



Фесенко У.А.

## ГІПОНАТРИЄМІЯ: ПРИЧИНИ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА КОРЕКЦІЯ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна*

**Резюме:** Представлений аналіз літературних джерел з проблеми гіпонатріємії. Описані причинні фактори, клінічні прояви, критерії тяжкості гіпонатріємії. Наведені діагностичні алгоритми для виявлення причини гіпонатріємії на ґрунті осмолярності плазми, волемічного статусу пацієнта та фракційної екскреції натрію та уратів. Проведений аналіз сучасних гайдлайнів з корекції гіпонатріємії, описані покази та обмеження застосування ваптанів.

**Ключові слова:** гіпонатріємія, вазопресин, синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону, синдром втрати солей, ваптани.

### АКТУАЛЬНІСТЬ

Гіпонатріємія (плазмовий рівень  $\text{Na} < 135$  ммоль/л) має місце у 15-28% стаціонарних пацієнтів [1], а серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) інцидентність цього електролітного дисбалансу сягає 36% [2]. Виявлений вищий рівень госпітальної смертності (28%) серед пацієнтів з гіпонатріємією, порівняно з тими, які мали нормонатріємію (9%) [3]. В клінічній практиці досить важко виявити причину гіпонатріємії, так як пацієнти часто мають багато факторів, які сприяють розвитку цього дисбалансу, приймають ліки з побічною дією у вигляді зниження рівня натрію в плазмі. Клінічна картина гіпонатріємії різниться залежно від тяжкості, тривалості процесу, волемічного статусу пацієнта, а також характеру причинного фактора [4-7].

**Метою** даного огляду є аналіз сучасного стану проблеми гіпонатріємії з акцентом на діагностичні алгоритми для виявлення причини та можливості корекції на ґрунті сучасних гайдлайнів.

### РЕГУЛЯЦІЯ ОСМОЛЯРНOSTІ ТА ОБ'ЄМУ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОЇ РІДИНИ

В організмі людини регуляція осмолярності та об'єму екстрацелюлярної рідини (ЕЦР) реалізу-

ються окремими механізмами. Регуляція осмолярності ЕЦР – це монополія гіпоталамуса, тоді як в регуляції об'єму ЕЦР задіяні багато органів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та натріуретичні пептиди [8, 9].

#### *Осмотична регуляція синтезу антидіуретичного гормону*

На секрецію антидіуретичного гормону (АДГ) в гіпоталамусі впливають осмолярність плазми та багато не-осмотичних стимулів. Підвищена осмолярність плазми стимулює виділення в гіпоталамусі АДГ, який перетікає у гіпофіз, звідки потрапляє в кров та транспортується до нирок. Дія АДГ на аквапоринові канали дистального нефрону викликає реабсорбцію вільної води, що призводить до розведення осмолей та нормалізує осмолярність плазми. Відчуття спраги стимулює прийом води. Відсутність свідомості у пацієнта блокує прийом води, стимульований спрагою. При нормальному рівні осмолярності плазми (275-295 мосм/л) відбувається базова секреція АДГ. В нормі осморорецептори гіпоталамуса реагують на зміни осмолярності на 1-2%. При рівні осмолярності плазми  $\leq 275$  мосм/л секреція АДГ практично припиняється, а при підвищенні на декілька мосм/л вище 295 мосм/л – секреція АДГ зростає в 20 разів [10].

Існує поняття «переналаштування осмостату»: наприклад у вагітних нормальний рівень секреції АДГ відбувається при рівні осмолярності плазми 260-280 мосм/л; а при деяких патологічних станах (пухлини, травма в ділянці гіпоталамуса, хронічний алкоголізм та ін.) нормальний рівень секреції АДГ відбувається при рівні осмолярності плазми 300-320 мосм/л. В нормі аквапоринові канали дистального нефрону чутливі до дії АДГ. Чутливість цих рецепторів до АДГ може бути змінена: підвищена, знижена або відсутня [11].

#### *Неосмотична регуляція синтезу АДГ*

Сигнали від барорецепторів (каротидних та аортальних) та волюморекторів передсердь впливають на виділення АДГ гіпоталамусом. Рефлекс Гауера-Генрі викликає підвищення виділення АДГ у вертикальному положенні тіла, та зниження її в горизонтальному положенні. Зниження артеріального тиску (АТ) підвищує секрецію АДГ, а підвищення АТ – знижує її. Дуже потужним неосмотичним сигналом для виділення АДГ є гіповолемія: зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) більше, ніж на 10-15% викликає різке підвищення виділення АДГ гіпоталамусом. Цей сигнал має перевагу над осмолярністю, тобто при гіповолемії незалежно від рівня осмолярності має місце гіперсекреція АДГ, що може призвести до різкого зниження рівня натрію в плазмі [10, 11].

#### *Ренін-ангіотензин-альдостеронова система*

Юкста-гломерулярний апарат нефрону реагує викидом в кров реніну на гіповолемію та зниження АТ. Головними тригерами виділення реніну є: зниження ренального перфузійного тиску; активація симпатичної нервової системи; зниження Na у фільтраті в дистальних звивистих каналцях; зниження рівня ангіотензину-II та передсердного натріуретичного пептиду. Ангіотензиноген, який виробляється в печінці перетворюється в ангіотензиноген-I за допомогою реніну. Ангіотензин-конвертуючий фермент, який виробляється в легенях, конвертує ангіотензин-I в ангіотензин-II, який зрештою є активною речовиною. Ангіотензиноген-II має цілу низку механізмів дій [10]:

- прямий вазоконстрикторний ефект на судини;
- стимуляція виділення альдостерону в наднирниках, який підвищує реабсорбцію натрію та води в нирках;
- прямий ефект на ниркові каналці з підвищенням реабсорбції натрію;
- вплив на гіпоталамус, який проявляється стимуляцією відчуття спраги та виділення АДГ, який затримує вільну воду в нирках;
- активація виділення норадреналіну в симпатичних нервах;
- стимуляція гіпертрофії судин та серця.

Усі ці механізми направлені на відновлення ОЦК та підвищення АТ. Дія альдостерону в основному проявляється затримкою натрію і води та виведенням калію з організму. За останні 25 років з'явилося багато нових даних щодо функціонування РААС, відкриті декілька субтипів ангіотензин-конвертуючих пептидаз, які конвертують різні типи ангіотензинів. Доведена роль РААС в довготривалих біологічних процесах, таких як клітинна проліферація та відновлення тканин [12], а також в процесах старіння [13].

#### *Натрійуретичні пептиди*

Натрійуретичні пептиди – це система протидії РААС. Основний стимул для синтезу цих пептидів – це переповненість судинного русла і сигнали від волюмо- та барорецепторів емкісних судин і перерозтягнення передсердь. Натрійуретичні пептиди – фізіологічні антагоністи ангіотензину-II у відношенні секреції альдостерону, реабсорбції натрію і впливу на судинний тонус [14]. Головні ефекти натрійуретичних пептидів:

- розширення аферентної гломерулярної артеріоли, звуження еферентної гломерулярної артеріоли, результатом чого є підвищення тиску в клубочкових капілярах і збільшення швидкості клубочкової фільтрації;
- пригнічення секреції реніну;
- зниження секреції альдостерону;
- зниження реабсорбції натрію в дистальному звивистому каналці.

#### *Адаптація клітин до змін осмолярності в інтерстиції*

Тяжка гіпотонічність екстрацелюлярної рідини призводить до набряку клітин та розривів клітинної мембрани. Тяжка гіпертонічність екстрацелюлярної рідини викликає зморщування клітин та порушує цитоскелет, ушкоджує ДНК, що призводить до апоптозу.

Клітини адаптуються до змін осмолярності навколо них двома шляхами:

1. **Швидкий механізм:** транспорт іонів, але іони мають заряд та порушують полярність мембрани, тому цей механізм обмежений.
2. **Повільний механізм:** синтез органічних осмолей (глутамат, таурин, міо-інозитол, сорбітол та інші), або їх викид з клітин в інтерстиції. Органічні осмолі не мають заряду, тому не впливають на мембранний потенціал. Але цей механізм запускається та припиняється повільно, так як потребує змін активності ферментів [8].

З клінічної точки зору потрібно розрізняти загальну та ефективну осмолярність плазми. Загальна осмолярність (осмолярність) – це концентрація усіх розчинених осмолей на 1 кг (на 1 л

розчину. Ефективна осмоляльність (тонічність) – це кількість осмолей, які створюють осмотичний градієнт крізь мембрану клітин та впливають на зсув води крізь мембрану. Тільки ефективні осмолі впливають на обмін води між інтрацелюлярним та екстрацелюлярним секторами [10].

*Формули для розрахунку осмоляльності та тонічності плазми*

$$\text{Осмоляльність плазми} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + \text{глюкоза} + \text{сечовина (ммоль/л)}$$

$$\text{Осмоляльність плазми} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + \text{глюкоза}/18 + \text{азот сечовини}/2.8 \text{ (глюкоза та азот сечовини в мг/дл)}$$

$$\text{Тонічність плазми} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + \text{глюкоза (ммоль/л)}$$

$$\text{Тонічність плазми} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + \text{глюкоза}/18 \text{ (глюкоза мг/дл)}$$

Натрій є основним осмотично активним іоном екстрацелюлярного рідинного сектору, який забезпечує майже половину його осмолярності. Тому, у більшості випадків гіпонатріємія супроводжується зниженням ефективної осмоляльності, що призводить до набряку клітин. Але при наявності інших осмолей (манітол, гліцин, сорбітол, глюкоза, рентген-контрасти та ін.) виникає негіпотонічна гіпонатріємія. Від типу осмолей залежить стратегія лікування. Сечовина практично не створює осмотичного ефекту на клітини, так як мембрани усіх клітин в організмі мають специфічні канали, які вільно пропускають сечовину, внаслідок цього його концентрація по обидві боки клітинної мембрани моментально вирівнюється, і осмотичний ефект нівелюється [10].

*Важливість натріємії для головного мозку*

Як зниження, так і підвищення рівня натрію плазми значно впливає на функціональний стан головного мозку [15] (табл. 1).

Мозкові капіляри мають низку особливостей на відміну від звичайних капілярів в інших тканинах. По-перше, ендотеліоцити в мозкових капілярах не мають пор, а навпаки місця їх контакту «зшиті» фібриновими нитями у вигляді «щільних з'єднань». По-друге, зовнішня поверхня мозкових капілярів майже повністю покрита перичита-

**Таблиця 1.** Відповідність порушення функції ЦНС до рівня натріємії.

Na плазми, мосм/л	Клініка
135 –145	Норма
<125 або >170	Сопор
<120 або > 180	Кома та судоми
<110 або >200	Смерть

ми, відростками астроцитів. Будь-яка речовина щоб потрапити від крові мозкового капіляру до нейрону має пройти крізь тіло ендотеліоциту, базальну мембрану, тіло астроциту, мембрану нейрону, те, що називають гемато-енцефалічним бар'єром. Цей бар'єр вільно проходять вода, кисень, вуглекислий газ, етанол, сечовина, але не натрій. Саме тому, об'єм мозку залежить від рівня Na плазми. Тому не дивно, що регуляція осмолярності ЕЦР захована в головному мозку (в гіпоталамусі). Нейрони гіпоталамуса мають рецептори TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily vanilloid member 1) та TRPV4, які реагують на осмолярність плазми [8].

*Причини гіпонатріємії*

Найчастішою причиною гіпонатріємії у госпіталізованих пацієнтів називають розвиток синдрому невідповідної секреції АДГ (Syndrome of Inappropriate AntiDiuretic Hormone secretion – SIADH, або Syndrome of Inappropriate Anti-Diuresis – SIAD), при якому інтенсивність секреції АДГ не відповідає осмолярності плазми, в основному внаслідок дії не-осмотичних стимулів, переналаштування осмостату або порушення чутливості аквапоринових каналів до дії АДГ. Причиною гіпонатріємії у госпіталізованих пацієнтів є у 50% випадків – SIAD; у 20-25% – цироз печінки; у 20-25% – застійна серцева недостатність. Серед випадків еуволемічної гіпонатріємії SIAD є причиною 95% випадків [7].

Послідовність патофізіологічних процесів, які лежать в основі розвитку SIAD [16], наведені на рис. 1.

*Діагностичні критерії SIAD [17]*

Важливі:

- Ефективна осмоляльність плазми <275 мосм/кг.



**Рис. 1.** Патофізіологія SIAD.

- Осмоляльність сечі >100 мосм/кг при зниженій ефективній осмоляльності плазми.
- Клінічна еуволемія.
- На сечі >30 ммоль/л при нормальному споживанні солі та води з їжею.
- Відсутні адреналова, тиреоїдна, гіпофізарна та ниркова недостатність.
- Не застосовувались діуретики останнім часом.

Додаткові:

- Сечова кислота в плазмі <4 мг/дл.
- Сечовина плазми <21.6 мг/дл.
- Гіпонатріємія не корегується інфузією 0.9% NaCl.
- Фракційна екскреція Na >0.5%
- Фракційна екскреція сечовини >55%
- Фракційна екскреція сечової кислоти >12%
- Корекція гіпонатріємії шляхом обмеження прийому води.

Варіанти SIAD [18, 19]:

- Варіант «А» (10%) та «С» (44%): АДГ виділяється неконтрольовано і немає ніякої залежності між інтенсивністю виділення АДГ та осмоляльністю плазми. Різниця між цими варіантами в тому, що в крові при варіанті «А» виявляється високий рівень АДГ, а при варіанті «С» – знижений рівень АДГ.

- Варіант «В» (14%): «переналаштування осмостату»: осморорецептори реагують на визначений пороговий рівень осмолярності плазми, але поріг реагування нижчий, ніж в нормі. В результаті у пацієнта стабільно підтримується рівень осмолярності нижче середньої норми. Спостерігається при вагітності та у пацієнтів із багатофакторною психогенною гіпонатріємією.
- Варіант «D» (12%): АДГ в плазмі не визначається.
- Варіант «Е» (20%): перевернутий зв'язок між осмолярністю та секрецією АДГ. З підвищенням осмолярності – знижується секреція АДГ.

Причинні фактори, які призводять до розвитку SIAD різноманітні (рис. 2). Серед цих причин окрім онкопатології, більшість з яких можуть слугувати ектопічним джерелом секреції АДГ, різноманітних інфекцій, патологій ЦНС, медикаментів, є такі фактори, як штучна вентиляція легенів з ПТКВ [17]. В активну фазу запалення прозапальні цитокіни (TNF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6) можуть викликати SIAD. Цей механізм вважається головним в розвитку SIAD на тлі хвороби Кавасакі [20]. Зазвичай пацієнти мають одразу декілька причинних факторів, тому буває важко визначити роль



Рис. 2. Причини SIAD.

кожного з них в розвитку гіпонатріємії. Описані випадки гіпонатріємії з артеріальною гіпертензією, гіпокаліємією та метаболічним алкалозом у дітей на тлі стенозу ниркової артерії. Незважаючи на активацію ренін-ангіотензинової системи у відповідь на звуження ренальної артерії, у цих дітей розвинулась значна гіпонатріємія. Реваскуляризація ниркової артерії призвела до одужання з нормалізацією артеріального тиску, натрію, калію та кислотно-основного стану [21].

**Синдром втрати солей**

Ще однією причиною розвитку гіпонатріємії може бути синдром втрати солей (Salt Wasting Syndrome – SWS). Феномен поліурії з втратою натрію – це синдром, який має декілька назв та очікує на більш чітке номенклатурне визначення. В наукових публікаціях і керівництвах можна зустріти два терміна, які описують один і той самий стан. Це «мозковий синдром втрати солей» (cerebral salt wasting – CSW) і «нирковий синдром втрати солей» (renal salt wasting – RSW) [10, 11]. Послідовність патофізіологічних процесів, які лежать в основі розвитку SWS, наведені на рис. 3.

В клінічній практиці буває важко віддиференціювати SIAD від SWS. В таблиці 2 наведені характеристики SIAD та SWS [11, 22].

Для обох синдромів характерні гіпонатріємія, концентрована сеча, Na сечі >20 мекв/л, відсутність набряків, гіпоурикемія з підвищенням фракційної екскреції сечової кислоти. Основна відмінність між ними у волемічному статусі пацієнта: еуволемія – при SIAD, гіповолемія – при SWS [11].

Причиною гострої гіпонатріємії може бути прийом безелектролітної води, особливо на тлі рясного потіння (біг на марафоні, тяжка фізична праця, перебування в сауні) або блювання та діареї [23, 24]. Гіпонатріємію також може викликати прийом 3,4-метилендіоксиметамфетаміну («Екстазі»), галоперидолу, тiazидних діуретиків, десмопресину, окситоцину та циклофосфаміду [25, 26]. Описані випадки тяжкої гострої гіпонатріємії

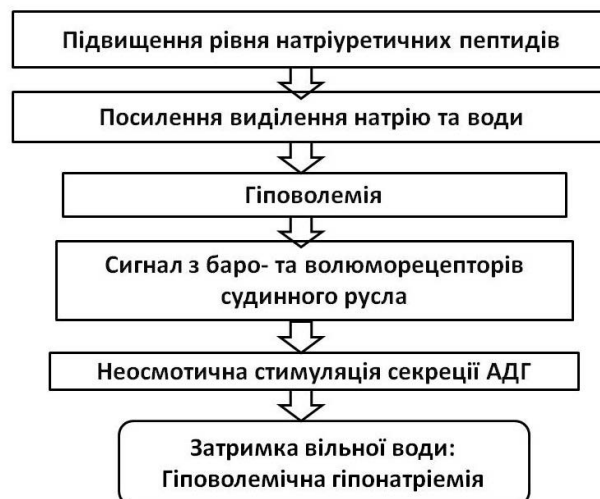


Рис. 3. Патофізіологія SWS.

на тлі застосування гліцину, сорбітолу для іригації рани під час операцій трансуретральної простатектомії та гістероскопії [27, 28]. Абсорбція цих іригантів до крові викликає гіпотонічну гіпонатріємію, хоч і ступінь гіпотонічності та ризику набряку головного мозку залежать від типу іриганта та тривалості процесу. На відміну від цих іригантів, манітол викликає гіпертонічну гіпонатріємію без ризику розвитку набряку головного мозку. В літературі зустрічаються описання випадків тяжкої симптоматичної гіпонатріємії на тлі підготовки до колоноскопії внаслідок вживання великої кількості безелектролітної води та обмеження прийому солі [29].

**КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПОНАТРІЄМІЇ**

Існують класифікації тяжкості гіпонатріємії за рівнем натрію плазми та за клінічними проявами (табл. 3). Але на практиці рівень натрію не завжди корелює з тяжкістю симптомів, особливо при хронічній гіпонатріємії внаслідок адаптації клітин до зміненої осмолярності ЕЦР [30].

За тривалістю процесу виділяють гостру гіпонатріємію – до 48 годин, та хронічну гіпонатріє-

Таблиця 2. Спільні ознаки та відмінності між SIAD та SWS.

Ознаки	SIAD	SWS
Волемічний статус	Еуволемія	Гіповолемія
Темп діурезу	Низький	Високий
Центральний венозний тиск	Нормальний	Низький
Сечовина та креатинін плазми	Низький/нормальний	Високий
Ренін плазми	Низький	Високий
Сечова кислота плазми	Низька	Низька
Осмолярність плазми	Знижений	Знижений
Na сечі	>20 ммоль/л (може бути <20 ммоль/л при обмеженні прийому солі)	>20 ммоль/л (може бути <20 ммоль/л при обмеженні прийому солі)

**Таблиця 3.** Класифікація тяжкості гіпонатріємії за рівнем натрію плазми та за клінічними проявами.

Тяжкість	Na плазми	Симптоми
Легка	135-130 ммоль/л	Проблеми з концентрацією уваги Когнітивний дефіцит Порушення ходи Остеопороз
Середньо-тяжка	125-129 ммоль/л	Головний біль Конфузія Нудота
Тяжка	< 125 ммоль/л	Блювання Кардіо-респіраторний дистрес Сонливість Судоми Кома

мію > 48 годин. Але часто в клінічній практиці важко визначити початок процесу. При наявності симптомів гіпонатріємію називають симптоматичною, при відсутності симптомів – асимптоматичною. Але деякі симптоми важко прив'язати тільки до гіпонатріємії, особливо у літніх пацієнтів та при наявності церебральної патології.

### НАСЛІДКИ ХРОНІЧНОЇ ДИЗНАТРИЄМІЇ

Пацієнти з хронічною дизнатріємією можуть померти внаслідок як мозкових проявів, так і основного захворювання, яке є причиною дизнатріємії. Корекція натріємії знижує летальність серед

цих пацієнтів. Органічні осмолі (таурин, міо-інозитол), які клітина витрачає для адаптації при гіпонатріємії, потрібні клітині для захисту від оксидативного ушкодження [8]. В експериментальній моделі хронічного SIAD у щурів показано, що тривала гіпонатріємія викликає гіпогонадізм, втрату жирової тканини, саркопенію (втрату скелетних м'язів), та кардіоміопатію [31].

Хронічна гіпернатріємія, як і хронічна гіпонатріємія, викликає оборотну (реверсивну) енцефалопатію. Особливо у немовлят, органічні осмолі, які адаптують клітину до хронічної гіпернатріємії, дуже повільно втрачаються клітинами при нормалізації осмолярності інтерстицію. Саме тому, швидка регідратація, яка призводить до швидкої корекції хронічної гіпернатріємії, викликає в них судоми та випуклість великого джерельця (прояви набряку мозку) [32, 33].

### ДІАГНОСТИЧНІ АЛГОРИТМИ ПРИ ГІПОНАТРИЄМІЇ

В лабораторній діагностиці причини гіпонатріємії (табл. 4) необхідно визначити осмолярність, рівень натрію, калію в плазмі та в сечі, глікемію, а також специфічні тести для визначення патології печінки, нирок, наднирників та щитоподібної залози [34].

На сьогодні причину гіпонатріємії вдається встановити тільки у половини пацієнтів. Визначення причини гіпонатріємії вкрай важливо, так як

**Таблиця 4.** Лабораторна діагностика при гіпонатріємії.

Показник	Інтерпретація
Глікемія	Псевдогіпонатріємія при гіперглікемії
Осмолярність плазми	Гіпотонічна гіпонатріємія при зниженій осмолярності; порівняй з осмолярністю сечі
Осмолярність сечі	>100 мосм/кг вказує на SIAD <200 мосм/кг при первинній полідипсії
Na та K в сечі	Na в сечі <15 ммоль/л вказує на гіповолемію (дегідратація, цироз печінки)
K плазми	Гіпокаліємія є фактором ризику розвитку синдрому осмотичної демієлінізації
Печінкові ферменти	Патологія печінки
Креатинін плазми	Ниркова недостатність
Кортизол та АКТГ	Адреналова недостатність
ТТГ, Т4, Т3	Гіпотиреоїдизм

**Таблиця 5.** Приклади етіологічної терапії гіпонатріємії [34].

Причина	Лікування	Волемічний статус	Коментар
Дегідратація (н-пр, блювання, діарея)	Об'ємна ресусцитація 0.9% NaCl	Гіповолемія	Надлишкова корекція очікувана!
SIAD	Обмеження прийому рідини, ваптани	Еуволемія	Можливе погіршення з 0.9% NaCl.
Адреналова недостатність	Замісна глюкокортикоїдна терапія	Еуволемія	Надлишкова корекція очікувана!
Застійна серцева недостатність	Петльові діуретики, обмеження прийому рідини	Гіперволемія	
Медикаменти	Заміна медикаменту	Еуволемія	
Первинна полідипсія	Обмеження прийому рідини	Гіперволемія/ еуволемія	

без проведення етіологічної терапії важко корегувати рівень натрію плазми (табл. 5).

*Анамнез у пацієнтів з гіпонатріємією*

Збираючи анамнез у пацієнтів з гіпонатріємією необхідно в'ясувати наявність онкопатології, перенесені хірургічні втручання, патології з боку печінки, нирок, наднирників, щитоподібної залози, серцево-судинної системи, легенів, ЦНС. Потрібно з'ясувати умови життя та праці: надмірне фізичне навантаження, тривале перебування в сауні, полідипсія, потomanія (прийом пива) [17]. Необхідно з'ясувати інформацію про прийом медикаментів, які сприяють гіпонатріємії [34]:

- Протипухлинні: алкалоїд Vinca, платинові сполуки, лужні агенти.
- Антидепресанти: трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори MAO.
- Протиепілептичні засоби: карбамазепін, вальпроат, окскарбазепін.
- Антигіпертензивні: інгібітори АПФ, амлодипін, петльові діуретики.
- Інгібітори протонної помпи: омепразол.

*Фізичний статус у пацієнтів з гіпонатріємією*

У фізичному статусі пацієнта з гіпонатріємією необхідно звернути увагу на ознаки дегідратації або гіпергідратації, неврологічний та кардіо-васкулярний статус (ЧСС, АТ) [17].

Діагностичні алгоритми при гіпонатріємії [17] передбачають визначення осмоляльності плазми (рис. 4).

При **нормальному** рівні осмоляльності (275-295 мосм/л) плазми причиною гіпонатріємії може бути гіперглікемія або осмотерапія. Надлишок осмотично активних не-електролітних сполук в екстрацелюлярному секторі мобілізує воду з інтрацелюлярного до екстрацелюлярного сектору, що призводить до розведення натрію в ЕЦР. Глюкоза – осмотично активна субстанція, гіперглікемія підвищує осмоляльність плазми з подальшим виходом води з клітин до інтерстицію. Інші осмотично активні осмолі: манітол, сахароза, рентгенконтрасти, низькомолекулярні декстрини. Підвищення глікемії на кожні 100 мг/дл викликає зниження натрію плазми на 1.6 ммоль/л. Тому при гіперглікемії рекомендовані формули для розрахунку корегованого рівня Na плазми [10, 35]:

- Корегований  $[Na^+]$  = визначений  $[Na^+]$  +  $(2.4 \times \text{глікемія} - 5.5) / 5.5$ , де глікемія в ммоль/л.
- Корегований  $[Na^+]$  = визначений  $[Na^+]$  +  $(2.4 \times \text{глікемія} - 100) / 100$ , де глікемія в мг/дл.

Зазвичай корекція гіперглікемії призводить до нормалізації натрію плазми.

На тлі осмотерапії манітолом гіпонатріємія має місце на початку внаслідок мобілізації води з клітин. Але після виведення з організму значної кількості рідини на тлі осмотерапії спостерігається-

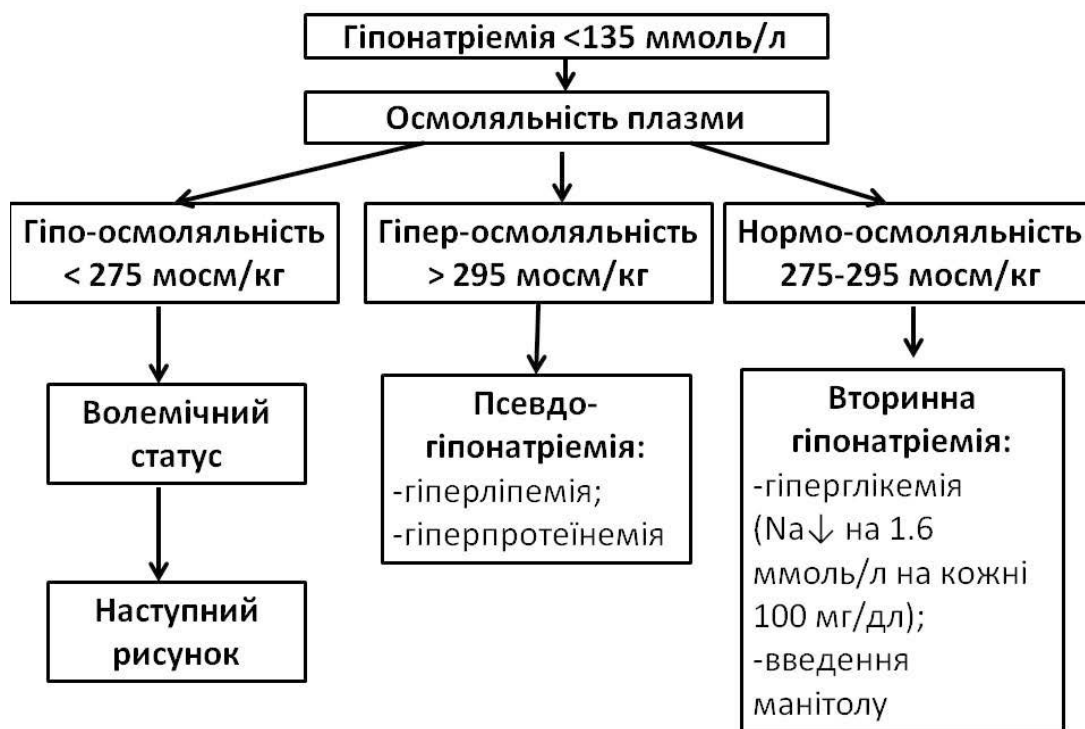


Рис. 4. Діагностичний алгоритм при гіпонатріємії на ґрунті визначення осмоляльності плазми.

ся гіпернатріємія, так як в нирках за рахунок виведення манітолу реабсорбується натрій.

При **підвищеному** рівні осмоляльності (>295 мосм/л) плазми причиною гіпонатріємії може бути гіперліпемія або гіперпротеїнемія. Такий стан називають псевдонатріємію, так як великі молекули ліпідів та білків займають значний об'єм плазми, та створюють артефактні зміни концентрації натрію. При нормалізації рівня ліпідів та білків нормалізується і рівень натрію [10].

Особливої уваги потребують пацієнти, які мають гіпонатріємію зі **зниженим** рівнем осмоляльності (<275 мосм/л) плазми. Таким пацієнтам потрібно визначити волемічний статус та рівень натрію в сечі (рис. 5) [17].

Якщо пацієнт з **гіпоосмоляльною гіпонатріємією** має **гіповолемію** та Na сечі <10 ммоль/л, це свідчить про екстрареальні втрати натрію крізь шкіру (рясне потіння) або шлунково-кишковий тракт (блювання, діарея), а Na сечі >20 ммоль/л – про ренальні втрати натрію (діуретики, SWS, дефіцит мінералокортикоїдів). Якщо пацієнт з **гіпоосмоляльною гіпонатріємією** має **гіперволемію** та Na сечі <10 ммоль/л, то причиною такого стану скоріше є серцева недостатність, нефротичний синдром або цироз печінки, а при Na

сечі >20 ммоль/л – ниркова недостатність. Якщо пацієнт з **гіпоосмоляльною гіпонатріємією** має **нормоволемію** та Na сечі <20 ммоль/л, це свідчить про водну інтоксикацію внаслідок полідипсії або надлишкової інфузії глюкози, а Na сечі >20 ммоль/л – про SIAD, гіпотиреоїдизм, дефіцит глюкортикоїдів або дію тіазидних діуретиків [17].

Визначення волемічного статусу пацієнта при значній інформативності виявилось непросту задачею в щоденній клінічній практиці. Точні методи визначення волемічного статусу є досить інвазивними та дорого-вартісними, а більш доступні методи є мало інформативними. Тому останніми роками в діагностиці причин гіпонатріємії рекомендують застосовувати фракційну екскрецію сечової кислоти, що дає змогу обійтися без визначення волемічного статусу пацієнта (рис. 6) [11].

У пацієнта з гіпонатріємією рівень фракційної екскреції сечової кислоти <4% свідчить на користь дефіциту ОЦК, патологію наднирників, а при наявності набряків – про серцеву недостатність, цироз печінки та нефроз. При рівні фракційної екскреції сечової кислоти 4-11% причиною гіпонатріємії може бути психогенна полідипсія або переналаштування осмостату. При рівні фракційної екскреції сечової кислоти >11% реко-

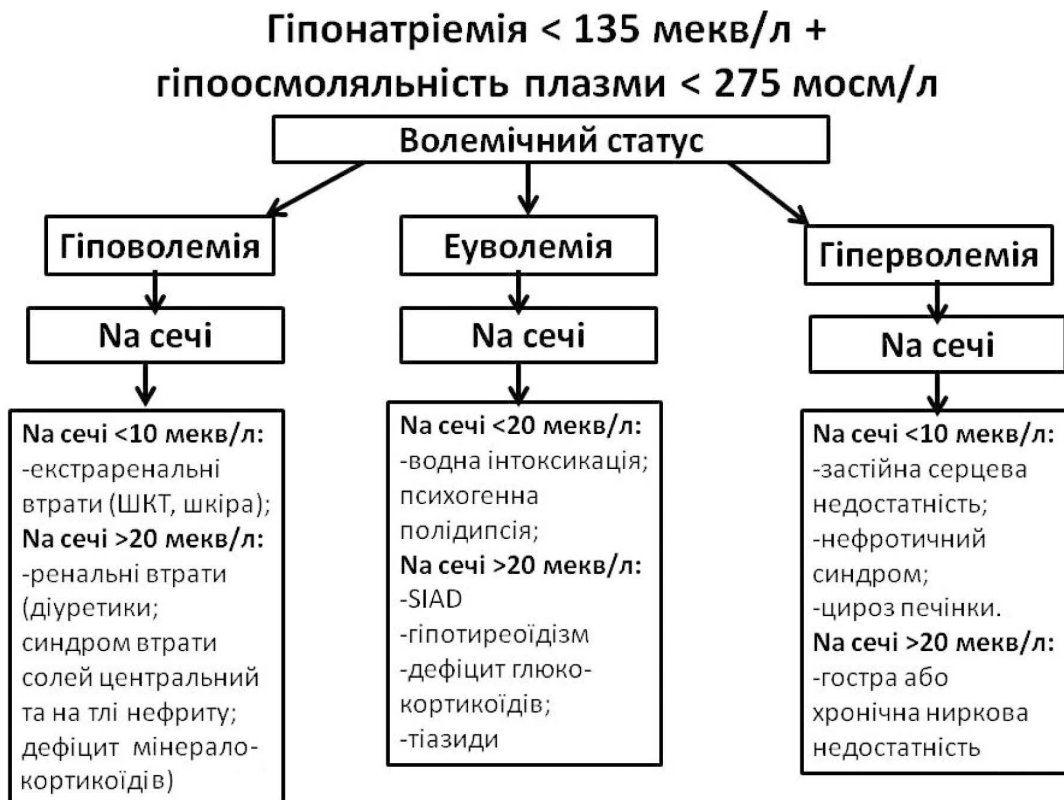


Рис. 5. Діагностичний алгоритм при гіпоосмолярній гіпонатріємії на ґрунті визначення волемічного статусу та натрію сечі.



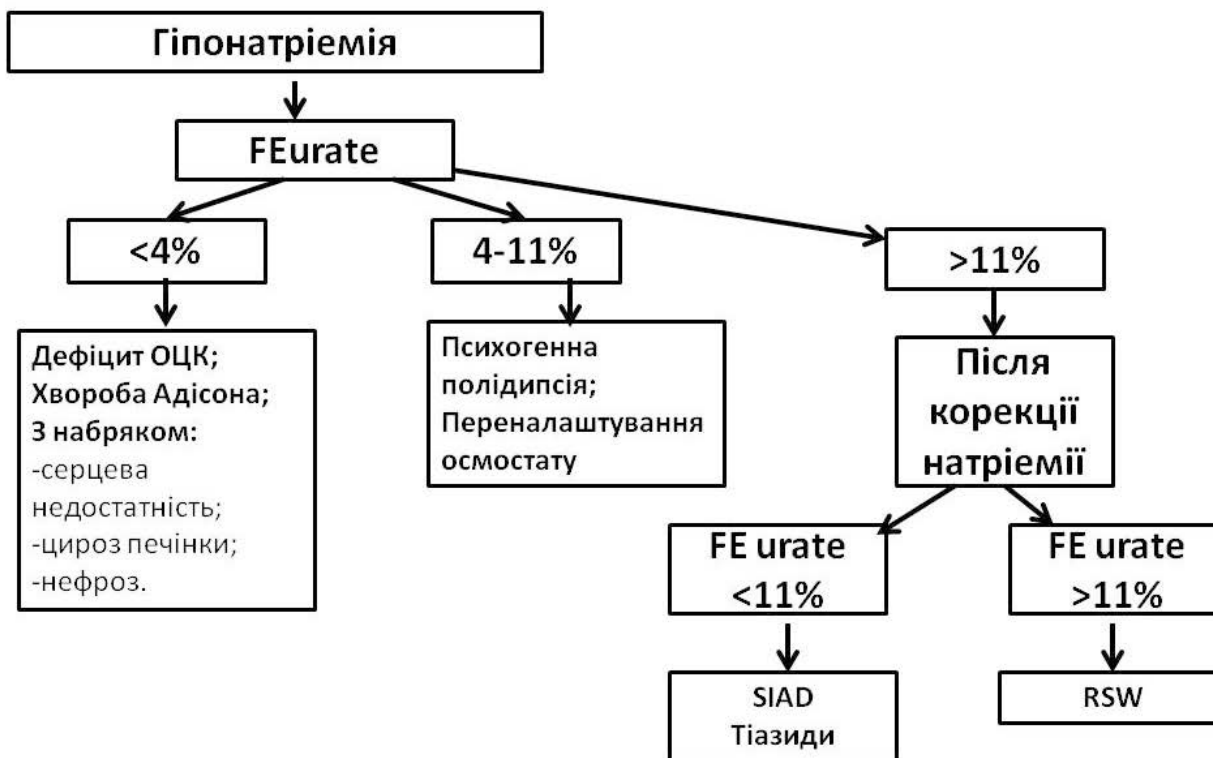


Рис. 6. Діагностичний алгоритм при гіпонатріємії на ґрунті визначення фракційної екскреції сечової кислоти (FEurate).

мендовано спочатку корегувати натріємію, якщо після цього фракційна екскреція сечової кислоти знижується <11%, то причиною гіпонатріємії є SIAD або дія тіазидів; якщо після корекції натріємії фракційна екскреція сечової кислоти залишається >11%, то причиною гіпонатріємії є RWS. При лікуванні пацієнтів з гіпонатріємією без набряків, починати потрібно з інфузії 0.9% NaCl, з контролем фракційної екскреції сечової кислоти. Після корекції Na плазми, у пацієнтів з SIAD фракційна екскреція сечової кислоти нормалізується; тоді як у пацієнтів з RWS має місце персистуючий високий рівень фракційної екскреції сечової кислоти. На тлі інфузії фізіологічного розчину у пацієнтів з SIAD рівень Na плазми підвищується повільно або взагалі не підвищується, тоді як у пацієнтів з RWS Na плазми підвищується швидко [11].

Існує також діагностичний алгоритм при гіпонатріємії на ґрунті визначення осмоляльності плазми, волемічного статусу та фракційної екскреції натрію (рис. 7) [10].

### РЕКОМЕНДАЦІЇ З КОРЕКЦІЇ ГІПОНАТРІЄМІЇ [36]

- При відсутності втрат води з сечею, інфузія 1 мл 3% NaCl на 1 кг маси тіла підвищує Na плазми приблизно на 1 ммоль/л.

- При відсутності втрат води з сечею, інфузія 3 мл рідини без електролітів на 1 кг маси тіла знижує Na плазми приблизно на 1 ммоль/л.

### Загрози швидкої корекції хронічної гіпонатріємії

Швидка корекція хронічної гіпонатріємії може викликати синдром осмотичної демієлінізації (СОД). Клінічні ознаки СОД різноманітні: судоми, поведінкові та моторні порушення. У тяжких випадках пацієнт стає “заблокованим” (“locked in”): не може рухатись, говорити, ковтати. Це – ознаки демієлінізації в ділянці моста головного мозку (понтинний мієліноліз). Хоча осмотична демієлінізація може викликати постійну втрату працездатності або смерть, багато пацієнтів – навіть ті, які потребують ШВЛ – мають повне функціональне відновлення [37]. Гостра гіпернатріємія також може викликати демієлінізацію мозку без двофазного клінічного перебігу СОД [38,39]. До категорії високого ризику розвитку СОД відносять пацієнтів з хронічним алкоголізмом, цирозом печінки, гіпокаліємією та тривалою гіпонатріємією.

Темпи корекції натріємії залежать від тривалості процесу (гостра або хронічна) та виразності симптомів. Рекомендації Європейських асоціацій 2014 року з ведення пацієнтів з гіпонатріємією

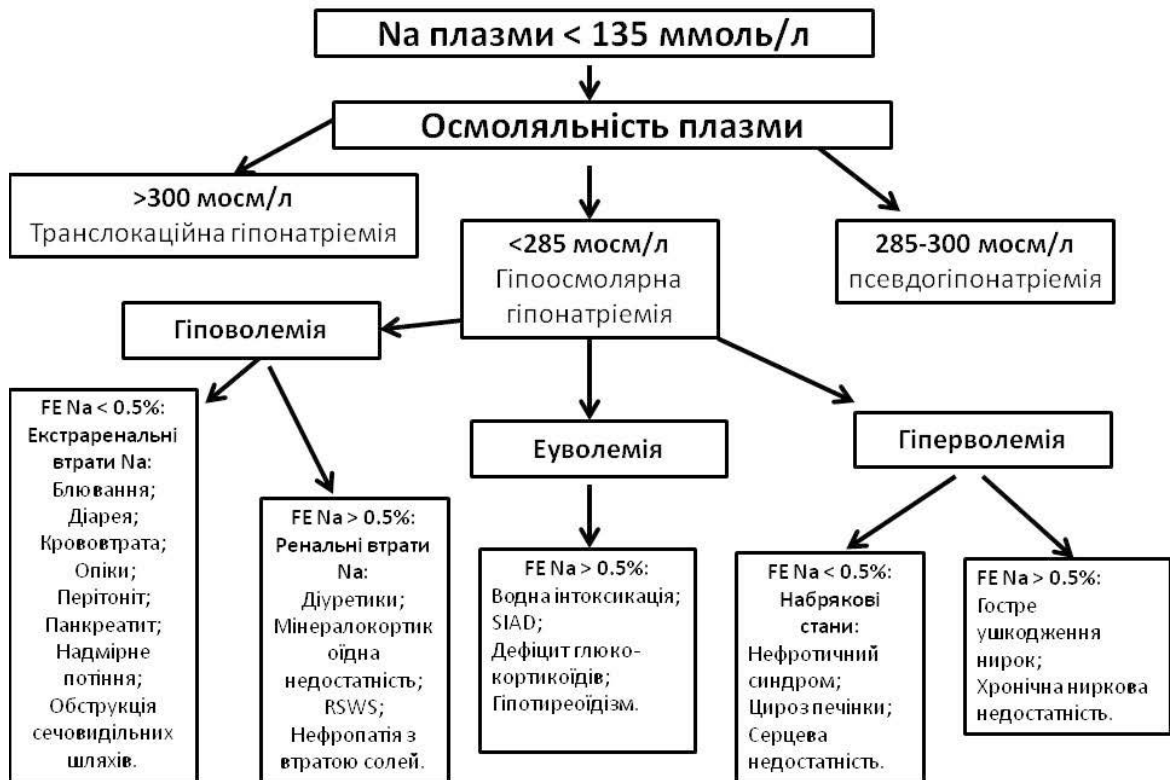


Рис. 7. Діагностичний алгоритм при гіпонатріємії на ґрунті визначення осмоляльності плазми, волемічного статусу та фракційної екскреції натрію (FENa).

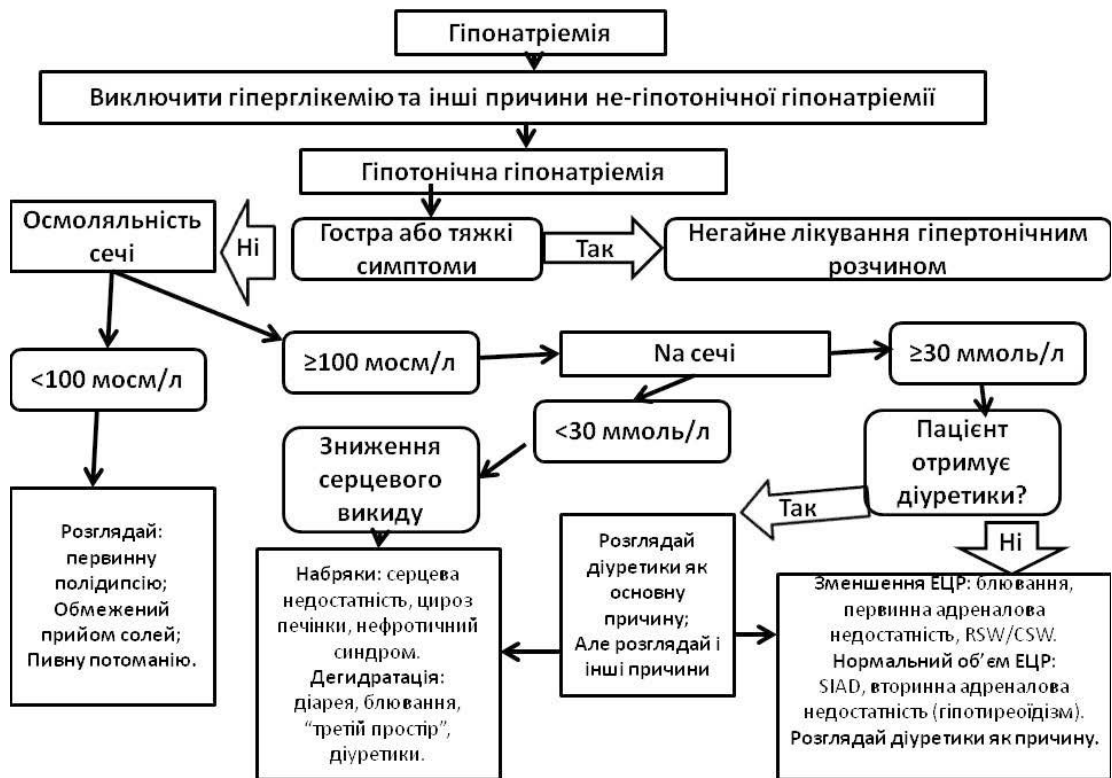


Рис. 8. Алгоритм ведення пацієнта з гіпонатріємією згідно Європейського гайдлайну.

Таблиця 6. Порівняння гайдлайнів з гіпонатріемії.

Предмет	Гайдлайн США (2013)	Європейський гайдлайн (2014)
<b>Гостра або симптоматична гіпонатріемія</b>	Тяжкі симптоми: боліус 3% NaCl (100 мл за 10 хв. × 3 рази за потребою). Середньо-тяжкі симптоми: тривала інфузія 3% NaCl (0.5-2 мл/кг/годину).	Тяжкі симптоми: боліус 3% NaCl (150 мл за 20 хв. 2-3 рази за потребою). Середньо-тяжкі симптоми: боліус 3% NaCl (150 мл за 20 хв. 1 раз).
<b>Хронічна гіпонатріемія</b>	Обмеження прийому рідини (перша лінія). Демеклоциклін, сечовина, або ваптани (друга лінія).	Обмеження прийому рідини (перша лінія). Сечовина або петльові діуретики + перорально NaCl (друга лінія). Не рекомендує ваптани (при Na<130 ммоль/л) або проти ваптанів (при Na<125 ммоль/л). Проти демеклоцикліну та літію.
<b>Гіповолемічна гіпонатріемія</b>	Ізотонічний NaCl	Ізотонічний NaCl або збалансований кристалоїдний розчин
<b>Гіперволемічна гіпонатріемія</b>	Обмеження прийому рідини, Ваптани (обережно при цирозі печінки, оціни ризик/користь).	Обмеження прийому рідини, Проти ваптанів.
<b>Темп корекції Na плазми</b>	Мінімум: 4-8 ммоль/л на добу; 4-6 ммоль/л на добу при високому ризику СОД. Ліміти: 10-12 ммоль/л на добу; 8 ммоль/л на добу при високому ризику СОД.	Мінімум: немає. Ліміт: 10 ммоль/л на добу
<b>Що робити при гіперкорекції</b>	При вихідному рівні Na≥120 ммоль/л – нічого не робити. При вихідному рівні Na<120 ммоль/л – починай знижувати за допомогою безелектролітного розчину або десмопресину, якщо корекція перевищила 6-8 ммоль/л на добу.	Починай при перевищенні ліміту. Консультація експерта стосовно інфузії безелектролітної води (10 мл/кг) з або без десмопресину в/в.

наведені на рис. 8. В даному документі рекомендовано оцінювати тяжкість гіпонатріемії за виразністю симптомів [40].

Існують також гайдлайни США 2013 року [41]. Порівняння основних рекомендацій гайдлайнів США та Європейських асоціацій наведена в табл. 6.

Обидва гайдлайни рекомендують 3% NaCl для корекції гострої або симптоматичної гіпонатріемії в приблизно однакових дозах. При хронічній гіпонатріемії обидва гайдлайни рекомендують обмеження прийому рідини як першу лінію ведення пацієнта. Друга лінія дещо різниться: гайдлайн США рекомендує демеклоциклін, сечовину, або ваптани, тоді як європейський гайдлайн рекомендує сечовину або петльові діуретики + перорально NaCl, та не рекомендує ваптани (при Na<130 ммоль/л) або проти ваптанів (при Na<125 ммоль/л), а також проти демеклоцикліну та літію [30]. При неефективності обмеження прийому рідини можливими лікувальними заходами другої лінії при хронічній гіпонатріемії можна розглядати у якості альтернативи пероральний прийом сечовини [42], солоних таблеток, в/в введення манітолу, петльових діуретиків, а також застосування демеклоцикліну, препаратів літію та ваптанів [40, 41].

Ваптани є антагоністами вазопресинових рецепторів дистального нефрону. Блокада ваптанами V2-рецепторів призводить до виділення розведеної сечі та підвищує рівень натрію в плазмі. На сьогодні застосовуються чотири препарати з групи ваптанів: коніваптан, ліксіваптан, толваптан та сатаваптан. Профіль ефективності та безпеки цих

препаратів за даними літератури однаковий, хоч при застосуванні толваптану частіше реєструються раптові різкі підвищення рівня натрію плазми [43,44]. Толваптан дозволений у Євросоюзі для лікування гіпонатріемії на тлі SIAD, та у США для корекції клінічно значущої не-гіповолемічної гіпонатріемії (Na плазми ≤125 мекв/л). Сатаваптан був вилучений з ринку Європейською Медичною Агенцією у 2008 році. Ліксіваптан не ліцензований, та коніваптан (в/в) дозволений для лікування еуволемічної гіпонатріемії у стаціонарних пацієнтів у США. Стримане відношення до ваптанів в Європі пояснюють потенційною загрозою гіперкорекції з розвитком СОД [40].

Гіповолемічну гіпонатріемію обидва гайдлайни рекомендують лікувати інфузією ізотонічного NaCl, європейський гайдлайн рекомендує також збалансовані кристалоїдні розчини для таких випадків.

При гіперволемічній гіпонатріемії обидва гайдлайни рекомендують обмеження прийому рідини, американський гайдлайн рекомендує з обережністю ваптани, тоді як європейський гайдлайн проти ваптанів.

Стосовно темпу корекції гіпонатріемії в гайдлайні США існує «мінімум» 4-8 ммоль/л на добу (4-6 ммоль/л на добу – при високому ризику СОД), а в європейському гайдлайні такого мінімуму не наведено. Ліміти корекції гіпонатріемії в гайдлайні США: 10-12 ммоль/л на добу (8 ммоль/л на добу – при високому ризику СОД), а в європейському гайдлайні: 10 ммоль/л на добу.

Тактика при гіперкорекції також дещо різниться між цими гайдлайнами. Гайдлайн США рекомендує повторне зниження рівня натрію при гіперкорекції, при вихідному рівні  $\text{Na} < 120$  ммоль/л за допомогою безелектролітного розчину або десмопресину, якщо корекція перевищила 6–8 ммоль/л на добу. Європейський гайдлайн рекомендує починати знижувати натрій при перевищенні ліміту незалежно від його вихідного рівня, після консультації експерта стосовно інфузії безелектролітної води (10 мл/кг) з або без десмопресину в/в.

Приблизно дві третини пацієнтів з гіпонатріємією помирають після нормалізації рівня натрію, що свідчить про роль в смертності причинних захворювань, а не тільки рівня натрію в крові. З іншого боку, відсутність корекції натрію також підвищує смертність серед цих пацієнтів [45–48].

Таким чином, гіпонатріємія є загрозливим для життя станом з високою смертністю. Причинні фактори гіпонатріємії різноманітні. Знання патофізіологічних механізмів розвитку гіпонатріємії та безпечна обережна корекція цього дисбалансу у поєднанні з етіологічною терапією може покращити результати лікування та виживаність пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.07.2019

Після доопрацювання / Revised: 14.08.2019

Прийнято до друку / Accepted: 30.08.2019

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119 (7 Suppl 1):S30–S35. PMID: 16843082 DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.005
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):70–76. PMID: 16141458 DOI: 10.1093/ndt/gfi082
- Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013;12(1):165–173. PMID: 22588025 DOI: 10.1016/j.arr.2012.04.006
- Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM.* 2006;99(8):505–511. PMID: 16861720 DOI: 10.1093/qjmed/hcl071
- Ball SG. How I approach hyponatraemia. *Clin Med. (Lond)* 2013;13(3):291–295. PMID: 23760706 DOI: 10.7861/clinmedicine.13-3-291
- Adrogue HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(7): 1140–1148. PMID: 22626822 DOI: 10.1681/ASN.2012020128
- Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA 3rd, Chiong JR, Dasta JF, Friend KE, Hauptman PJ, Peri A, Sigal SH. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int* 2015; 88: 167–177. doi:10.1038/ki.2015.4.
- Sterns RH. Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015; 372: 55–65. DOI: 10.1056/NEJMr1404489.
- Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332(7543):702–5. PMID: 16565125 PMID: PMC1410848 DOI: 10.1136/bmj.332.7543.702
- Zieg J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. *Front. Pediatr.* 2017;5:213. doi: 10.3389/fped.2017.00213.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Application of established pathophysiologic processes brings greater clarity to diagnosis and treatment of hyponatremia. *World J Nephrol.* 2017,6(2):59-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v6.i2.59>.
- Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI. Update on the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-MAS receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;4:201. doi:10.3389/fendo.2013.00201.
- Fernández-Atucha A, Izaguirre A, Fraile-Bermúdez AB, Kortajarena M, Larrinaga G, Martínez-Lage P, Echevarría E, Gil J. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *BMC.* 2017;8:5. DOI 10.1186/s13293-017-11028-8.
- Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, Bayes-Genis A, Pinto Y, Moore SA, Januzzi JL Jr. Hyponatremia, natriuretic peptides, and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the international collaborative of NT-proBNP study. *Circ Heart Fail* 2010;3(3):354–361. PMID: 20332419 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.915280.
- Pasantes-Morales H, Cruz-Rangel S. Brain volume regulation: osmolytes and aquaporin perspectives. *Neuroscience.* 2010;168:871–884. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.11.074.
- Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, Poch E, Chiodo JA 3rd, Dave J. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med.* 2016;129(5):537. e9-537.e23. PMID: 26584969 doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.005.
- Mocan M, Ternes LM, Blaga SN. Difficulties in the diagnosis and management of hyponatremia. *Clujul Medical.* 2016;89(4):464-469. DOI: 10.15386/cjmed-619.
- Fenske W, Sandner B, Christ-Crain M. A copeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(2): 219–233. PMID: 27156760 DOI: 10.1016/j.beem.2016.02.013
- Fenske WK, Christ-Crain M, Hürning A, Simet J, Szinnai G, Fassnacht M, Rutishauser J, Bichet DG, Styrk S, Allolio B. A copeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014; 25:2376–2383. doi:10.1681/ASN.2013080895.
- Park S, Eun LY, Kim JH. Relationship between serum sodium level and coronary artery abnormality in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2017;60(2):38-44. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.2.38>.
- Mukherjee D, Sinha R, Akhtar MS, Saha AS. Hyponatremic hypertensive syndrome - a retrospective cohort study. *World J Nephrol* 2017;6(1):41-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v6.i1.41>.
- Zieg J. Evaluation and management of hyponatraemia in children. *Acta Paediatr.* 2014; 103(10):1027–34. doi:10.1111/apa.12705.
- Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-Associated Hyponatremia: 2017 Update. *Front. Med.* 2017;4:21. doi: 10.3389/fmed.2017.00021.
- Hsu YJ, Chiu JS, Lu KC, Chau T, Lin SH. Biochemical and etiological characteristics of acute hyponatremia in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29(4): 369–374. PMID: 16243191 DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.02.014
- Achinger SG, Arieff AI, Kalantar-Zadeh K, Ayus JC. Desmopressin acetate (DDAVP)-associated hyponatremia and brain damage: A case series. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(12): 2310–2315. PMID: 25107337 DOI: 10.1093/ndt/gfu263
- Liamis G, Milionis H, Elisaf M: A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(1): 144–153. PMID: 18468754 DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004
- Agarwal R, Emmett M. The post-transurethral resection of prostate syndrome: Therapeutic proposals. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(1): 108–111. PMID: 8023816
- Ayus JC, Arieff AI. Glycine-induced hypo-osmolar hyponatremia. *Arch Intern Med.* 1997; 157(2): 223–226. PMID: 9009981
- Windpesslet M, Schwarz C, Wallner M. “Bowel prep hyponatremia” – a state of acute water intoxication facilitated by low dietary solute intake: case report and literature review. *BMC Nephrology* (2017) 18:54. DOI 10.1186/s12882-017-0464-2.
- Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1340-1349. doi: 10.1681/ASN.2016101139. PMID: 28174217 PMID: PMC5407738.
- Barsony J, Manigrasso MB, Xu Q, Tam H, Verbalis JG. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age (Dordr)* 2013;35(2): 271–288. PMID: 2218780 PMID: PMC3592950 DOI: 10.1007/s11357-011-9347-9

32. Lavagno C, Milani GP, Uestuener P, Simonetti GD, Casaula C, Bianchetti MG, Fare PB, Lava SA. Hyponatremia in children with acute respiratory infections: A reappraisal. *Pediatr Pulmonol*. 2017;7. doi: 10.1002/ppul.23671.
33. Al Shibli A, Abukhater D, Al Kuwaiti N, Nouredin MB, Al Harbi M, Al Kaabi A, Al Kaabi S, Hamie M, Al Amri A, Narchi H. Hyponatraemia and neurological complications in children admitted with bronchiolitis. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(3):175-80. doi: 10.1080/20469047.2016.1162390.
34. Weismann D, Schneider A, Huybye C. Clinical aspects of symptomatic hyponatremia. *Endocrine Connections*, 2016; 5, R35-R43. DOI: 10.1530/EC-16-0046.
35. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106(4):399-403. PMID: 10225241
36. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: Practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Critical Care*, 2013;17:206. <http://ccforum.com/content/17/1/206>. doi:10.1186/cc11805.
37. De Vecchisa R, Noutsias M, Ariano C, Cesaro A, Cioppaa C, Giasi A, Maurea N. Does Accidental Overcorrection of Symptomatic Hyponatremia in Chronic Heart Failure Require Specific Therapeutic Adjustments for Preventing Central Pontine Myelinolysis? *J Clin Med Res*. 2017;9(4):266-272. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr2933w>.
38. Ismail FY, Szylics A, Szylics M, Nagelkerke N, Ljubisavljevic M. Clinical semiology and neuroradiologic correlates of acute hypernatremic osmotic challenge in adults: a literature review. *Am J Neuroradiol* 2013; 34(12): 2225-2232. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3392>
39. Soupart A, Penninckx R, Namias B, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Brain myelinolysis following hypernatremia in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55(1):106-113. PMID: 8558165 DOI: 10.1097/00005072-199601000-00011
40. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 2014; 40(3): 320-331. PMID: 24562549 DOI: 10.1007/s00134-014-3210-2
41. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42. PMID: 24074529 DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006
42. Gankam Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. *Kidney Int* 2015;87(2): 323-331. PMID: 25100046 DOI: 10.1038/ki.2014.273
43. Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, Petrakova L, O'Reilly K. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol*, 2017;86(6):761-771. PMID: 28214374 doi: 10.1111/cen.13315.
44. Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2207-2216. PMID: 26039601 DOI: 10.1056/NEJMr1403672
45. Krummel T, Prinz E, Metten M-A, Borni-Duval C, Bazin-Kara D, Charlin E, Lessinger J-M, Hannedouche T. Prognosis of patients with severe hyponatraemia is related not only to hyponatraemia but also to comorbidities and to medical management: results of an observational retrospective study. *BMC Nephrol*, 2016;17:159. PMID: 27770791 DOI 10.1186/s12882-016-0370-z.
46. Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jorgensen U, Ulrichsen SP, Ring T, Jorgensen JO, Sorensen HT. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):71-81. PMID: 26036812 DOI: 10.1530/EJE-15-0111
47. Winzeler B, Jeanloz N, Nigro N, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, Blum C, Bock A, Huber A, Mueller B, Christ-Crain M. Long-term outcome of profound hyponatremia: A prospective 12 months follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2016;175(6): 499-507. DOI: 10.1530/EJE-16-0500
48. McCarthy K, Conway R, Byrne D, Cournane S, O'Riordan D, Silke B. Hyponatraemia during an emergency medical admission as a marker of illness severity & case complexity. *European Journal of Internal Medicine*, 2019;59:60-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.002>

**ФЕСЕНКО У.А.****ГИПОНАТРИЕМИЯ: ПРИЧИНЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ**

**Резюме:** Представлен анализ литературных источников по проблеме гипонатриемии. Описаны причинные факторы, клинические проявления, критерии тяжести гипонатриемии. Приведены диагностические алгоритмы для выявления причины гипонатриемии на основе осмолярности плазмы, волемического статуса пациента и фракционной экскреции натрия и уратов. Проведен анализ современных гайдлайнов по коррекции гипонатриемии, описаны показания и ограничения использования ваптанов.

**Ключевые слова:** гипонатриемия, вазопрессин, синдром несоответствующей секреции антидиуретического гормона, синдром потери солей, ваптаны.

**FESSENKO U.A.****HYPONATREMIA: CAUSES, CLINICAL MANIFESTATIONS AND CORRECTION**

**Abstract:** The literature dates on the problem of hyponatremia are analyzed. The causing factors, clinical manifestations and severity criteria of hyponatremia are discussed. The diagnostic algorithms for identifying the cause of hyponatremia based on the plasma osmolality, the patient's volemic status and the fractional excretion of sodium and urates are given. The recent guidelines on the correction of hyponatremia are presented and indications and restrictions for administration of vaptans are discussed.

**Key words:** hyponatremia, vasopressin, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, salt-wasting syndrome, vaptans.