

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

# **ГИПОНАТРИЕМИЯ: причины, диагностические подходы и лечебная тактика**



доцент кафедры терапии ФИПО им. проф.  
А.И. Дядыка, доц., к.м.н. Хоменко М.В.

«Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»  
Донецк, 4 декабря 2020 г

# **Гипонатриемия: Na сыв. < 135 ммоль/л**

- **Частота в клинической практике: 15-20 % среди всех госпитализированных**
- **Прогноз: неблагоприятный**
- **Генез: широко варьирует**
- **Степень тяжести (условно):**

<b>легкая</b>	<b>– Na сыв.</b>	<b>130-135 ммоль/л</b>
<b>среднетяжелая</b>		<b>125-129 ммоль/л</b>
<b>тяжелая</b>		<b>&lt; 125 ммоль/л</b>

# Основные причины гипонатриемии

**Почечные потери натрия:** прием диуретиков, дефицит АДГ (несахарный диабет и др. дефекты секреции или высвобождения АДГ – возрастные, метаболические, гормональные, медикаментозные...)

**Внепочечные потери натрия:** рвота, диарея, выход жидкости в «третье пространство» (асцит, гидроторакс, лимфостаз) \*

## **\* Выход жидкой части крови в «третье пространство»**

Травмированная, воспаленная, инфицированная ткань способна накопить большое количество жидкости в интерстициальном пространстве, вызвать перемещение жидкости через серозные оболочки (асцит, гидроторакс) или в просвет кишки. Гипоксия также может приводить к увеличению объема внутриклеточной жидкости. Травматические операции в забрюшинном пространстве приводят к значительным потерям лимфы.

Такая жидкость не активна метаболически, ее объем нельзя уменьшить ограничением поступления в организм воды и натрия.

**Главный регулятор натриемии: антидиуретический гормон (АДГ) – син. вазопрессин, аргинин-вазопрессин – пептид, который синтезируется в нейронах гипоталамуса и аккумулируется в нейрогипофизе (задняя доля)**

- **Биологические эффекты АДГ осуществляются посредством рецепторов:**
  - **V1 (вазоконстрикция большинства регионарных артерий и артериол),**
  - **V2 (стимуляция реабсорбции осмотически свободной воды – антидиуретический эффект),**
  - **V3 (стресс- индуцированный выброс АКТГ аденогипофизом с последующим высвобождением гормонов коры надпочечников)**
- Таким образом происходят:**
- **увеличение АД (вазоконстрикция + реабсорбция воды + вазопрессорный эффект кортикостероидов)**
  - **увеличение ОЦК с разведением плазмы крови (в результате снижается ее осмолярность за счет относительной /абсолютной гипонатриемии),**
  - **увеличивается концентрирование и уменьшение объема мочи. По мере восстановления изотоничности крови концентрация АДГ снижается, однако эффект его в собирательных трубочках удерживается дольше.**

# АДГ: дополнительные системные эффекты

- АДГ легко проникает сквозь стенки капилляров к клеткам-мишеням, имеющим рецепторы к вазопрессину:

V1a – в сосудистой стенке (системная вазоконстрикция), миоциты, мозг, корковый слой надпочечников, гепатоциты, жировая ткань, остеобласты и остеокласты

V1b – аденогипофиз, мозговой слой надпочечников, островки Лангерганса ПЖ, белая жировая ткань

V2 – базолатеральная мембрана собирательных трубочек и дистальных канальцев почек (увеличение реабсорбции осмотически свободной воды)

# Механизмы высвобождения АДГ

**Осмотический** - посредством активации осморорецепторов гипоталамуса, которые чрезвычайно чувствительны к малейшим изменениям плазменной концентрации натрия.

**Не-осмотический** - связь между уровнем АД и плазменной концентрацией вазопрессина поддерживается через барорецепторы дуги аорты и предсердий, связанные со стволом мозга и ядрами гипоталамуса посредством n.vagus и n.glossopharyngeus. Барорецепторы менее чувствительны, чем осморорецепторы, но стимулированная ими секреция гормона характеризуется более высокими уровнями.

**Стимуляторами** продукции АДГ являются также ангиотензин II и половые гормоны, а **ингибиторами** – натрийуретические пептиды и кортизол

## Таким образом, АДГ высвобождается обычно:

- в ответ на повышение осмолярности плазмы крови (т.е. содержания в ней прежде всего электролитов)

- при снижении на 5-10% среднего АД или эффективного артериального объема крови

**(ЭАОК)** *(см. монографию под ред. проф. А.И.Дядыка «Диуретическая терапия в современной клинической практике», Донецк, 2016)*

***NB!!! Указанные нарушения (гиповолемия и гипотензия) обычно имеют место в экстремальных состояниях (кровопотеря, шок, стресс, травма и др.)***



# Патофизиология гипонатриемии:

относительное увеличение плазменного содержания осмотически свободной воды по сравнению с содержанием Na

- 1. Внепочечные потери Na:** рвота, диарея, выход жидкой части крови в «третье пространство»
- 2. Почечные потери Na** могут быть обусловлены :
  - А) повышенной секрецией АДГ с редукцией диуреза в ответ на :**
    - уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) и/или повышение осмоляльности плазмы (т.е. повышение концентрации в ней электролитов) .
    - возбуждение центральной нервной системы (ЦНС) при стрессовых ситуациях любого генеза (боль, тревога, хирургические вмешательства) или вследствие органической патологии ЦНС.
  - Б) пониженной секрецией АДГ с увеличением диуреза и обезвоживанием** – под влиянием больших доз алкоголя или лекарственных препаратов (см. ниже)

# Гипонатриемия: клиническая оценка

**Умеренная степень: тошнота (без рвоты)**

**спутанность сознания**

**головная боль**

**Тяжелая степень: рвота**

**кардио-респираторные нарушения**

**аномальная глубокая сонливость**

**судороги**

**кома ( $\leq 8$  баллов по шкале Глазго)**

***Требуется одновременный забор проб крови и мочи!***

***Определить в крови: натрий, а также общий белок, мочевины, креатинин, мочевую кислоту, липиды***

***Определить в моче: конц-цию натрия и осмоляльность***

***NB!!! Повышенные уровни триглицеридов / холестерина, парапротеины, вводимый в/в иммуноглобулин могут быть причиной псевдогипонатриемии (лабораторного дефекта)***

# ***Диагностика вариантов гипонатриемии***

***Нет необходимости исследовать АДГ крови!***

**Важна оценка в пробе мочи осмоляльности и Na:**

**Осм-сть мочи  $\leq 100$  мОсм/кг = гипотоническая гипонатриемия с избыточным потреблением воды**

**Осм-сть мочи  $> 100$  мОсм/кг + Na в моче  $\leq 30$  ммоль/л = гипотоническая гипонатриемия, снижен ЭАОК; если Na в моче  $> 30$  ммоль/л – возможна гиперволемиа, допустимо использовать диуретики!**

***NB!!! Следует также всегда рассматривать возможность первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности!***

***NB!!! Лечение тяжелой гипонатриемии любого генеза требует немедленного введения 3% (гипертонического) р-ра NaCl для повышения Na в крови на 1 ммоль/час (в условиях лабораторного мониторингования!) и прекратить его введение при повышении Na в крови на 10 ммоль или при достижении уровня Na в крови 130 ммоль/л***

**Также необходимо исключить:**

- тяжелую гипергликемию**
- парапротеинемию, гиперлипидемию (ХС, ТГ)**
- инфузию маннитола, иммуноглобулина**
- рентгенконтрастных веществ**
- полидипсию**
- прием диуретиков!**

# Умеренная гипонатриемия: есть время на диагностические шаги!

**Почечные потери**  
(*Na в моче* ↑↑) :

диуретики,  
канальцевые дефекты,  
кетонурия, маннитол

**Внепочечные потери**

(*Na в моче* ↓↓) :

рвота, диарея, ожоги,  
«третье пространство»



**Гиповолемия**

при любом  
количестве  
*Na в моче*

**СНС АДГ**

Дефицит ГКС  
Гипотиреоз  
Болевой синдром  
Психические  
заболевания  
Лекарственные  
препараты  
Наркотики  
Церебральные  
нарушения



**Эуволемия,**

ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ  
плазмы ↓↓  
*Na в моче* ↑↑

**ОПН/ХПН:**

*Na в моче* ↑↑

**ХСН, ЦП, НС:**

*Na в моче* ↓↓



**Гиперволемия**

при любом  
количестве  
*Na в моче*

**Терапия умеренной гипогликемии  
предполагает инфузию 0,9% NaCl  
0,5-1,0 л в течение 12 час *Ex juvantibus*:  
при гиповолемическом состоянии  
обычно достигается клинический  
эффект,  
при эуволемии (СНС АДГ) эффекта  
нет, т.к. вводимый натрий быстро  
выводится почками, осмоляльность  
мочи при этом очень высока!**

# Гипонатриемия: подходы к лечению

Гиповолемия  
при любом  
количестве Na в моче



Диуретики  
Дефицит  
минералокортикоидов  
Сольтеряющая  
нефропатия  
Рвота/диарея  
Глюкозурия/кетонурия

Вводить в/в  
0,9% NaCl, увеличить  
потребление соли

Эуволемия,  
Na в моче ↑↑



Дефицит ГКС  
Гипотиреоз  
Боль/стресс  
Медикаменты  
Наркотики  
СНС АДГ

Ограничить  
прием воды

Гиперволемия



Na в моче ↑↑  
ОПН/ХПН

Na в моче ↓↓  
ХСН  
ЦП  
НС

Ограничить прием  
соли и жидкости

- **Гипонатриемия** – частое нарушение электролитного обмена в клинической практике врача любой специальности, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом (особенно остро развившаяся).
- **Подходы к лечению гипонатриемии** широко варьируют не только от тяжести и длительности существования, но и от состояния объема циркулирующей крови (гипо-, эу- и гиперволемиа)
- **В большинстве случаев (исключая гиповолемию) гипонатриемия сопровождается избытком свободной воды в результате нарушения системы осмотического контроля и осмотически независимой секреции антидиуретического гормона (АДГ)**
- **Введение гипертонического раствора NaCl** позволяет быстро купировать тяжёлые



# Причины остро развившейся (до 48 часов) гипонатриемии

- Послеоперационный период, особенно после резекции простаты или эндоскопических вмешательств на матке
- Полидипсия
- Интенсивные физические нагрузки (марафон!)
- Недавний прием тиазидовых диуретиков (ТД)
- Подготовка к колоноскопии (обезвоживание!)
- В/в введение циклофосфамида
- Применение окситоцина – другого гормона гипофиза (***у рожениц - способствует повышению тонуса матки, учащению и усилению ее сокращений, усиливает секрецию пролактина, а также сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочной железы, повышая выработку молока; обеспечивает также социальное поведение, заботу о потомстве***)
- Начало терапии аналогами АДГ (десмопрессин, терлипрессин)
- Прием метамфетамина

# Причины «не-гипотонической» (изотонической) гипонатриемии

- Глюкоза
- Маннитол
- Глицин
- Гистидин-триптофан-кетоглутарат
- Гиперосмолярные рентгенконтрастные вещества
- Мальтоза
- Мочевина
- Алкоголь, этиленгликоль

# Синдром неадекватной (избыточной и нерегулируемой) секреции АДГ (СНС АДГ)

- Гипонатриемическая гипергидратация с эводемией (отсутствие отеков!)
- Осмоляльность сыв  $< 275$  мОсм/кг
- Осмоляльность мочи  $> 100$  мОсм/кг
- Повышение Na в моче  $> 30$  ммоль/л при нормальном потреблении соли и воды
- Снижение в крови мочевой кислоты  $< 0,24$  ммоль/л и мочевины  $< 3,6$  ммоль/л
- Диагноз СНСАДГ требует исключения: недостаточности надпочечников/ почек/ щитовидной железы/ гипофиза, а также недавнего применения диуретиков
- ***NB!!!*** Коррекция данного варианта гипонатриемии невозможна инфузией 0,9% NaCl, но успешна при ограничении потребления жидкости!!!

# Причины СНС АДГ (1)

- **Карциномы различной локализации** (в т.ч. тимома, лимфома, саркома Юинга (Эвинга))
- **Патология легких - инфекционная** (бактериальная/вирусная пневмония, абсцесс, ТВС, аспергиллез ) **и неинфекционная** (бронх. астма, муковисцидоз, неинвазивная вентиляция легких с повышенным давлением в конце вдоха)
- **Патология мозга:** нейробластомы, энцефалиты, менингиты, абсцесс мозга, СПИД, малярия, инсульты, в т.ч. субарахноид. кровоизлияния, травмы с субдуральной гематомой
- **Прочие:** гидроцефалия, тромбоз кавернозного синуса, рассеянный склероз, синдром Гийен-Барре, синдром Ши-Дрегера, алкогольный делирий, острая интермиттирующая порфирия

# Причины СНС АДГ (2) - медикаменты

## **Антидепрессанты**

**Противосудорожные** (карбамазепин, натрия вальпроат, ламотриджин)

**Антипсихотики** (фенотиазины, бутирофеноны)

**Противоопухолевые** (алкалоиды барвинка, цисплатинум, мелфалан, циклофосфамид, метотрексат, пентостатин)

**Антидиабетические:** (хлорпропамид, толбутамин)

**Аналоги вазопрессина:** десмопрессин, терлипрессин, окситоцин (имеет свойства АДГ)

**Другие:** опиаты, интерферон, НПВП, ИПП, амиодарон, клофибрат, никотин, моноклональные антитела, метамфетамин

## Причины СНС АДГ (3)

**Генетические мутации** рецепторов  
вазопрессина V2

**Транзиторные факторы:**

**Частая гипонатриемия при физ.  
нагрузках**

**Общее обезболивание**

**Тошнота**

**Боль**

**Стресс**

# Гипонатриемия: группы риска (1)

## Пожилые:

- парциальные канальцевые дефекты с повышенной экскрецией натрия (т.наз. соль-теряющая нефропатия)
- высокий риск различных критических состояний с невозможностью адекватной экскреции осмотически свободной воды
- Высокая частота церебральных нарушений, обуславливающих развитие СНС АДГ
- ***NB!!! Гипонатриемия способствует резорбции костного матрикса и деминерализации костей, что предрасполагает к падениям и переломам!***

## **Гипонатриемия: группы риска (2)**

***Лица с циррозом печени:*** имеет место неосмотическая повышенная секреция АДГ (низкий ЭОАК из-за приема диуретиков, системной и внутрибрюшной вазодилатации, ограничения употребления соли при неизвестном статусе соль-экскретирующей функции почек, энцефалопатия)

***Онкологические пациенты:*** дополнительная эктопическая продукция АДГ опухолевыми клетками с развитием СНС АДГ, применение химиотерапевтических препаратов с развитием соль-теряющей нефропатии, рвота/диарея с развитием гиповолемической гипонатриемии



## Гипонатриемия: группы риска (3)

***Больные ХСН:*** несмотря на присущую ХСН гипоосмолярность плазмы, при которой синтез АДГ должен быть максимально подавлен, секреция АДГ поддерживается не-осмотическими механизмами (при снижении сердечного выброса меняется растяжение стенки дуги аорты / каротидного синуса и активность вагусных влияний, усиливается эфферентная симпатическая активность, стимулируется РААС)

# Гипонатриемия: группы риска (4)

## *Лекарственные препараты:*

- 1) аналоги АДГ (десмопрессин, окситоцин)
- 2) усиливающие почечный эффект АДГ: хлорпропамид, циклофосфамид, НПВП, в частности ацетаминофен (парацетамол)
- 3) усиливающие высвобождение АДГ в гипофизе – хлорпропамид, клофибрат, карбамазепин, винкристин, никотин, опиаты, ифосфамид
- 4) с неизвестным механизмом гипонатриемии – галоперидол, флуфеназин, amitриптилин, тиоридазин, флуоксетин, сертралин, метамфетамин

# Гипонатриемия: группы риска (5)

**Изнурительные физические нагрузки (марафон, ультрамарафон, триатлон): острая гипонатриемия развивается вследствие**

**А) неограниченного употребления питьевой воды (т.е. гипоосмолярной жидкости!)**

**Б) неосмотической секреции АДГ в этих условиях (стресс-индуцированная)**

***NB!!! При острой гипонатриемии ожидаемы отек мозга, судороги, нейрогенный отек легких, внезапная смерть!!!***

**Таким образом, гипонатриемия различного генеза часто встречается в широкой клинической практике и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.**

**В большинстве случаев причиной гипонатриемии является не столько потеря натрия, сколько нарушения систем волемического контроля при наличии осмотически независимой избыточной секреции АДГ. Подходы к лечению гипонатриемии определяются степенью клинических ее проявлений и волемическим статусом пациента.**

**Сообщение подготовлено с использованием следующих материалов:**

- **Клинические и практические рекомендации по диагностике и лечению гипонатриемии // Нефрология и диализ. 2015, Том 17, №2, С. 114-130.**
- **Щекочихин Д.Ю., Козловская Н.А., Копылов Ф.Ю. и др. Гипонатриемия: клинический подход // Терапевт.арх. 2017, №8, С. 134-140.**