л — как тяжёлую [14-16]. 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 ≥ 3 ммоль/л по сравнению с исходным значением диагностировали прогрессирующую гипонатриемию.

Определяли влияние различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз ХСН, при этом первичной конечной точкой исследования являлся комбинированный показатель «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии».

Клинический статус пациентов оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния при ХСН в модификации В.Ю. Мареева. Для объективизации клинико-функционального состояния пациента и определения его толерантности к физическим нагрузкам выполняли тест с 6-минутной ходьбой.

Включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с современными стандартами лечения [17-19] и соблюдали водно-солевой режим [20, 21]. В период активной диуретической терапии пациентам рекомендовали умеренное ограничение натрия с пищей (<3 г/сут), после достижения компенсации состояния — согласно функциональному классу (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.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакетов для статистического анализа медико-биологических данных «MedStat» и «Microsoft Office Excel 2007». Для проверки распределения на нормальность использовали критерии χ^2 и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении данные приводились в виде среднее \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$) для непрерывных величин и как частица (процентное отношение) для категориальных переменных. При распределении, отличном от нормального, данные приводились в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me (Q4; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, которые подлежат нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерия Стьюдента, при отличном от нормального законе распределения —

критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимой различия между группами — парное сравнение с использованием критерия Шеффе, а с контрольной группой — критерия Даннет. Если закон распределения отличался от нормального проводился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса и при наличии статистически значимой различия между группами — 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 χ^2 . Для изучения связи между признаками был использован многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Пациенты с гипонатриемией были достоверно ($p < 0,05$) старше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия, среди них чаще встречались больные, имеющие анемию, сопутствующую хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа и нарушение функции почек. Значимых различий по индексу массы тела, распространенности сопутствующей артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда между группами выявлено не было (таблица 1).

Больные с гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки ХСН (таблица 2). По данным эхокардиографии они имели меньшую фракцию выброса и более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка по сравнению с нормонатриемичными пациентами.

Анализ медикаментозной терапии (таблица 3) показал, что пациенты с гипонатриемией чаще получали тиазидные и тиазидоподобные диуретики по сравнению с больными с нормонатриемией. В группе с госпитальной гипонатриемией, кроме того, была выше частота назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов по сравнению с остальными группами больных.

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. Наибольшие дозы спиронолактона принимали больные с гипонатриемией, развившейся в период госпитализации (таблица 4).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов
Table 1. Initial clinical characteristics of patients

Параметр/Parameter	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Возраст, годы/ Age, years, Me (Q1; Q3)	69 (65; 73,5) *	70 (66; 74,5) *	64 (61; 66,5)
Мужской пол, число больных/ Male, number of patients (%)	38 (59,4%)	49 (72,1%)	157 (59,5%)
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , m±σ	31,4±2,9	30,8±3,1	29,6±2,8
САД, мм рт.ст. / SBP, mmHg, m±σ	119,3±3,6*	118,2±2,9*	132,3±3,7
ДАД, мм рт.ст./ DBP, mmHg, m±σ	74,2±3,1	70,6±1,9*	76,2±3,9
ЧСС в покое, уд/мин/ HR at rest, bpm, Me (Q1; Q3)	88 (80; 94)	85 (79; 93)	86 (78; 96)
Артериальная гипертензия, число больных/ Arterial hypertension, number of patients (%)	56 (87,5%)	62 (91,2%)	236 (89,4%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, число больных/ Myocardial infarction, number of patients (%)	48 (75,0%)	49 (72,1%)	164 (62,1%)
Фибрилляция предсердий, число больных/ Atrial fibrillation, number of patients (%)	19 (29,7%)	21 (30,9%)	49 (18,6%)
Инсульт в анамнезе, число больных/ Stroke, number of patients (%)	8 (12,5%)	9 (13,2%)	31 (11,7%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, число больных/ Chronic obstructive pulmonary disease, number of patients (%)	21 (32,8%)*	28 (41,2%)*	41 (15,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, число больных/ Diabetes mellitus, number of patients (%)	24 (37,5%)*	24 (35,3%)*	49 (18,6%)
Анемия, число больных/ Anemia, number of patients (%)	17 (26,6%)*	19 (27,9%)*	40 (15,2%)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/ Glomerular filtration rate, ml/min, m±σ	42,3±7,4*	44,8±6,4*	58,3±6,5
Уровень натрия крови при поступлении, ммоль/л/ Serum sodium level on admission, mmol/l, m±σ	132,5 (132; 133,5)*	136,5 (136; 137,5)*	139,5 (138; 142,5)

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений; * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с пациентами с нормонатриемией

Note: BMI — body mass index, DBP — diastolic blood pressure, HR — heart rate, SBP — systolic blood pressure; * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 2. Тяжесть ХСН (m±σ, Me (Q1; Q3))
Table 2. The severity of CHF (m ± σ, Me (Q1; Q3))

Параметр/Parameter	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Функциональный класс/ NYHA class	IV (III; IV)*	IV (III; IV)*	III (III; IV)
Признаки застоя по двум кругам кровообращения, число больных/ Signs of fluid retention in two circles of blood circulation, number of patients (%)	56 (87,5%)*	61 (89,7%)*	185 (69,3%)
Анасарка, число больных/ Anasarca, number of patients (%)	13 (20,3%)	17 (25,0%)	29 (11,0%)
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой, м/ 6-minute walk test distance, m, m±σ (n=286)	154,5±9,1*	168,4±11,3*	205,6±13,2
Шкала оценки клинического состояния, баллы/ Clinical assessment scale, score, Me (Q1; Q3)	9 (8; 10)*	10 (8; 11)*	7 (6; 8)
Фракция выброса левого желудочка/ Left ventricular ejection fraction, %, 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

Note: * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 3. Медикаментозная терапия во время пребывания в стационаре (число пациентов, %)
Table 3. Hospital medical therapy (number of patients, %)

Группа препаратов/ Group of drugs	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Ингибиторы АПФ/ ACE inhibitors	54 (84,4%)	53 (77,9%)	221 (83,7%)
АРА-2/ARA-2	40 (45,6%)	45 (22,4%)	38 (14,4%)
β-адреноблокаторы/ β-blockers	56 (87,5%)	59 (86,8%)	238 (90,2%)
Петлевые диуретики/ Loop diuretics	64 (100,0%)	68 (100,0%)	264 (100,0%)
Антагонисты МКР/ MCR antagonists	54 (84,4%)	66 (97,1%)*	202 (76,5%)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики/ Thiazide and thiazide-like diuretics	49 (29,7%)*	28 (41,2%)*	42 (15,9%)

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 — антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, МКР — минералокортикоидные рецепторы;

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с нормонатриемией; # — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с догоспитальной гипонатриемией

Note: ACE — angiotensin converting enzyme, ARA-2 — angiotensin-2 receptor antagonists, MCR — mineralocorticoid receptors; * — differences are significant ($p < 0.05$) compared to patients with normonatremia; # — differences are significant ($p < 0.05$) compared to patients with prehospital hyponatremia

Таблица 4. Типы и среднесуточные дозы диуретиков в период активной диуретической терапии
Table 4. Types and daily average doses of diuretics in the period of active diuretic therapy

Группа препаратов/ Group of drugs	Догоспитальная гипонатриемия/ Prehospital hyponatremia (n=64)	Госпитальная гипонатриемия / Hospital hyponatremia (n=68)	Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)
Петлевые диуретики/ Loop diuretics:			
фуросемид, число больных/ furosemide, number of patients (%)	52 (81,3%)	46 (67,7%)	194 (73,5%)
торасемид, число больных/ torasemide, number of patients (%)	12 (18,8%)	22 (32,4%)	70 (26,5%)
среднесуточная доза (в пересчете на фуросемид), мг/ average daily dose (in terms of furosemide), mg, (Me (Q4; Q3))	80 (60; 120)	80 (80; 120)	80 (60; 120)
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид)/ Thiazide diuretics (hydrochlorothiazide):			
число больных/ number of patients (%)	41 (17,2%)	27 (39,7%)*	29 (11,0%)
среднесуточная доза, мг/ average daily dose, mg, (Me (Q4; Q3))	25 (12,5; 25)*	25 (12,5; 25)*	12,5 (12,5; 25)
Тиазидоподобные диуретики (индапамид)/ Thiazide-like diuretics (indapamide):			
число больных/ number of patients (%)	8 (12,5%)	41 (16,2%)*	43 (4,9%)
среднесуточная доза, мг/ average daily dose, mg (Me (Q4; Q3))	1,25 (1,25; 1,5)*	1,25 (1,25; 1,5)*	0,625 (0,625; 1,25)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов/ Mineralocorticoid receptor antagonists:			
спиронолактон, число больных/ spironolactone, number of patients (%)	51 (79,7%)	62 (93,9%)*#	188 (71,2%)
спиронолактон, среднесуточная доза, мг/ spironolactone, average daily dose, mg (Me (Q4; Q3))	100 (75; 100)*	150 (100; 150)*#	75 (50; 100)
эплеренон, число больных/ eplerenone, number of patients (%)	3 (4,7%)	4 (5,9%)	14 (5,3%)
эплеренон, среднесуточная доза, мг / eplerenone, average daily dose, mg (Me (Q4; Q3))	25 (25; 25)	25 (25; 25)	25 (25; 25)

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с нормонатриемией; # — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с догоспитальной гипонатриемией

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$) compared to patients with normonatremia; # — differences are significant ($p < 0.05$) compared to patients with prehospital hyponatremia

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 5). У пациентов с гипонатриемией чаще развивались неблаго-

приятные исходы, а сроки их пребывания в стационаре были выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови.

Были проанализированы причины перевода в отделение интенсивной терапии, при этом при наличии нескольких показаний для перевода в качестве причины при анализе выбиралась ведущая (таблица 6).

Таблица 5. Частота развития первичной конечной точки и сроки госпитализации
Table 5. Primary endpoint and duration of hospitalization

Группы пациентов/ Group of patients	Параметр/Parameter			
	Комбинированная первичная конечная точка, число больных/ The combined primary endpoint, number of patients (%)	Госпитальная смертность, число больных/ Hospital mortality, number of patients (%)	Перевод в отделение интенсивной терапии, число больных/ Transfer to intensive care unit, number of patients (%)	Средние сроки госпитализации, дни/ Duration of hospitalization, days, m±σ
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (n=132)	38 (28,8%)*	46 (12,1%)*	22 (16,7%)*	49,6±3,8*
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	20 (31,3%)*	9 (14,1%)*	11 (17,2%)*	48,2±3,7*
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	12 (25%)*	3 (6,3%)	6 (12,5%)	47,9±2,9
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	8 (50%)*	6 (37,5%)*	5 (31,3%)*	49,8±4,0*
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	48 (26,5%)*	7 (10,3%)	41 (16,2%)*	49,2±3,5*
Нормонатриемия/ Normonatremia (n=264)	27 (10,2%)	14 (5,3%)	13 (4,9)	46,2±3,2

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с больными с нормонатриемией
Note: * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 6. Причины перевода пациентов в отделение интенсивной терапии, число больных (%)
Table 6. Reasons for the transfer of patients to the intensive care unit, number of patients (%)

Группы пациентов/ Group of patients	Причина/Reasons				
	Гипотензия/ гипоперфузия органов/ Hypotension / hypoperfusion of organs	Отек легких/ Pulmonary edema	Рефрактерность к диуретикам/ Refractory to diuretics	Нарушения ритма/ Arrhythmias	Другие причины/ Other reasons
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (n=132)	7 (5,3%)*	5 (3,8%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	3 (4,7%)	3 (4,7%)	4 (6,3%)*	-	1 (1,6%)
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	2 (4,2%)	-	1 (2,1%)
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)*	-	-
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (n=68)	4 (1,5%)	3 (4,4%)	4 (5,9%)	1 (1,5%)	2 (2,9%)
Нормонатриемия/ Normonatremia (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
Note: * — differences are significant (p<0.05) compared to patients with normonatremia

Таблица 7. Структура госпитальной летальности, число больных (%)
Table 7. Structure of hospital mortality, number of patients (%)

Группы пациентов/ Group of patients	Причины смерти/ Reasons of death								
	Сердечно-сосудистая смерть/ Cardiovascular death	Сердечная недостаточность/ Heart failure	Тромбозы и тромбоемболии/ Thrombosis and thromboembolism	Инфаркт миокарда/ Myocardial infarction	Инсульт/ Stroke	Другие сердечно- сосудистые причины/ Other cardiovascular causes	Не сердечно- сосудистая смерть/ Not cardio-vascular death	Пневмония/ Pneumonia	Другие причины/ Other reasons
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (n=132)	12 (9,1%)*	8 (6,1%)*	3 (2,3%)	1 (0,8%)	-		4 (3,0%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Догоспитальная гипо- натриемия без учета типа/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	7 (10,9%)*	5 (7,8%)*	1 (1,6%)	-	1 (1,6%)		2 (3,1%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Догоспитальная непрогрес- сирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	3 (6,3%)	2 (4,2%)			1 (2,1%)				
Догоспитальная прогрес- сирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	5 (31,3%)*	5 (31,3%)*#	-	-	-		1 (6,3%)	1 (6,3%)	
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (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/ Normonatremia (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

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$) compared to patients with normonatremia, # — differences are significant ($p < 0.05$) compared to patients with hospital hyponatremia

Таблица 8. Взаимосвязь различных типов гипонатриемии с риском развития неблагоприятных исходов
Table 8. Relation of different types of hyponatremia with the outcomes

Группы пациентов/ Group of patients	Конечные точки/ Endpoints					
	Комбинированная первичная конечная точка/ Combined primary endpoint		Госпитальная смертность/ Hospital mortality		Перевод в отделение интенсивной терапии/ Transfer to the intensive care unit	
	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI
Гипонатриемия без учета типа/ Hyponatremia, all types (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/ Prehospital hyponatremia, all types (n=64)	3,9*	2,1-8,2	2,6*	1,1-6,1	3,6*	1,3-8,1
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital non-progressive hyponatremia (n=48)	2,6*	1,2-6,1	1,1	0,3-3,9	1,8	0,9-8,2
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия/ Prehospital progressive hyponatremia (n=16)	6,8*	2,8-23,1	8,7*	5,4-31,2	6,3*	2,3-25,0
Госпитальная гипонатриемия/ Hospital hyponatremia (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, * — $p < 0,05$

Note: OR — odds ratio, CI — confidence interval, * — $p < 0,05$

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.

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 34,3% (таблица 7).

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 8). 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.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают литературные сведения о том, что гипонатриемия является частым нарушением водно-электролитного баланса у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Согласно полученных нами данных, в целом её частота достигала 33,3%, при этом у 48,5% больных она возникала на догоспитальном этапе, а у 51,5% — во время лечения в отделении. Госпитальная гипонатриемия развивалась в среднем к концу первой недели пребывания в стационаре. Интересно, что к моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходила лишь у 7,8%

больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдалось прогрессирование гипонатриемии. В преобладающем большинстве случаев у пациентов с декомпенсацией ХСН развивалась гипонатриемия легкой степени, в то время как частота умеренной и тяжелой гипонатриемии была невысокой (84,8% и 4,6% соответственно).

Полагают, что снижение уровня натрия крови при ХСН является вариантом гиперволемической гипернатриемии и вызвано преимущественно нарушением выделения воды организмом [22, 23]. 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 [24]. 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.

Нельзя исключить, что определенный вклад в развитие госпитальной гипонатриемии вносит и активная диуретическая терапия. 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 [22]. 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 [21].

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, так как ассоциируется с ухудшением госпитального прогноза заболевания и удлинением сроков госпитализации.

Заключение

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% больных она развивается на догоспитальном этапе, а у 51,5% во время лечения в отделении. К моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходит лишь у 7,8% больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдается прогрессирование гипонатриемии.

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.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов /The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References

1. Deitelzweig S.B., McCormick L. Hyponatremia in hospitalized patients: the potential role of tolvaptan. *Hosp Pract* (1995). 2011; 39(3): 87-98.
2. Braun M.M., Barstow C.H., Bragg F. et al. Diagnosis and Management of Sodium Disorders: Hyponatremia and Hypernatremia *Am Fam Physician*. 2015; 91(5): 299-307.
3. Holland-Bill L. Hyponatraemia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173(1): 71-81.
4. Callahan M.A., Do H.T., Caplan D.W. et al. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med*. 2009; 121(2): 186-91.
5. Zilberberg M.D., Exuzides A., Spalding J. et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of hyponatremia in a cohort of hospitalized patients. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 1601-8.
6. Waikar S.S., Mount D.B., Curhan G.C. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *American Journal of Medicine*. 2009; 122:857-865.
7. Sturdik I., Adamcova M., Kollerova J. et al. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *European Journal of Internal Medicine*. 2014; 25: 379-382.
8. Frenkel W.N., van den Born B.J., van Munster B.C. et al. The association between serum sodium levels at time of admission and mortality and morbidity in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010; 5: 2227-2228.
9. Щекочихин Д.Ю. Прогностическое значение догоспитальной и внутригоспитальной гипонатриемии при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):640
Schekochihin D.Y. Prognostic value of prehospital and intrahospital hyponatremia in decompensation of chronic heart failure. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; 10(6): 640. [In Russian].
10. Oren R.M. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 2:95(9A): 2B-7B.
11. Filippatos G., Rossi J., Lloyd-Jones D.M. et al. 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. *J Card Fail*. 2007; 13: 360-364.
12. Gheorghide M., Rossi J.S., Cotts W. et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167(18): 1998-2005.
13. Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D. et al. 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. *Circulation*. 2005; 111(19): 2454-2460.
14. Spasovski G., Vanholder R., Allolio B. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 40 (6): 924.

15. Hillier T.A., Abbott R.D., Barrett E.J. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999; 106 (4): 399-403.
16. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. 2015; 458 с.
Kishkun A.A. Clinical laboratory diagnostics: a training manual. 2015; 458 с. [In Russian].
17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker D.S. et al. 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). *EHJ.* 2016; 37 (27): 2129-2200.
18. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K. и др. ESH / ESC Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 1 (105): 7-94
Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC guidelines for treatment of arterial hypertension. *Russian journal of cardiology.* 2014; 1 (105): 7-94. [In Russian].
19. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. и др. Рекомендации ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 7 (111): 7-79
Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC guidelines for treatment of stable coronary artery disease. *Russian journal of cardiology.* 2014; 7 (111): 7-79. [In Russian].
20. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013; 14 (7).
Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P. National recommendations of OSSH, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Journal of Heart Failure.* 2013; 14 (7). [In Russian].
21. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker и др. ESC рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 1 (141): 7-81.
P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian journal of cardiology.* 2017; 1 (141): 7-81. [In Russian].
22. J.G. Verbalis, S.R. Goldsmith, A. Greenberg et al. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *The American Journal of Medicine.* 2007; 120 (11A), S15-S7.
23. Verbrugge F.H., Steels P., Grieten L. et al. Hyponatremia in Acute Decompensated Heart Failure Depletion Versus Dilution. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;
24. Adrogué H.J. Hyponatremia in Heart Failure. *Cardiovasc J.* 2017; 13 (1): 40.

A

Статья получена/Article received 08.08.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
28.08.2018 г.

Уважаемые коллеги!

Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ) в настоящее время инициировала широкомасштабный проект по повышению осведомленности среди врачей смежных специальностей и пациентов о проблеме иммунодефицитов (ПИД) у взрослых.

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это группа врожденных заболеваний иммунной системы, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев. Следствием являются частые тяжелые инфекции, аутоиммунные осложнения, опухоли и многие другие симптомы, обусловленные иммунной дисрегуляцией. До недавнего времени эта проблема замыкалась в сфере интересов педиатров, так как пациенты не доживали до 18 лет. В настоящее время мы имеем информацию о 472 Российских пациентах с ПИД старше 18 лет, и число больных неуклонно возрастает. За прошедшие 10 лет количество наблюдаемых нами больных увеличилось более, чем в 10 раз. Своевременно поставленный диагноз и адекватная терапия позволяют пациентам с ПИД иметь продолжительность жизни, характерную для общей популяции, участвовать во всех сферах социальной активности, в том числе иметь здоровое потомство. На сегодняшний день это первое поколение взрослых больных ПИД, при этом в 45% случаях иммунодефицитное дебютировало в возрасте старше 18 лет.

Учитывая многообразие клинических проявлений ПИД, было выделено 12 настораживающих признаков ПИД у

взрослых, которые позволят облегчить диагностический поиск. При наличии у пациента двух и более настораживающих признаков рекомендуется обследование у иммунолога для исключения ПИД:

- 2 и более отита в год
- 2 и более тяжелых обострения синусита в год
- 2 и более пневмонии в год или 1 пневмония в год, больше 2х лет подряд
- необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса
- повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- рецидивирующее грибковое поражение слизистой оболочки рта и кожи
- стойкий диарейный синдром с потерей массы тела
- 2 и более эпизода тяжелой генерализованной инфекции, включая септицемию
- атипичное течение гематологических и аутоиммунных заболеваний
- рецидивирующие системные инфекции, вызванные микобактериями
- рецидивирующие оппортунистические инфекции
- Наличие ПИД у членов семьи.

Только своевременно диагноз и адекватная терапия позволяют избежать необратимых изменений в органах, и сохранить интеллектуально сохраненный, работоспособный слой населения.