РАЗВИТИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА У ПОСТРАДАВШЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Н. В. Никифорова^{1,2}, И. К. Раткин^{1,2}, Ю. А. Чурляев²,
Р. С. Турыгин³, С. В. Архипова³, Г. Н. Аверчинкова³

¹ ГОУ ДПО Новокузнецкий Государственный институт усовершенствования МЗ и СР,

² НИИ общей реаниматологии РАМН (Филиал), Новокузнецк

³ МЛПУ Городская клиническая больница № 29, Новокузнецк

Development of Central Diabetes Insipidus in a Female Victim with Severe Brain Injury

N. V. Nikiforova^{1,2}, I. K. Ratkin^{1,2}, Yu. A. Churlyayev²,
R. S. Turygin³, S. V. Arkhipova³, G. N. Averchinkova³

¹ Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Health and Social Development;

² Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

³ City Hospital Twenty-Nine, Novokuznetsk

Описание клинического наблюдения. У беременной женщины с тяжелой черепно-мозговой травмой развился церебральный синдром солевого истощения в сочетании с несахарным мочеизнурением. Разрушение антидиуретического гормона плацентарными ферментами, нарушение функции щитовидной железы, надпочечников и почек были исключены. С 3-х суток развилась полиурия, когда при диурезе менее 8,5 л отмечалась гипонатриемия ($\text{Na}^+ < 130$ ммоль/л) с содержанием Na^+ в моче > 40 ммоль/л. Введение 3% раствора хлорида натрия значительно усиливало полиурию. На суточной дозе минирина 0,4 мг диурез достигал 32,4 л, что превосходит цифры, описанные для полного отсутствия антидиуретического гормона. Назначение минирина в средней терапевтической дозе (0,6 мг в сутки) давало снижение, но не нормализацию диуреза. При имеющийся полиурии не было выраженной гипернатриемии и гипокalemии. Заподозрено, что у пациентки черепно-мозговая травма вызвала и нарушение синтеза антидиуретического гормона, и увеличение выработки убаина. Такое сочетание привело к одновременному развитию центрального несахарного диабета и церебрального синдрома солевого истощения. На основании этого доза минирина увеличена до 1,2 мг в сутки, назначен гипотиазид по 50 мг $\times$ 2 раза. После снижения диуреза до 4,7 л и появления гипонатриемии ($\text{Na}^+ = 112,2$ ммоль/л) начато введение гидрокортизона по 50 мг в/м $\times$ 2 раза. На фоне проводимой терапии удалось добиться нормализации диуреза до 1,8 л и скорректировать содержание электролитов крови. **Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, несахарный диабет, церебральный синдром солевого истощения.

Case report. A pregnant woman with severe brain injury developed cerebral salt-wasting syndrome concurrent with diabetes insipidus. Placental enzymatic destruction of antidiuretic hormone and thyroid, adrenal, and renal dysfunction were excluded. Polyuria developed on day 3 when diuresis was less than 8.5 liters, there was hyponatremia ($\text{Na}^+ < 130$ mmol/l) with a urinary Na^+ content of > 40 mmol/l. The administration of 3% sodium chloride solution considerably enhanced polyuria. When minirin was given in a daily dose of 0.4 mg, diuresis reached 32.4 liters, which exceeds the levels described for the complete absence of antidiuretic hormone. The use of minirin in the mean therapeutic dose (0.6 mg daily) reduced, but failed to normalize diuresis. Evident hypernatremia and hypokalemia were absent in the existing polyuria. Brain injury in the female patient was suspected to cause and impair the synthesis of antidiuretic hormone and to increase the elaboration of ouabaine. This concomitance led to the concurrent development of central diabetes insipidus and cerebral salt-wasting syndrome. On this basis, the dose of minirin was increased up to 1.2 mg daily; hypotiazid 50 mg twice daily was prescribed. Hydrocortisone 50 mg twice daily was intramuscularly injected after diuresis reduced to 4.7 liters and hyponatremia ($\text{Na}^+ = 112.2$ mmol/l). The performed therapy could normalize diuresis up to 1.8 liters and correct the blood levels of electrolytes. **Key words:** brain injury, diabetes insipidus, cerebral salt-wasting syndrome.

Головной мозг является центральным звеном в регуляции водно-электролитного обмена. Этим обусловлено, что с одной стороны тяжелая черепно-мозговая

травма (ТЧМТ) способна вызвать различные нарушения баланса воды и электролитов, с другой — указанные изменения могут усугубить течение посттравматического периода и сами являться факторами вторичного нейронального повреждения [2].

Известен, так называемый, церебральный синдром солевого истощения, который может развиваться при травматическом повреждении головного мозга.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Никифорова Наталья Владимировна
E-mail: Nikiforova.NV@mail.ru

Данный синдром впервые был описан еще в 50-х годах прошлого столетия, однако до сих пор обсуждаются причины его возникновения и способы лечения [2, 5]. Вероятнее всего, CSWS является следствием избытка убаина, низкомолекулярного соединения, образующегося в гипоталамусе. Убаин действует аналогично предсердному натрийуретическому фактору, эффект которого обусловлен непосредственным влиянием на различные структуры почек, что вызывает быстрый и сильный диурез и натрийурез. Этот феномен связывают с релаксирующим действием на сосуды почек, с увеличением медуллярного кровотока и плазмотока, а также с непосредственным влиянием на почечные каналы, что способствует снижению интенсивности реабсорбции натрия и воды в соответствующих отделах нефрона [3]. Чаще всего CSWS развивается на 2–10-й день после ТЧМТ. В классическом варианте для него характерны — гипонатриемия, полиурия, гиповолемия, высокий удельный вес мочи, концентрация Na^+ мочи >40 ммоль/л. Обычно, при условии коррекции водно-электролитного баланса, CSWS проходит самостоятельно через 2–3 недели, но может продолжаться до нескольких месяцев. Имеются данные о положительном эффекте при назначении минералокортикоидов у пациентов с CSWS [4].

Под несхарным мочеизнурением (несхарным диабетом) объединяют несколько заболеваний с разной этиологией, для которых характерна гипотоническая полиурия — выделение большого количества разведенной мочи. Гипотоническая полиурия у пострадавших с ТЧМТ чаще всего обусловлена центральным несхарным диабетом, когда имеется недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ) [1, 2]. Основное количество АДГ синтезируется в клеточных телах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Далее гормон по аксонам мигрирует к терминальным расширениям в задней доле гипофиза, откуда путем экзоцитоза выделяется в системный кровоток [1]. Под действием АДГ происходит встраивание водных каналов в апикальную мембрану и эпителий собирательных трубочек становится проницаемым для воды, что обеспечивает ее пассивную реабсорбцию в гипертоническое мозговое вещество почек. В типичных случаях диагноз несхарного диабета не представляет трудности и основывается на выявлении полиурии, гиперосмолярности, гипернатриемии ($\text{Na}^+ > 155$ ммоль/л), низком удельном весе мочи. Объем мочи колеблется от нескольких литров в сутки при частичном центральном несхарном диабете (с частичным дефицитом АДГ) до 24 литров при полном центральном несхарном диабете (с отсутствием АДГ) [1].

Диагностика и проведение необходимой терапии не представляет серьезной проблемы для реаниматолога, если течение ТЧМТ осложняется развитием одного из перечисленных синдромов с типичными клиническими и лабораторными признаками. Гораздо сложнее правильно распознать имеющиеся нарушения и выбрать

тактику лечения, когда имеется сочетание CSWS и несхарного мочеизнурения.

Цель работы — описание клинического наблюдения, когда у пострадавшей с ТЧМТ развился церебральный синдром солевого истощения (CSWS) в сочетании с несхарным мочеизнурением. Необходимо подчеркнуть, что при обследовании у пациентки были исключены нарушения функции щитовидной железы, надпочечников и почек. Гипергликемии и нарушений кислотно-основного состояния не отмечалось. Кроме того, наряду с ТЧМТ у женщины была беременность при сроке 20–21 неделя.

Пострадавшая К., 30-и лет, доставлена в нейрохирургическое отделение № 2 городской клинической больницы № 29 г. Новокузнецка 22.10.2008 г. ТЧМТ получена в результате дорожно-транспортного происшествия, сбита легковым автомобилем за 40 минут до поступления. В противошоковой палате осмотрена нейрохирургом, анестезиологом, травматологом, хирургом, акушер-гинекологом. Незамедлительно начата интенсивная терапия, включавшая перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), проведение инфузионной терапии, направленной на поддержание системной гемодинамики для обеспечения адекватной перфузии головного мозга. При первичном осмотре выявлено: общее состояние крайне тяжелое, дыхание спонтанное через трахеотомическую трубку (интубирована бригадой скорой помощи), ЧСС — 78 ударов в 1 мин, АД=110/80 мм рт. ст. Живот увеличен за счет беременной матки. Локальный статус: ушибленная рана лобной области справа около 4,0 см. Ушибы мягких тканей головы, лица, параорбитальные гематомы с двух сторон. Неврологический статус: степень утраты сознания — кома I, на боль целенаправленная реакция (по шкале ком Глазго — 7 баллов). Зрачки D=S, средней величины, фотореакция сохранена, вялая. Лицо асимметричное за счёт ушибов мягких тканей. Мышечная гипотония, гипорефлексия. Параличей, парезов не выявлено. Патологических знаков нет.

После проведения комплекса диагностических мероприятий, включавших ЭХО-энцефалоскопию, компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковую фотометрию и исследование органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки, пострадавшая госпитализирована в отделение реанимации с диагнозом: тяжелая открытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга тяжелой степени с формированием очага ушиба в лобной доле справа. Субарахноидальное кровоизлияние. Оскольчатый перелом чешуи лобной кости с переходом линии перелома на переднюю черепную ямку, перелом крыльев клиновидной кости справа с переходом линии перелома в средней черепной ямке, перелом теменной кости справа. Перелом чешуи височной кости слева с переходом на СЧЯ слева, перелом обеих верхнечелюстных пазух, гемосинус, эмфизема правой орбиты. Дислокация головного мозга в стадии грубой клинической декомпенсации. Ушибленная рана лобной области справа. Ушибы мягких тканей головы, лица. Беременность 20–21 неделя.

В отделении реанимации продолжена ИВЛ в режиме PCV аппаратом Chirolog SV α^+ , антибактериальная терапия (максипим 2 гр $\times$ 3 раза в/в), антикоагулянты (фраксипарин 0,3 $\times$ 2 раза п/к), актовегин 2 г в/в капельно, противоязвенная терапия (квamatель 20 мг $\times$ 2 раза в/в), обезболивание ненаркотическими анальгетиками. Инфузионная терапия в первые сутки составила 2,8 л, диурез — 2,9 л. Ионограмма крови: Na $^+$ — 138,0 ммоль/л; K $^+$ — 3,54 ммоль/л. Приведенные данные свидетельствуют, что выраженных водно-электролитных нарушений в первые сутки после травмы не наблюдалось. Нормальная величина Na $^+$ крови позволила исключить особое состояние перестройки осморегуляции — «Reset osmostat», которое может наблюдаться при физиологической беременности, когда осмолярность крови снижается, примерно, на 10 мосмоль/л.

С 3-х суток отмечается увеличение диуреза, составившего 11,2 л. При этом АД=120/80—130/80 мм рт. ст., ЧСС — 98—80 ударов в 1 мин. Содержание Na $^+$ в крови — 140,1 ммоль/л; K $^+$ — 3,84 ммоль/л. Полиурия была расценена как развитие центрального посттравматического несахарного диабета в результате дефицита АДГ. С целью лечения, кроме коррекции водных и электролитных потерь, был назначен синтетический заменитель АДГ — минирин (десмопрессин) по 0,2 мг $\times$ 2 раза через назогастральный зонд (поставлен для энтерального питания сбалансированной смесью «Нутризон»). Общий объем гидратации за сутки составил 12,5 л. На указанной дозе минирина диурез оставался высоким и к 6-м суткам достиг 15,1 л. При этом величина Na $^+$ крови колебалась в пределах 142,2—138,3 ммоль/л. Пациентке было достаточно введения суточной потребности K $^+$, чтобы его концентрация оставалась на уровне нормы — 3,72—3,87 ммоль/л, т. е., несмотря на полиурию, выраженной гипокалемии не наблюдалось. Удельный вес мочи составлял 1018. Больной продолжена коррекция водно-электролитного баланса, доза минирина увеличена до 0,2 мг $\times$ 3 раза. Степень утраты сознания, в указанный промежуток времени, достоверно оценить не представлялось возможным, так как в связи с развитием выраженной нейрогенной гипервентиляции, для адаптации с респиратором, пациентка получала седативные препараты (сибазон) и наркотические анальгетики (морфин). На 6-е сутки в условиях общей анестезии выполнена трахеостомия. В этот же день осмотрена окулистом — на глазном дне выраженные циркуляторные нарушения на фоне затруднения венозного оттока; выполнена рентгенография органов грудной клетки — каких-либо изменений не выявлено; сделано УЗИ матки — диагностирована антенатальная гибель плода. На 7-е сутки произошел самопроизвольный выкидыш.

Увеличение дозы минирина дало непродолжительный положительный эффект. Диурез за время с 28.10 по 30.10 (7—9-е сутки) составлял 8,9—8,35 л. Было высказано предположение, что к полиурии, кроме травмы головного мозга, мог привести так называемый несахарный диабет у беременных. Это преходящее состояние, обусловленное разрушением АДГ крови плацентарными

ферментами [1]. Полиурия возникает обычно во второй половине беременности, а после родов проходит без лечения. Однако дальнейшее течение патологического процесса полностью опровергло данную точку зрения. При снижении диуреза появились признаки гипонатриемии — Na $^+$ снизился до 128,9 ммоль/л при нормальных показателях K $^+$ — 5,45 ммоль/л. Принимая во внимание, что при ТЧМТ низкое значение осмолярности крови крайне нежелательно, было решено кроме физиологического раствора использовать 3% раствор хлорида натрия (дополнительно введено 102 ммоль Na $^+$). В результате величину Na $^+$ действительно удалось нормализовать до 142,0 ммоль/л, но одновременно усилилась полиурия, которая на 10-е сутки достигла уже 20,2 л. При таком диурезе удельный вес утренней порции мочи составлял 1008. В дальнейшем, независимо от показателей Na $^+$ крови, введение гипертонических растворов не проводили. Было продолжено комплексное лечение ТЧМТ с введением минирина в прежней дозировке. С 13-х суток у пациентки степень утраты сознания регрессировала до сопора (ШКГ 10 баллов), исчезла нейрогенная гипервентиляция, что позволило постепенно перевести в режим Pressure Support Ventilation с РЕЕР 5 см вод. ст. На фоне положительной неврологической симптоматики отмечено и снижение диуреза с 11,1 л (01.11.) до 5,2 л (03.11.). Однако с 15-х суток без каких-либо видимых причин вновь нарастает полиурия до 9,8 л. При таком диурезе Na $^+$ крови — 145 ммоль/л; K $^+$ крови — 4,75 ммоль/л; уд. вес мочи — 1012; Na $^+$ мочи — 42 ммоль/л. Перечисленные клинические и лабораторные данные позволили заподозрить CSWS. Поскольку мы не располагали возможностью определить содержание АДГ крови, и, исходя из того, что ранее при снижении диуреза отмечалась гипонатриемия, что является противопоказанием к назначению минирина, была предпринята попытка уменьшить его дозу до 0,2 мг $\times$ 2 раза. Ответом на снижение количества вводимого структурного аналога АДГ, явилось увеличение объема мочи до огромной величины — на 18-е сутки диурез составил 32,4 литра. Было обращено внимание, что только при такой полиурии возникла незначительная гипернатриемия (Na $^+$ — 158,0 ммоль/л), гипокалемия (K $^+$ — 3,1 ммоль/л), снижение удельного веса мочи до 1006.

Анализ полученных лабораторных данных и течения несахарного мочеизнурения в описываемом случае позволил выделить следующие особенности.

Во-первых, в результате ТЧМТ развилась полиурия, при которой на дозе минирина 0,4 мг в сутки величина диуреза превосходит цифры, характерные для пациентов с полным центральным несахарным диабетом (с отсутствием АДГ). Во-вторых, при имеющейся полиурии нет выраженной, труднокорректируемой гипернатриемии и гипокалемии. В-третьих, при диурезе менее 8,5 л отмечается гипонатриемия (Na $^+$ < 130 ммоль/л) с нормальным удельным весом мочи и содержанием в ней Na $^+$ > 40 ммоль/л. В-четвертых, попытка введения 3% раствора хлорида натрия вызывает значительное усиление полиурии. В-пятых, назначение минирина в средней терапевтической дозе (0,6 мг в сутки) дает снижение, но не нор-

мализацию диуреза. Перечисленные факты позволили сделать заключение, что, вероятнее всего, у пациентки ТЧМТ вызвала и нарушение синтеза АДГ, и увеличение выработки убаина. Такое сочетание привело к одновременному развитию центрального несахарного диабета и CSWS. На основании этого с 19-х суток доза минирина увеличена до 0,4 мг 3 раза, продолжена коррекция водно-электролитных нарушений, когда объем гидратации определялся степенью полиурии. Такой подход позволил добиться определенного эффекта — диурез стал снижаться, количество мочи колебалось в пределах 9,2–10,3 л; содержание Na^+ крови — 131,9–136,0 ммоль/л; K^+ крови — 3,69–4,77 ммоль/л; удельный вес мочи — 1017–1019. У пациентки отмечалась положительная динамика и в неврологическом статусе. С 29-х суток восстановилось сознание до умеренного оглушения (ШКГ 14 баллов), больная переведена на спонтанное дыхание через трахеостомическую канюлю. Однако дальнейшего уменьшения степени полиурии, несмотря на проводимую терапию и регресс общемозговой симптоматики, не отмечалось. С учетом того, что при несахарном диабете, как нефрогенном, так и центральном, одним из методов лечения является назначение тиазидных диуретиков [5] с 32-х суток назначен гипотиазид по 50 мг $\times$ 2 раза. Включение гипотиазида в проводимую терапию полиурии привело к снижению диуреза, который уже с 34-х суток колебался в пределах 3,85–4,7 л. Как только увеличилось количество осмотически свободной воды задерживаемой почками, т. е. уменьшились проявления несахарного диабета, так сразу же появилась гипонатриемия. Величина Na^+ на 35-е сутки составила 121,4 ммоль/л; а 36-е — 112,2 ммоль/л. Таким образом, назначение высоких доз минирина

и гипотиазида позволили справиться с нарушениями, вызванными несахарным диабетом, и на 1-е место вышла клиника CSWS. Опираясь на литературные данные об эффекте, получаемом при введении минералокортикоидов у больных с указанным синдромом [2], с 37-х суток назначен гидрокортизон по 50 мг в/м $\times$ 2 раза. В течение последующих 4-х дней диурез снизился до 2,5 л, а к 43-м суткам уже составлял 1,8 л. Нормализовалось содержание электролитов крови: Na^+ — 140,3 ммоль/л; K^+ — 3,56 ммоль/л. Постепенно отменены минирин и гипотиазид, уменьшена доза гидрокортизона. На 44-е сутки у больной удалена трахеостомическая канюля, пациентка смогла ходить с помощью медперсонала. На 47-е сутки отменен гидрокортизон, через 2 дня переведена в отделение нейрохирургии. В дальнейшем каких-либо водно-электролитных нарушений не отмечалось. На 58-е сутки пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Данный пример демонстрирует, что полиурия у пациентов с ТЧМТ может быть обусловлена сочетанием нескольких патологических факторов. В этом случае нет водно-электролитных нарушений, характерных для каждого конкретного синдрома. Только тщательный анализ клинических и лабораторных данных, а также интерпретация результатов, получаемых при применении медикаментозных средств с известным механизмом действия, позволяют правильно установить причину мочеизнурения и добиться благоприятного эффекта от проводимой терапии.

Литература

1. Вакс В. В., Дзеранова Л. К. Несахарный диабет. В кн.: Марова Е. И. (ред.). Нейроэндокринология. Ярославль: ДИА-пресс; 1999. 402–423.
2. Коновалов А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: т. 1 М.: Антидор; 1998.
3. McGirt M. J., Blessing R., Nimjee S. M. et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004; 54 (6): 1369–1373.
4. Rabinstein A. A., Wijdicks E. F. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist*. 2003; 9 (6): 290–300.
5. Singh S., Bohn D., Carlotti A. P. et al. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (11): 2575–2579.

Поступила 10.06.09

AAGBI Regional Core Topics Programme 2009

November, 4, Nottingham, UK
www.aagbi.org/events/act.htm
info@aagbi.org

AAGBI Regional Core Topics Programme 2009

November, 25, Nottingham, UK
www.aagbi.org/events/act.htm
info@aagbi.org