

**СОГЛАСОВАНО:**  
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН

А.Г.РУМЯНЦЕВ

«06» июля 2014



**УТВЕРЖДАЮ:**  
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО  
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ  
ГЕМАТОЛОГОВ  
ОНКОЛОГОВ РОССИИ  
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН

«06» июля 2014



**ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
СИНДРОМА НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ  
АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА**

**Организации-разработчики:**

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

**Коллектив авторов:**

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии  
иммунологии и клеточных технологий  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия  
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Хамин Игорь Геннадиевич-канд. мед. наук, заведующий отделением интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось гематологами, онкологами, специалистами по интенсивной терапии и реанимации на сайте НОДГО и в ходе рабочих встреч, совещаний, съездов в 2012-2014гг.

### **СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion)** – симптомокомплекс, при

котором избыточная нерегулируемая секреция антидиуретического гормона (АДГ) либо усиление действия АДГ на клетки дистальных отделов нефрона приводит к формированию гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратации.

Гипонатриемия среди госпитализированных пациентов встречается до 15% случаев. Синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ) является наиболее частой причиной изоводемических гипонатриемий.

Антидиуретический гормон (АДГ, синоним аргенин-вазопрессин, АВП) - гормон, вызывающий реабсорбцию воды в собирательных канальцах почек. Результатом действия является снижение диуреза, повышение осмолярности мочи и снижение осмолярности крови.

Физиологическими стимулами, вызывающими выделение АДГ являются:

- раздражение осморцепторов гипоталамуса, чувствительных к осмолярности экстрацеллюлярной жидкости;
- повышение осмолярности сыворотки и уменьшение ОЦК
- раздражение рецепторов объема/растяжения в левом предсердии, каротидном синусе и дуге аорты, реагирующих на объем внутрисосудистой жидкости.

Повышение секреции АДГ в отсутствие физиологических стимулов называется синдромом неадекватной секреции АДГ.

СНСАДГ характеризуется гиперводемической гипонатриемией (гипонатриемия разведения), обусловленной разведением на фоне повышения реабсорбции воды почками, и сопровождается снижением уровня сывороточного натрия менее 130 ммоль/л, снижением осмолярности плазмы менее 280 mOsm/L, повышением уровня натрия мочи выше 25 mmol/L (норма для детей нормальная концентрация натрия в моче составляет 10 – 170 ммоль/сут, а для взрослых – 130 – 260 ммоль/сут), преобладанием осмолярности мочи над осмолярностью плазмы, отсутствием отеков или водемической деплецией

(volume depletion), на фоне нормальной функции почек и надпочечников.

У детей с онкологическими заболеваниями наблюдаются следующие варианты СНСАДГ:

1. Ассоциированный с опухолью (опухоли мозга, внутригрудные опухоли: мелкоклеточный рак легкого - до 80%, лимфосаркомы, болезнь Ходжкина, тимомы; рак поджелудочной железы).
2. Ассоциированный с лекарственными средствами (винкристин, циклофосфамид, опиоиды, барбитураты, фенотиазины, карбамазепин, хлорпропамид, окситоцин, тиазиновые диуретики).
3. Ассоциированный с внутригрудными неопухолевыми патологическими процессами: ИВЛ с положительным давлением на выдохе, пневмоторакс, приступ астмы, муковисцидоз, туберкулез, саркоидоз, абсцесс легкого, аспергиллез, стафилококковая пневмония: респираторные вирусные инфекции.
4. Ассоциированный с внутричерепными неопухолевыми процессами: ЧМТ (в 4,6% наблюдений), кровоизлияния, ишемические поражения, внутричерепная гипертензия, менингит, энцефалит. Спинальная хирургия.
5. Обусловленный болевым синдромом.
6. Прочие: гипотиреоз, надпочечниковая и гипофизарная недостаточность, хронический стресс, хроническая почечная недостаточность, острые психозы, порфирия, алкоголизм.

Ведущим патофизиологическим моментом СНСАДГ является быстрое развитие тяжелой гипонатриемии, перемещением жидкости по градиенту концентрации в ткани, развитием отека головного мозга.

### **Клинические проявления:**

Часто гипонатриемия при СНСАДГ клинически не проявляется. Наиболее часто клиническая картина синдрома разворачивается при снижении  $Na < 120$  ммоль/л или в случаях стремительного снижения уровня натрия.

Основными симптомами являются:

- 1) нарушения сознания (загруженность, раздражительность, беспокойство, нарушения сна, судорожный синдром, кома);
- 2) отсутствие аппетита, тошнота, рвота;
- 3) олигурия, увеличение массы тела;
- 4) гипергидратация.

Общемозговая симптоматика и нарушения концентрации Na плазмы	
Na плазмы (ммоль/л)	Клинические проявления
135 - 145	Норма
< 125 или > 170	Сомноленция - Сопор
< 120 или > 180	Риск развития почечной недостаточности и генерализованных судорожных припадков
< 110 или > 200	Летальный исход

#### Диагностика:

- исследование осмолярности и уровня Na в крови (гипоосмолярность <280 мосм/л, гипонатриемия, как правило, <134 ммоль/л, снижение уровня мочевины);
- исследование осмолярности и уровня Na в моче (гиперосмолярность (>300), повышение удельного веса мочи, повышение натрия в моче >180 ммоль/л);
- высокий коэффициент уровня Na моча/плазма: 1,5-2,5/1,0;
- нормальная функция почек;
- отсутствие надпочечниковой недостаточности (отсутствие артериальной гипотензии и гиперкалиемии);
- отсутствие гипотиреоза;
- повышение уровня вазопрессина в сыворотке крови.

#### Дифференциальный диагноз проводится со следующими состояниями:

- неадекватная инфузионная терапия
- надпочечниковая недостаточность
- водная интоксикация
- нефротический синдром
- гипотиреозидизм
- лекарственные воздействия препаратов: вызывающих выброс АДГ или потенцирующих действие АДГ
  - псевдонатриемия, вызываемая, идиосинক্রазией к натрию (sodium assay idiosyncrasy) тестируется пробой с «солевой» нагрузкой» у пациентов с гипергликемией или гиперлипидемией
  - соль-теряющий синдром (неадекватный натрийурез, уменьшение внутрисосудистого объема жидкости, дегидратация)

#### ЛЕЧЕНИЕ:

Цель терапии — нормализация осмолярности плазмы и устранение гипергидратации. Коррекция неадекватной продукции АДГ проводится путем лечения основного заболевания. Тактика лечения зависит от скорости развития гипонатриемии (острая или хроническая), концентрации натрия в сыворотке крови и состояния больного.

**В наблюдении за больным важное значение имеет мониторинг следующих параметров:**

**ЦВД:**

- Измерения 3-4 раза в сутки при Na 126-135 ммоль/л.
- Измерения каждые 2-4 часа Na 120-125 ммоль/л.
- Непрерывный мониторинг при Na<125 ммоль/л. Возможен PICCO мониторинг или установка катетера Свана-Ганса

**Мониторинг электролитов и глюкозы в плазме.**

- Измерения 3 - 4 р/сут при Na 126-135 ммоль/л.
- Измерения 6 - 12 р/сут при Na<125 ммоль/л.

**Оценка гормонального статуса**

- Исследования концентрации кортизола, Т3, Т4, свТ3, свТ4
- При манифестации гипонатриемии и затем каждые 48-72 часа

**Коррекция гипонатриемии:**

1. При судорогах, выраженных нарушениях сознания (сопор, кома), при наличии острой гипоNaемии (<125 mmol/l) показана экстренная коррекция уровня натрия. Целью коррекции является купирование судорог, а не уровня коррекции натрия! Для коррекции используется 3% NaCl (513 mmol/l или 0,5 mmol/ml).  
**Na дефицит (mmol)= Вес (кг) x 0,6 x (125 - Na плазмы)**  
Рассчитанный дефицит дают за 4 часа (3% NaCl ).
2. При выраженных симптомах: ребенку дают 4 мл/кг 3% NaCl за 30 минут. Если симптоматика остается: еще 2 мл/кг за 15 минут и повторяют при сохранении симптоматики.
3. Экстренная коррекция прекращается при достижении уровня 125 ммоль/л или при повышении Na плазмы больше чем на 0,5 ммоль/л/час.
4. При «хронической» (больше 48 часов) гипонатриемии коррекция должна быть медленной (риск демиелинизации). Темп коррекции не должен превышать 1 ммоль/л/час.

Дефицит натрия рассчитывается по формуле:  

$$\text{Na (дефицит в mmol)} = (\text{Na}_{\text{норма}} - \text{Na}_{\text{больного}}) \times 0,3 \times M_T$$
 1,0 мл 10% NaCl содержит 1,7 ммоль Na  

$$\text{Na (дефицит, в ml 10\% NaCl)} = (140 - \text{Na}_{\text{больного}}) \times 0,3 \times M_T / 1,7.$$

5. Для предупреждения демиелинизирующих симптомов (мутизм, дизартрия, спастический тетрапарез, псевдобульбарный паралич) принципиально важен **ТЕМП КОРРЕКЦИИ ГИПОНАТРИЕМИИ**: Острой гипонатриемии не более 24 ммоль/сут; Хронической гипонатриемии  $\leq 0,5$  ммоль/час, но не более 10 ммоль/сут.

### **Принципы инфузионной терапии и поддержания водного баланса.**

1. Один из основных принципов терапии - ограничение объема инфузионной терапии/потребления жидкости до 800-1000 мл/сут или до 500 мл/м<sup>2</sup> 0,9% раствором NaCl в сутки со строгим учетом баланса введенной и выделенной жидкости (при стабильном состоянии пациента водный баланс оценивается 2 раза в сутки – утром и вечером. При необходимости более тщательного контроля баланс жидкости учитывается до нескольких раз в сутки с мониторингом почасового диуреза).
2. Избегают назначения растворов с низким содержания натрия и глюкозосодержащих растворов. Растворами выбора могут быть Стерофундин, Мафусол, Физиологический раствор, раствор Рингера.
3. При судорожном синдроме показано назначение фенитоина (дифенин), который помимо противосудорожного действия угнетает и секрецию АДГ.
4. Диуретическая терапия: Фуросемид в дозе 1 мг/кг. Возможно микроструйное введение, до 10 мг/кг/сут.
5. У пациента, находящегося на ИВЛ с увлажнением кислородо-воздушной смеси – ограничение объема жидкости до 50-75%.
6. Отмена Vcг, азолов, антиконвульсантов, трициклических антидепрессантов, азитромицина.

При невозможности ограничения потребления жидкости, возможно применение лекарственных средств, блокирующих действие АДГ на собирательные трубочки, — демеклоциклина или лития карбоната (при применении последнего возможно развитие побочных эффектов: раздражение ЖКТ, нарушения ЦНС, сердечной деятельности и функции щитовидной железы). Имеются сообщения об успешном применении фенитоина, который обладает центральным блокирующим действием на секрецию АДГ. При уровне натрия в крови 115—125 ммоль/л: Демеклоциклин («Ледермицин»): внутрь

детям >8 лет 3 мг/кг (взрослые 150 мг) каждые 6 часов или 6 мг/кг (взрослые 300 мг) каждые 12 часов, 5—7 сут, до наступления клинического улучшения (уровень доказательности С).

Фенитоин: насыщающая доза в экстренных случаях – в/в 15-20 мг/кг (макс 1,5 гр) за 1 час; поддерживающая доза внутрь или в/в новорожденные - 2 мг/кг каждые 12 часов; 1 неделя жизни - 4 мг/кг каждые 12 часов; 2 неделя жизни – каждые 8 часов; 3-12 неделя жизни – каждые 6 часов; 1-2 года – каждые 8 часов; 3-12 лет – каждые 8-12 часов; старше 12 лет - 2 мг/кг (макс 100 мг) каждые 6-12 часов. Взрослые по 200—500 мг I—2 р/сут, 5—7 сут, до наступления клинического улучшения (уровень доказательности С).

Шпигель: 16-20 мкгр/мл.

После нормализации состояния назначается поддерживающая терапия с использованием мочевины.

Для поддержания нормального уровня натрия в крови: Мочевина внутрь 30 г/сут, длительно (уровень доказательности С) или Фенитоин внутрь по 200—500 мг I—2 р/сут, длительно (уровень доказательности С).

#### Библиография

1. «Pediatric Clinical Advisor: Instant Diagnosis and Treatment», Second Edition Lynn C. Garfunkel, Jeffrey M. Kaczorowski, and Cynthia Christy, 2007, 549-549.
2. «Paediatric Intensive Care» P.Barry, K.Morris, T.Ali, 2010 ,896 p.
3. Medikamenten-Pocket Paediatric. Notfall- und Intensivmedizin. T.Nicolai. Springer, 2013, 227p.
4. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В., М. Медпрактика, 2006, 503с.
5. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией. Пособие для врачей. Под ред. Савина И.А., Фокина М.С., М: Индиго, 2012, 161с.