

БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Николаева А.В., Овчинникова Е.А.

ХРОНИЧЕСКАЯ ГИПОНАТРИЕМИЯ У ПОЖИЛЫХ: СВЯЗЬ С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Гипонатриемия чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста. Ряд исследований говорит о том, что даже легкая хроническая гипонатриемия представляет собой серьезную опасность, увеличивая риски развития гериатрических синдромов, таких как падения, низкая костная плотность, переломы, когнитивные нарушения, а также смерти от всех причин. Однако механизм развития подобных осложнений в настоящее время не до конца ясен. Остаются вопросы о необходимости и способах коррекции данного состояния, хотя есть ряд доказательств того, что коррекция гипонатриемии способствует улучшению когнитивных функций, постурального баланса, сводя к минимуму риск падений и переломов. Этим вопросам посвящен данный обзор литературы.

Ключевые слова: гипонатриемия; пожилой возраст; старческий возраст; когнитивные функции; падения; переломы; минеральная плотность костной ткани; остеопороз; обзор.

Для цитирования: Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Николаева А. В., Овчинникова Е. А. Хроническая гипонатриемия у пожилых: связь с гериатрическими синдромами (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (10): 597-601. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-597-601>

Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O., Nikolaeva A.V., Ovchinnikova E.A.

CHRONIC HYPONATREMIA IN THE ELDERLY: ASSOCIATION WITH GERIATRIC SYNDROMES (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

Hyponatremia is more common in the elderly. A number of studies suggest that even mild chronic hyponatremia is a serious danger, increasing the risks of developing geriatric syndromes, falls, low bone density, fractures, cognitive impairment, and death of all causes. Although the mechanism for the development of such complications is currently not completely clear. Questions remain about the need and methods for correcting this condition, although there is some evidence that the correction of hyponatremia improves cognitive functions, postural balance, minimizing the risk of falls and fractures. These issues are addressed in this review of the literature.

Key words: hyponatremia; advanced age; senile age; cognitive functions; falls; fractures; bone mineral density; osteoporosis; review.

For citation: Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O., Nikolaeva A.V., Ovchinnikova E.A. Chronic hyponatremia in the elderly: association with geriatric syndromes (review of literature). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (10): 597-601 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-597-601>

For correspondence: Treneva E.V., Ph.D. (Medicine), associate Professor of the chair of geriatrics and age-related endocrinology; e-mail: eka1006@yandex.ru

Information about authors:

Bulgakova S.V., <http://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Treneva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-0097-7252>

Zakharova N.O., <http://orcid.org/0000-0001-7501-830X>

Nikolaeva A.V. <http://orcid.org/0000-0003-5168-5481>

Ovchinnikova E.A., <http://orcid.org/0000-0001-7500-7168>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 01.06.2020
Accepted 22.06.2020

Введение. Гипонатриемия – самый распространенный вариант дисэлектролитных нарушений, встречающихся в клинической практике. Гипонатриемия определяется при уровне натрия в сыворотке крови менее 135 ммоль/л. По степени тяжести подразделяется на легкую (130–134 ммоль/л),

умеренную (125–129 ммоль/л) и тяжелую (<125 ммоль/л). По течению гипонатриемия разделяют на острую (скорость развития до 48 ч) и хроническую (более 48 ч) [1].

Гипонатриемия чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста, поступивших в стационар,

Для корреспонденции: Тренева Екатерина Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент каф. гериатрии и возрастной эндокринологии; e-mail: eka1006@yandex.ru

осложняет течение имеющихся хронических заболеваний. Распространенность среди поступивших в плановом порядке составляет около 15%, а по экстренным показаниям – у 50% пациентов [2, 3]. Хроническая гипонатриемия встречается у 10% лиц, проживающих дома и у 20% жителей домов престарелых [4]. По оценкам, до 50% жителей домов престарелых будут страдать от одного или нескольких эпизодов гипонатриемии в течение 12-месячного периода [4]. Более высокая распространенность в пожилом возрасте связана с возрастными изменениями гомеостаза (снижение скорости клубочковой фильтрации, уровня альдостерона, повышение уровня аргинина, вазопрессина, предсердного натрийуретического пептида, низкая чувствительность центра жажды, малый объем употребляемой жидкости и др.), полиморбидностью, большим числом назначаемых медикаментов, среди которых ряд препаратов могут вызывать гипонатриемию (карбамазепин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, тиазидные диуретики, нейролептики), наличием синдрома неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ) [5, 6]. D.S.Sharigo и соавт. [7] выявили СНПВ у 45% пожилых людей с хронической гипонатриемией. Но в связи с малой выборкой (86 человек), результат поставлен под вопрос [6]. Тем не менее, многофакторная природа гипонатриемии у лиц старших возрастных групп сомнения не вызывает [8].

Смертность зависит от тяжести гипонатриемии и может достигать 50% при ее тяжелом течении [9]. Тем не менее, часто наблюдается несоответствие между выраженностью клинических симптомов и степенью гипонатриемии [8]. Отчасти это связано с тем, что скорость возникновения гипонатриемии имеет большее прогностическое значение, чем ее степень тяжести. Две группы исследователей независимо друг от друга показали, что скорость снижения натрия в крови оказала большее влияние на ключевые клинические результаты, такие как длительность пребывания в стационаре, смертность и институционализация, чем ее тяжесть [10, 11]. У пожилых пациентов чаще встречается хроническая гипонатриемия легкой степени 130–134 ммоль/л [12]. Это вариант лишен очевидных неврологических симптомов, наблюдаемых при острой тяжелой гипонатриемии в связи с гомеостатическими компенсаторными механизмами, которые позволяют клеткам мозга адаптироваться к изменениям осмоляльности плазмы в течение более продолжительного времени. В результате легкая хроническая гипонатриемия, как правило, считается бессимптомной, несмотря на то, что она связана с основными гериатрическими синдромами, например, падениями и когнитивными нарушениями, а также патологическими изменениями многих органов. Тем не менее, большое проспективное исследование с участием 98 000 человек показало, что даже легкая гипонатриемия связана с увеличением смертности [13].

Гипонатриемия и когнитивные нарушения.

Одним из симптомов, часто связанным с гипонатриемией у лиц пожилого и старческого возраста, яв-

ляются когнитивные нарушения. Патогенез острой гипонатриемии хорошо изучен, и считается, что неврологические проблемы связаны с отеком мозга и гипонатриемической энцефалопатией [12]. Однако понимание патогенетических механизмов при более распространенной хронической гипонатриемии оставляет желать лучшего. Ряд исследований обнаружили связь между когнитивными нарушениями и хронической гипонатриемией, даже на уровне от легкой до умеренной [14, 15].

Так, оценка теста MMSE у пациентов с гипонатриемией до и после нормализации уровня электролита показала увеличение балла MMSE после нормализации концентрации натрия в сыворотке крови у 93% пациентов ($p = 0,001$) [16]. R. Gunathilake и соавт. [17] использовали Audio Recorded Cognitive Screening Tool для сравнения показателей когнитивной функции у пациентов с гипонатриемией и контрольной группы. Ученые пришли к выводу, что показатели группы с легкой гипонатриемией были в среднем на 4,67 единиц ниже, чем в контрольной ($p = 0,01$, 95% ДИ 1,56–7,79). Интересно, что значительное снижение когнитивных функций произошло, когда уровень натрия снизился всего на 5 ммоль/л [17]. Таким образом, оба исследования, использующие различных методы оценки когнитивных функций, обнаружили, что когнитивные нарушения возникают у пациентов с хронической гипонатриемией, а ее коррекция способствует их улучшению.

M. Gosch M. и соавт. [18] после проведения комплексной гериатрической оценки (стандартизированный инструмент для скрининга функциональных и когнитивных нарушений) пациентам пожилого возраста с гипонатриемией и лицам контрольной группы сопоставимым по полу и возрасту с нормонатриемией показали более низкие результаты когнитивных и функциональных тестов комплексной гериатрической оценки в основной группе.

Однако механизмы, объясняющие связь между гипонатриемией и нарушением когнитивных функций, остаются не до конца ясными. При хронической гипонатриемии, в отличие от острой, уровень натрия в сыворотке крови снижается постепенно, что позволяет организму адаптироваться. Первоначально для предотвращения отека глиальные клетки используют систему $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ для выведения из клеток натрия, затем калия. Если гипонатриемия сохраняется, следующая стадия адаптации головного мозга заключается в потере органических соединений, в основном аминокислот, таких как глутамин, важный нейротрансмиттер, что может объяснить ряд когнитивных дефицитов, неустойчивость походки и падения [1, 19].

Необходимо отметить, что, большая часть когнитивных нарушений у лиц старших возрастных групп может быть вторичной по отношению к состояниям, вызывающим гипонатриемию. Например, известно, что цирроз печени является одной из причин хронической гипонатриемии, и у 62% пациентов с этим состоянием оценка при психометрическом тестировании ниже, чем при нормонатриемии [12]. Необходимы дальнейшие исследования механизмов, с помо-

стью которых хроническая гипонатриемия приводит к когнитивным нарушениям.

Еще одним редким, но потенциально серьезным осложнением гипонатриемии является демиелинизация головного мозга. Церебральная демиелинизация чаще наблюдается у пациентов с хронической гипонатриемией с такими факторами риска, как алкоголизм, заболевания печени, недоедание, гипокалиемия и гипоксия [3].

Хотя мозг, по-видимому, является основной мишенью для гипонатриемии, это состояние может затронуть и другие органы.

Падения. Переломы бедра у пожилых обычно связаны с падениями, которые чаще вызваны нарушениями походки и являются распространенной медицинской проблемой в пожилом возрасте. Популяционное исследование показало 35% распространенность нарушений походки среди лиц старше 70 лет [1].

Исследования показали, что легкая хроническая гипонатриемия связана с неустойчивой походкой и падениями. В. Renneboog и соавт. [20] оценивали частоту падений среди 122 пациентов (средний возраст 72 года), поступивших в отделение неотложной помощи с легкой хронической гипонатриемией (средний уровень натрия в сыворотке крови 126 ммоль/л), по сравнению с 244 пациентами контрольной группы с нормонатриемией. Частота падений составила 21,3% в основной группе по сравнению с 5,3% в группе контроля, с откорректированным отношением рисков падений у пациентов с гипонатриемией 67,43 (95% доверительный интервал 7,5–607). Для оценки механизма падений у пациентов с гипонатриемией, авторы выполнили восемь тестов на оценку внимания и походки у 16 взрослых с хронической легкой гипонатриемией (среднее содержание натрия 128 ммоль/л) и вновь протестировали их после коррекции гипонатриемии. У пациентов с гипонатриемией наблюдалась крайне нестабильная походка и нарушение внимания, даже более тяжелые, чем у лиц с умеренным потреблением алкоголя. Коррекция гипонатриемии полностью устранила нарушения внимания и походки. Следовательно, легкая гипонатриемия, сама по себе, может привести к неустойчивой походке, когнитивным нарушениям и падению, вызывая тонкие неврологические изменения [20].

Вышеописанное исследование R.Gunathilake и соавт. [17] обнаружило у пациентов с гипонатриемией не только когнитивный дефицит, но и увеличение риска падения на 32%.

Гипонатриемия и костная прочность. Установлено, что гипонатриемия приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и переломам [21]. J.G.Verbalis и соавт. [22] на крысиной модели синдрома неадекватной продукции вазопрессина показали, что у крыс-самцов в возрасте шести недель через три месяца гипонатриемии (средний уровень натрия 110 ± 2 ммоль/л) наблюдалось снижение МПКТ бедренной кости на 30% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (141 ± 1 ммоль/л). J. Barsony и соавт. [23] для экстраполяции результатов исследования на пожилых людях использовали крыс с моделью СНПВ в возрасте 22 месяцев. Снижение МПК на 16%

($p < 0,05$) отмечено у 15 крыс через 18 нед гипонатриемии (средний уровень натрия $112,7 \pm 1,3$ ммоль/л) по сравнению с 10 особями группы контроля ($142,7 \pm 1,1$ ммоль/л). Таким образом, оба исследования показали значительное снижение МПКТ бедренной кости в результате хронической гипонатриемии.

Гистоморфометрия костной ткани животных с гипонатриемией выявила снижение плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани, увеличение количества остеокластов. У крыс также была снижена сывороточная концентрация остеокальцина -маркера костеобразования. Исследуя клеточную культуру костной ткани с низким содержанием внеклеточного натрия, J. Barsony и соавт. [24] продемонстрировали сходные результаты: стимуляция остеокластогенеза и резорбтивной активности. Кроме того, авторы показали, что хроническое снижение дозы натрия уменьшает уровень внутриклеточного кальция без истощения запасов кальция в эндоплазматической сети, а также снижает клеточное поглощение радиоактивно меченой аскорбиновой кислоты. В свою очередь, снижение аскорбиновой кислоты в культуральной среде имитировало остеокластогенный эффект низкого натрия и окислительный стресс. Это проявлялось в увеличении накопления внутриклеточных свободных радикалов кислорода и пропорциональных изменений в экспрессии и фосфорилировании белка [24]. Эти результаты подтверждаются более ранним исследованием, демонстрирующим, что треть общего натрия в организме находится в костной ткани. Около 40% натрия из костной ткани обменивается с натрием сыворотки крови, подтверждая мнение о том, что хроническая гипонатриемия может привести к снижению концентрации натрия в костной ткани с последующей ее деминерализацией [25].

Важный вопрос, поставленный этими исследователями, заключается в том, как костные клетки ощущают изменения концентрации внеклеточного натрия натрия и/или внеклеточной осмоляльности. Натрий-активированный натриевый канал был описан в мозге и работает как датчик натрия во внеклеточной жидкости. Было показано, что клетки почки крысы имеют этот датчик натрия, который активируется диетой с повышенным содержанием соли, что позволяет предположить его важную роль в мониторинге изменений концентраций натрия в жидкостях [26]. Тем не менее, до сих пор неизвестно, присутствует ли этот датчик натрия в костных клетках. По мнению E.J. Hoop и соавт. [27], натриевые каналы экспрессируются в костной ткани, осуществляя транспорт, т.е. могут быть своеобразным датчиком натрия [27]. Остается доказать, что потоки натрия через эти каналы влияют на микроархитектуру костной ткани и, впоследствии, объяснить ее хрупкость влиянием гипонатриемии [3].

Ряд исследований изучали связь между гипонатриемией и переломами костей. Три исследования «случай-контроль» у пациентов в возрасте 65 лет и старше сравнивали распространенность гипонатриемии в группах с подтвержденными переломами костей (основная) в сравнении с контрольной группой без случаев переломов. Так, Gankam Kengne и соавт. [28] определили распространенность гипонатриемии в ос-

новной группе по сравнению с контрольной в 13,1% и 3,9%, соответственно ($p < 0,01$). В двух других исследованиях было установлено, что распространенность гипонатриемии составляет 9,1% и 16,9% в основных группах по сравнению с 4,1% и 4,6% в контрольных ($p = 0,007$ и $p = 0,03$) [29, 30]. Таким образом, результаты этих исследований демонстрируют более высокую распространенность гипонатриемии в группах с переломами. Тем не менее, выводы о взаимосвязи между гипонатриемией и остеопорозом сделать невозможно в связи с отсутствием представленных авторами данных о МПКТ.

В трех перекрестных когортных исследованиях у лиц пожилого возраста была оценена связь между гипонатриемией и низкой МПКТ. J.G. Verbalis и соавт. [22] продемонстрировали значительную положительную линейную связь между костной плотностью бедра и уровнем натрия крови у пациентов с гипонатриемией ($p < 0,01$), в то время как у лиц с нормонатриемией этого не наблюдалось ($p = 0,99$). S. Kinsella S. и соавт. [31] сообщили о значительном снижении МПКТ у пациентов с гипонатриемией по сравнению с пациентами с нормонатриемией со средними T- критериями -2,6 и -2,3 соответственно ($p = 0,03$). У пациентов с гипонатриемией распространенность остеопороза также была значительно выше – 57,6% по сравнению с 44,3% в контрольной группе ($p = 0,04$). Кроме того, авторы обнаружили гипонатриемию у 8,7% пациентов с переломами и только у 3,2% без переломов ($p < 0,001$) [31]. Напротив, E. Hoorn [32] не обнаружили корреляции между гипонатриемией и МПКТ шейки бедра и поясничного отдела позвоночника после поправки на возраст и пол ($p = 0,105$ и $p = 0,473$). S. Kinsella и соавт. [31] для связи между гипонатриемией и переломами костей определили полностью скорректированный с учетом возраста, T-критерия отношение рисков равным 2,25 (95% ДИ: 1,24–4,09), что свидетельствует о том, что гипонатриемия является независимым от МПКТ фактором риска переломов.

По данным Роттердамского исследования, гипонатриемия достоверно связана с увеличением частоты переломов позвонков (OR 1,34; 95% ДИ 1,08-1,68; $p = 0,09$) даже после поправки на возраст, пол и индекс массы тела [32].

Таким образом, связь между хронической гипонатриемией и повышенным риском переломов костей, по-видимому, можно объяснить следующим образом [3]:

Повышенная резорбция костной ткани способствует развитию остеопороза за счет снижения костной плотности и, возможно, нарушения ее микроархитектоники;

Гипонатриемия приводит к когнитивным нарушениям, неустойчивости походки, падениям, что, в свою очередь, увеличивает риск переломов.

После проведенного анализа литературы возникает закономерный вопрос: нужно ли корректировать цифры натрия у пациентов пожилого и старческого возраста при хронической гипонатриемии? Мнения ученых по этому вопросу не однозначны в связи с отсутствием долгосрочных клинических исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности раз-

личных схем терапии гипонатриемии и их влияния на гериатрические синдромы. Поэтому решение вопроса о проведении коррекции хронической гипонатриемии необходимо решать строго индивидуально с определением польза--вред и выявления, и коррекции причины к ней приведшей.

Заключение. Хроническая гипонатриемия не является доброкачественной, как считалось ранее, а приводит к снижению качества жизни, увеличению рисков развития гериатрических синдромов (падения, низкой костной плотности, переломов, когнитивных нарушений), смерти.

Определение уровня натрия крови необходимо всем пациентам старших возрастных групп с вышеуказанными синдромами. Решение вопроса о проведении коррекции хронической гипонатриемии необходимо решать строго индивидуально после выявления приведшей к ней причины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. *Front Horm. Res.* 2019; 52: 24-35.
2. Upadhyay A., Jaber B.L., Madias N.E. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am. J. Med.* 2006; 119: 30–5.
3. Ayus J.C., Negri A.L., Kalantar-Zadeh K., Moritz M.L. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for hip fracture in the elderly? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3725–31.
4. Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54: 345–53.
5. Martin J., Burnier M., Lu H. Approach to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Rev. Med. Suisse.* 2018; 14(628): 2116-20.
6. Soiza R.L., Hoyle G.E. The syndrome of appropriate antidiuretic hormone: Difficulties with diagnosing SIADH in older people. *Intern. Med. J.* 2010; 39: 132-41.
7. Shapiro D.S., Sonnenblick M., Galperin I., Melkonyan L., Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalised patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern. Med. J.* 2010; 40: 574–80.
8. Peri A. Morbidity and Mortality of Hyponatremia. *Front. Horm. Res.* 2019; 52: 36-48.
9. Clayton J.A., Le Jeune I.R., Hall I.P. Severe hyponatraemia in medical in-patients: Aetiology, assessment and outcome. *Q. J. Med.* 2006; 99: 505–11.
10. Chua M., Hoyle G.E., Soiza R.L. Prognostic implications of hyponatraemia in elderly hospitalized patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2007; 45: 253–8.
11. Gill G., Huda B., Boyd A., Skagen K., Wile D., Watson I., et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital based study. *Clin. Endocrinol.* 2006; 65: 246–9.
12. Hoorn E.J., Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 1340-9.
13. Walkar S.S., Mount D.B., Curhan G.C. Mortality after hospitalization with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am. J. Med.* 2009; 122: 679–86.
14. Fujisawa H., Sugimura Y., Takagi H., Mizoguchi H., Takeuchi H., Izumida H. et al. Chronic hyponatremia causes neurologic and psychologic impairments. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(3): 766–80.
15. Rondon-Berrios H., Berl T. Mild Chronic Hyponatremia in the Ambulatory Setting: Significance and Management. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(12): 2268–78.
16. Roy L., Soiza I., Kirsten C., Jennifer M., Karen M., Phyo K. Hyponatremia: Special Considerations in Older Patients. *J. Clin. Med.* 2014; 3: 944-58.
17. Gunathilake R., Oldmeadow C., McEvoy M., Kelly B., Inder K., Schofield P. Mild hyponatremia is associated with impaired cogni-

- tion and falls in community-dwelling older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61: 1838–49.
18. Gosch M., Joosten-Gstrein B., Heppner H.J., Lechleitner M. Hyponatremia in geriatric in-hospital patients: Effects on results of a comprehensive geriatric assessment. *Gerontology.* 2012; 58: 430–40.
 19. Verbalis J.G. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience.* 2010; 168: 862–70.
 20. Renneboog B., Musch W., Vandemergel X. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am. J. Med.* 2006; 119: 71–88.
 21. Afshinnia F., Sundaram B., Ackermann R.J., Wong K.K. Hyponatremia and osteoporosis: reappraisal of a novel association. *Osteoporos Int.* 2015; 26(9): 2291–8.
 22. Verbalis J.G., Barsony J., Sugimura Y., Tian, Y., Adams D.J., Carter E.A. et al. Hyponatraemia-induced osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 554–63.
 23. Barsony J., Manigrasso M.B., Xu Q., Tam, H., Verbalis J.G. Chronic hyponatraemia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age.* 2013; 35: 271–88.
 24. Barsony J., Sugimura Y., Verbalis J.G. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 10864–75.
 25. Bergstrom W.H. The participation of bone in total body sodium metabolism in the rat. *J. Clin. Invest.* 1955; 34: 97–104.
 26. Lara L.S., Sato R., Bourgeois C.R. The sodium-activated sodium 565 channel is expressed in the rat kidney thick ascending limb and collecting duct cells and is upregulated during high salt intake. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012; 303: 105–9.
 27. Hoorn E.J., Liamis G., Zietse R., Zillikens M.C. Hyponatremia and bone: an emerging relationship. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 8: 33–9.
 28. Gankam Kengne F., Andres C., Satta L., Melot C., Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008; 101: 583–8.
 29. Sandhu H.S., Gilles E., DeVita M.V., Panagopoulos G., Michelis M.F. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41: 733–7.
 30. Tolouian R., Alhamad T., Farazmand M., Mulla Z.D. The correlation of hip fracture and hyponatraemia in the elderly. *J. Nephrol.* 2012; 25: 789–93.
 31. Kinsella S., Moran S., Sullivan M.O., Molloy M.G.M., Eustace J.A. Hyponatraemia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 275–80.
 32. Hoorn E.J., Rivadeneira F., van Meurs J.B.J., Ziere G., Stricker B.H., Hofman A. et al. Mild hyponatraemia as a risk factor for fractures: The Rotterdam study. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 1822–8.

Поступила 01.06.20

Принята к печати 22.06.20