

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

## **Секреторные дефекты вазопресина: причины, диагностические подходы и лечебная тактика**

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

«Поражение сердечно-сосудистой системы при эндокринной патологии»

Донецк, 15 октября 2021 г

# Вазопрессин: формирование

- Вазопрессин (син. антидиуретический гормон-АДГ, аргипрессин) - пептидный гормон с очень коротким периодом полураспада (16-24 мин!)
- Синтез его осуществляется в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса в виде про-АДГ, который транспортируется по аксонам нейронов в нейрогипофиз с одновременным превращением в зрелый АДГ и белок нейрофизин. Выброс этих субстанций в кровь – путем экзоцитоза.

# Механизмы высвобождения АДГ

**Осмотический** - посредством активации осморецепторов 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 осморецепторы, 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.)

## **Основные клинические эффекты АДГ**

**Антидиуретический** : удержание воды в организме за счет увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках почечных нефронов

**Вазопрессорный**: за счет повышения периферического сосудистого сопротивления (позволяет сохранить центральную гемодинамику в стрессовых ситуациях!)

# Рецепторы к вазопрессину: V1A, V1B и V2

V1A	V1B	V2
Миоциты	Аденогипофиз	Базолатеральная мембрана почечных канальцев и собирательных трубочек
Мозг	Мозговой слой надпочечников	Альвеолярный эпителий
Корковый слой надпочечников	Белая жировая ткань	Остеобласты и Остеокласты
Жировая ткань	Бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы	
Гепатоциты		
Остеобласты и Остеокласты		

# Дополнительные направления влияния вазопрессина (1)

**Гипоталамо-гипофизарная ось:** в стрессовой **ситуации** реагирует резким увеличением секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) с последующим массивным выбросом кортикостероидов

**Система гемостаза:** аналог АДГ десмопрессин при парентеральном введении оказывает кровоостанавливающее действие при кровотечениях у больных с гемофилией, тромбоцитопатией, при операциях с большой потерей крови за счет влияния на выброс дополнительных факторов свертывания через активацию ц-АМФ рецепторы в эндотелиальных клетках



# Дополнительные направления влияния вазопрессина (2)

**Участие в модификации воспалительных реакций:** в частности, у пожилых женщин склонность к обезвоживанию предрасполагает к инфицированию мочевой системы, тогда как гипергидратация, способная снизить уровень АДГ, может усилить врожденный иммунный ответ, сопротивляющийся инфекции.

**Повышение порога болевой чувствительности (боль представляется как стрессовый фактор):** при введении вазопрессина в желудочки мозга у лабораторных животных существенно повышался болевой порог (за счет воздействия на **V1A** рецепторы).

**Влияние на костную ткань с повышением активности как остеобластов, так и остеокластов:** при гипоосмолярности за счет гипонатриемии усиливается деятельность остеокластов с формированием остеопороза

**Участие в формировании метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет)** за счет психологического стресса с повышением активности кортикотропного рилизинг-гормона (КТРГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) с последующим повышением уровня кортизола в крови.



# Дополнительные направления влияния вазопрессина (3)

- АДГ посредством рецепторов V<sub>2</sub> на базолатеральной мембране собирательных трубочек и дистальных канальцев почек увеличивает реабсорбцию осмотически свободной воды. У здоровых людей, которые употребляют меньше жидкости, натрий выводится медленнее, чем у тех, кто принимает больше жидкости. Как только поток мочи становился менее 1 л, экскреция натрия уменьшается. **Таким образом, более высокий уровень АДГ (определенное пороговое значение!) необходим для адекватной абсорбции натрия в почках .**
- **Уровень АДГ у лиц негроидной расы более высокий, чем у европеоидных, что позволяет выживать в условиях засухи, дефицита воды и голода.**

## **Дополнительные направления влияния вазопрессина (4)**

- АДГ способен ухудшать течение хронических заболеваний почек в виде как нарастания уровня альбуминурии, так и уменьшения скорости клубочковой фильтрации, что может быть обусловлено стимуляцией активности РААС через V2 рецепторы (актуально для мужчин, лиц с высоким потреблением белка с пищей и негроидной расы).**
- Снижение уровня АДГ часто сопровождает заболевания с повышенным образованием провоспалительных интерлейкинов 1 и 6 (пневмония, энцефалит, малярия и респираторный дистресс-синдром взрослых)**

# Дополнительные направления влияния вазопрессина (5)

- Дисбаланс между АДГ и окситоцином может способствовать нарушению психологии поведения и когнитивных функций (рост напряженности, тревоги, усталости, хроническая головная боль) даже при умеренном обезвоживании мозга.
- АДГ регулирует процессы старения с помощью белка **KLOTNO** (дефицит последнего ассоциирован с развитием мышечной дистрофии, остеопении, сосудистой кальцификации, потерей слуха и снижением продолжительности жизни)
- Лица, склонные к обезвоживанию, могут демонстрировать относительное увеличение уровня вазопрессина, альдостерона и 1,25 (ОН) D.



## **АДГ и НОКТУРИЯ (один из тягостных симптомов, нарушающих качество жизни)**

- Термин «ноктурия» обозначает необходимость вставать ночью 1 и более раз с целью опорожнения мочевого пузыря
- **Дефиниция:** нарушение суточного диуреза (увеличение общего объема мочи за сутки) – более 40 мл/кг м.т.
- Превышение ночного диуреза над дневным на 20-33% (в норме обычно не более 14%).

# Ноктурия: наиболее частые причины

- **Нарушения сна:** первичные (инсомния, с-м беспокойных ног, нарколепсия, повыш. возбудимость) и вторичные (ССЗ, ХОБЛ, гипертиреоз)
- **Неврологические:** б-нь Паркинсона, деменция, эпилепсия
- **Психиатрич.:** тревожность/ депрессия
- **Алкоголь**
- **Эндокринол.:** сахарный/ несахарный диабет, гиперкальциемия
- **Медикаментозные:** ГК, диуретики, ингибиторы обратного захвата серотонина, В-АБ, БКК, тетрациклин, литий, ингибиторы карбоангидразы, тиреогормоны, антиконвульсанты

# **Ноктурия: наиболее частые причины**

- **Застойная серд. недостаточность**
- **Поражения почек (в т.ч. нефротический синдром, тубулопатии, почечная недостаточность)**
- **Веностаз или лимфостаз**
- **Гипоальбуминемия, мальабсорбция**
- **Камни или новообразования с инфравезикальной обструкцией**
- **Повышенное потребление воды, ночной прием жидкости**
- **Медикаменты (этанол, диуретики, стероиды)**
- **Синдром апноэ во сне**
- **Автономная нейропатия мочевого пузыря (сахарный диабет, нарушения мозгового кровотока, травмы)**



## **Ноктурия – ранний маркер биологического старения**

- Часто сопровождается гипоэстрогемией у женщин, гипотиреоз, метаболический синдром, инсомнию (первичную или вторичную), тревожно-депрессивные расстройства, болезнь Альцгеймера, саркопению, остеопению**
- Отражает возрастное снижение резервуарной функции мочевого пузыря**
- Ассоциирована с высоким риском ишемической болезни сердца и летального исхода**

# Диагностические шаги при ноктурии

- Оценка состояния сердца (ЭКГ, ЭХОКГ, предсердный натрийуретический пептид) и почек (общеклинический анализ утренней мочи, суточной, креатинин крови с подсчетом СКФ, соотношение альбумин мочи /креатинин мочи)
- Исключить сахарный диабет!
- Оценить натриемию и осмолярность мочи (при гипонатриемии - см. ниже алгоритм)

# Клиническая оценка гипонатриемии

**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

**Нарушение секреции АДГ**

Дефицит ГКС

Гипотиреоз

Болевой синдром

Психические заболевания

Лекарственные

препараты

Наркотики

Цереброваскулярная

болезнь



**Эуволемия,**

ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ

плазмы ↓↓

*Na* в моче ↑↑

**ОПН/ХПН:**

*Na* в моче ↑↑

**ХСН, ЦП, НС:**

*Na* в моче ↓↓



**Гиперволемия**

при любом  
количестве  
*Na* в моче



# 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 псевдо-гипонатриемии (лабораторного дефекта)***

# 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: 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



# ***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!***

# **Методы коррекции ноктурии**

- **Поведенческая терапия (резкое ограничение употребления жидкости вечером, в т.ч. отказ от алкоголя и кофеинсодержащих напитков, делать упражнения для мышц тазового дна, использовать памперсы)**
- **Пересмотреть анти-АГ препараты (сдвигать время приема диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, ИАПФ)**
- **Нормализация сна (в качестве первого шага - растительные препараты валерианы, синтетические аналоги мелатонина)**
- **Использовать альфа1- адреноблокаторы (тамсулозин - особенно при наличии артериальной гипертензии), М-холинолитики (с осторожностью у лиц с ИБС при склонности к тахикардии и аритмии)**
- **НПВП целекоксиб, менее значим диклофенак**

- При исключении основного клинического ряда причин ноктурии с гипонатриемией, кроме дефицита секреции АДГ, а также невозможности установить предполагаемый дефицит АДГ лабораторно – оправдано пробное использование низкодозового 0,1 и 0,2 мг препарата десмопрессина (в РФ препарат «Натива»)
- Источник: Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Ноктурия как интегративная проблема: патогенетическая роль возрастного дефицита вазопрессина и возможности современной фармакотерапии его аналогом десмопрессина. Эффективная фармакотерапия.2017-Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 6-17