

Клинические маски синдрома Пархона: случай из практики

Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Синдром Пархона (синонимы: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, синдром неадекватной секреции вазопрессина, несахарный антидиабет) — это редкое заболевание, характеризующееся избыточной секрецией антидиуретического гормона (АДГ) из задней доли гипофиза или другого источника, в результате чего развивается гипонатриемия и водная интоксикация. Гипонатриемия разведения при синдроме Пархона, имеет, как правило, неспецифичную симптоматику, как то головная боль, тошнота, рвота и спутанность сознания. Выраженное снижение уровня натрия крови может приводить к судорогам или даже коме.

В норме АДГ, воздействуя на вазопрессиновые рецепторы 2 типа (V2) клеток собирательных канальцев, контролирует реабсорбцию воды в почках, задерживая воду, но не электролиты. Таким образом, АДГ эффективно разводит кровь, снижая концентрацию таких электролитов, как натрий. Секреция АДГ находится под контролем осморорецепторов, и при разведении крови и снижении ее осмоляльности, осморорецепторы в гипоталамусе выключают секрецию АДГ. Таким образом, меньше воды реабсорбируется и увеличивается выделение мочи, снижается осмоляльность мочи и повышается (нормализуется) осмоляльность крови. При синдроме Пархона высвобождение АДГ не блокируется снижением осмоляльности крови, и он продолжает секретироваться. При этом когда человек пьет воду, она не выводится из организма и осмоляльность плазмы падает. Так как основным электролитом крови является натрий, состояние гипоосмоляльности в лабораторной диагностике определяется как гипонатриемия. При синдроме Пархона первично нарушается выделение избытка воды, но не электролитов. Именно поэтому основным лечением является ограничение жидкости (в частности, воды). Мочегонные препараты могут быть использованы для снижения реабсорбции воды, но необходимо применять их аккуратно — коррекция водно-электролитных нарушений не должна происходить слишком быстро.

Впервые синдром Пархона описан группой ученых под руководством доктора Фредерика Барттера (его именем назван другой синдром нарушения водно-электролитного баланса — гипокалиемический алкалоз с гиперкальциурией) в 1957 г. у двух пациентов с бронхогенной карциномой [1]. Наиболее часто синдром Пархона встречается у госпитализированных пациентов после травмы

Таблица 1

Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
натрий	134,4	ммоль/л	120–150
калий	4,6	ммоль/л	3,6–5,3
хлориды	112,8	ммоль/л	97–108
железо	19,2	мкмоль/л	6,6–26,0
кальций общий	2,39	ммоль/л	2,15–2,55
кальций иониз.	1,11	ммоль/л	1,03–1,29
глюкоза	5,7	ммоль/л	3,05–6,38
общий белок	74,1	г/л	60–87
мочевина	7,3	ммоль/л	1,7–8,3
креатинин	92	мкмоль/л	62–106
мочевая кислота	366,8	ммоль/л	202–420
осмоляльность	0,277	Осм/кг	0,280–0,300

Таблица 2

Дифференциально-диагностические признаки синдрома Пархона, по T.L. Goodfriend и соавт. [2]

- гипонатриемия и гипотоничность крови
- осмоляльность мочи выше осмоляльности крови
- повышенная экскреция натрия с мочой (более 40 ммоль/л)
- отсутствие дефицита объема циркулирующей жидкости (тахикардия, сухость слизистых, снижение тургора кожи)
- отсутствие органических заболеваний, предрасполагающих к образованию отеков
- нормальная функция почек и надпочечников

Таблица 3

Данные пробы с водной нагрузкой и критерии постановки диагноза синдрома Пархона, по J. Verbalis [3, 4]

Час	Объем выделенной мочи	Осмоляльность мочи	Натрий крови	Осмоляльность крови	АД, пульс	Наличие отеков	Вес	Общее самочувствие
0	—	0,992	142,0	0,260	124/88/63	неб. пастозность	101,8	N
в течение 15–20 мин больной выпивает объем жидкости (столовой воды, Аква Минерале и др.) из расчета 20 мл/кг веса, но не более 1,5 л								
1	70	0,695			123/75/64		103,25	N
2	500	0,085	141,0	0,262		усиление пастозности	102,75	сонливость, озноб
3	450	0,074			118/73/66	неб. отеки	102,25	сонливость, озноб
4	100	0,313				неб. отеки	102,10	N
5	100	0,346	134,4	0,248	116/75/62	неб. отеки	101,8	N

Примечание. Критерии постановки диагноза синдрома Пархона:

- отсутствует снижения осмоляльности мочи менее 0,100 Осм/кг на 2-м часу пробы;
- выделено менее 65% выпитой жидкости на 4-м часу пробы;
- выделено менее 80% выпитой жидкости на 5-м часу пробы;
- развитие гипонатриемии и снижение осмоляльности крови на 5-м часу пробы.

или оперативных вмешательств на головном мозге, а также с онкологическими и воспалительными заболеваниями легких и плевры. С этим же направительным диагнозом часто приходят пациенты на прием к эндокринологу. Клинический случай одного такого наблюдения мы представляем далее.

В Эндокринологический научный центр обратилась женщина 44 лет с направительным диагнозом синдрома Пархона. Предъявляемыми жалобами были отеки нижних конечностей, сонливость, слабость, быстрая утомляемость и снижение памяти. Отечный синдром, со слов больной, развился около года назад, сопровождался отеками икр, покалыванием и чувством жжения в стопах. Больная отмечала также, что наибольшая выраженность клинической симптоматики приходилась на середину менструального цикла. Обследование у специалистов исключило наличие кардиологических и нефрологических причин отечного синдрома, в связи с чем заподозрен синдром Пархона, и пациентка была направлена в ФГУ ЭНЦ для дальнейшего обследования.

В анамнезе — перенесенный два года назад тяжелый пиелонефрит, черепно-мозговые травмы в возрасте двух и шести лет, острое нарушение мозгового кровообращения 6 лет назад, холецистэктомия. Среди сопутствующих заболеваний — эндометриоз, аутоиммунный тиреоидит, кисты шейки матки, киста правой почки. Менструальный цикл регулярный, без особенностей. Беременностей — 3, родов — 2. Аллергический анамнез отягощен отеком Квинке, крапивницей на шерсть животных, пасленовые грибы.

Объективный статус: рост 158 см, вес 101,8 кг, ИМТ — 40,8 кг/м². Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Гиперпигментаций и стрий не выявлено. Телосложение нормостеническое. Подкожно-жировая клетчатка избыточно развита, распределена по андроидному типу. Отмечается небольшая пастозность голеней. Перкуссия и пальпация внутренних органов — без отклонений. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 10 ударов в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы не выслушиваются.

ЧСС — 65 ударов в минуту. Суточный диурез 400–800 мл. Стул не нарушен. Прием мочегонных и других препаратов отрицает. Два месяца назад отменила L-тироксин, который принимала в дозе 25 мкг по совету врача по поводу выявленных по УЗИ признаков аутоиммунного тиреоидита и для снижения массы тела.

Данные лабораторных методов исследования: общий анализ крови — без особенностей, в клиническом анализе мочи — относительная плотность — более 1,030 г/л, осмоляльность утренней порции мочи — 0,939 Осм/кг (0,6–1,2). Результаты биохимического анализа крови и осмоляльности крови приведены в табл. 1 и не противоречат критериям диагностики синдрома Пархона (табл. 2).

Проведена проба с водной нагрузкой, протокол которой представлен в табл. 3. Проба показала адекватное снижение осмоляльности мочи на 2-м часу ее проведения (ниже 0,100 Осм/кг) и адекватное выделение 65% и 80% объема жидкости в соответствующие временные точки, а именно на 4-м и 5-м часу пробы. На 5-м часу пробы в анализе крови не выявлено гипонатриемии, хотя имевшаяся на момент начала пробы гипоосмоляльность усугубилась. Эти данные позволяют исключить наличие синдрома Пархона, но не позволяют говорить об отсутствии нарушений водно-электролитного обмена у данной пациентки. Нагрузка жидкостью привела к повышению выраженности отечного синдрома, усилила гипоосмоляльность крови. Обращает внимание повышение осмоляльности мочи на 4-м и 5-м часах пробы, несмотря на низкий уровень осмоляльности крови, который много ниже порога секреции вазопрессина, а именно 0,280 Осм/кг [2].

В данной ситуации, когда исключены кардиологические, нефрологические, хирургические и эндокринологические причины отечного синдрома, приходится говорить о так называемом синдроме идиопатических отеков, синонимами которого являются циклические или периодические, или ортостатические отеки, а также синдром задержки жидкости в организме [5].

Таблица 4

Результаты гормонального анализа крови (фолликулярная фаза менструального цикла)

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
ПРЛ	232	мЕд/л	90–540
ТТГ	1,9	мЕд/л	0,25–3,5
св.Т4	14,5	пмоль/л	9,0–20,0
ЛГ	9,9	Ед/л	2,5–12,0
ФСГ	17,3	Ед/л	1,9–11,6
Э2	104	пмоль/л	97–592

Таблица 5

Данные орального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы

Показатель	0'	120'	Единицы измерения	Норма
ИРИ	15,0	70,9	мЕд/мл	2,3–26,4
глюкоза	3,9	6,0	ммоль/л	3,05–6,38

В генезе синдрома идиопатических отеков предполагается действие следующих факторов, роль которых в настоящее время до конца не определена:

- аггравация кардиоренального рефлекса и постуральные нарушения сосудистого тонуса;
- гиперпролактинемия;
- нарушение активности интратенального дофамина;
- метаболизм гормонов щитовидной железы;
- нарушение сосудистой проницаемости по типу микроангиопатии сахарного диабета или дисфункции прекапиллярного сфинктера (ангионевротический отек);
- нарушения питания (булимия, анорексия, эпизодические переедания, предпочтение углеводистой пищи);
- нарушения углеводного обмена, гиперинсулинемия, сахарный диабет [5].

У нашей больной выраженность отеков не зависела от положения тела в вертикальном или горизонтальном положении, что исключает первую причину из числа вышеперечисленных. Уровни пролактина и гормонов щитовидной железы также были в норме (табл. 4). Лабораторное подтверждение нарушений активности интратенального дофамина возможно путем определения его экскреции с мочой, при недоступности этого может быть назначена терапия *ex juvantibus* агонистом дофамина — бромокриптином, [5, 6, 7]. В нашем случае ни то ни другое не проводи-

лось. Выявление изменений сосудистой проницаемости входит в ряд экспериментальных методик и недоступно для рутинной диагностики, так как включает введение меченого альбумина, получение биопсийного материала кожи пациента и его электронную микроскопию.

Что же касается нарушений питания, то их наличие очевидно, так как у пациентки ожирение III степени и неоднократные попытки снизить вес с помощью различных диет.

Для выявления возможных нарушений углеводного обмена большой проведен оральный глюкозо-толерантный тест с 75 г глюкозы с определением уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 0-й и 120-й минутах. Результаты

представлены в табл. 5. Уровень глюкозы крови оставался в пределах допустимых значений. А стимулированный уровень инсулина оказался практически в 3 раза выше нормальных значений, что указывает на наличие инсулинорезистентности, что также подтвердили рассчитанные индексы инсулинорезистентности для тощаковых показателей: НОМА — 2,6 (<2,5), Саго — 0,26 (>0,33).

Больной рекомендовано соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и прием метформина в дозе 850 мг 2 раза в сутки, на фоне чего больная отметила исчезновение отеков в течение недели и снижение массы тела на 4 кг за месяц терапии.

Случай данной пациентки не является уникальным, можно сказать, он очень даже типичен. По нашим данным, в России имеет место гипердиагностика синдрома Пархона, диагноз которого нередко ставится без необходимого лабораторного подтверждения после исключения других возможных причин отеков. С другой стороны, имеет место также недооценка диагностических и терапевтических возможностей синдрома идиопатических отеков. Данным клиническим случаем мы хотели показать возможность патогенетически помочь такой пациентке, без использования симптоматической терапии мочегонными препаратами, которая, как показывает наша практика, в длительной перспективе малоэффективна и небезопасна.

Литература

1. Schwartz W, Bennet W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* Oct;23(4):529-42, 1957.
2. Goodfriend TL, Friedman AL, Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. *Endocrinology*, 5th Edition. Edited by DeGroot LJ and Jameson JL. Chapter 133, 2006.
3. J. Verbalis. Disorders of body water homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 17, Issue 4, Pages 471-503, 2001.
4. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:459-81, 2003.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Идиопатические отеки: современное состояние проблемы. *Ожирение и метаболизм* 1(14):43-52, 2008.
6. Эгарт Ф.М., Атаманова Т.М. Синдром идиопатических отеков у женщин. *Советская медицина* 6:31-35, 1983.
7. Старкова Н.Т., Эгарт Ф.М., Атаманова Т.М. Фармакотерапия синдрома идиопатических отеков. *Внутренние болезни* 21(6):78-81, 1982.