

КИРИЛЮК М.Л.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Резюме. В лекции представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике и лечении центрального несахарного диабета.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет.

Определение. Центральный несахарный диабет — тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции вазопрессина (антидиуретического гормона — АДГ) и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

Вазопрессин представляет собой нонапептид, состоящий из 6-членного кольца, замкнутого дисульфидным мостиком, и трехчленной концевой части. Генетическим локусом регуляции синтеза АДГ является ген аргинин-вазопрессин-нейрофизин II (AVP-N), картированный на хромосоме 20p13. Этот ген инициирует синтез белка предшественника пропрессофизина в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. В нейросекреторных гранулах во время аксонального транспорта в нейрогипофиз прогормон энзиматически расщепляется до трех пептидов, из которых он состоит: аргинин-вазопрессина, нейрофизина и вазопрессин-гликопептида. Эти нейросекреторные гранулы генерируют высокоинтенсивное яркое пятно нейрогипофиза на T1-взвешенных МРТ-снимках.

Вазопрессин регулирует водный баланс через V2-рецепторы, локализованные в основном в собирательных канальцах почек. Ген V2-рецептора локализован на длинном плече X хромосомы (Xq28). Активация V2-рецепторов приводит к встраиванию белка «водной поры» аквапорина-2 на поверхность апикальной мембраны, что повышает проницаемость клеток для воды и обеспечивает ее реабсорбцию из просвета канальцев обратно в кровяное русло, уменьшая диурез.

Выработка вазопрессина стимулируется при гиповолемии (физическая нагрузка, гипертермия), жажде, гиперкапнии, стрессе (болевого, эмоционального), тошноте (в том числе вазовагальные при-

ступы, кетоацидоз, острая гипоксия, укачивание, прием препаратов, вызывающих рвоту), острой гипогликемии (инсулинотерапия), наркозе, под влиянием никотина, гистамина, ацетилхолина, адреналина, ангиотензина II и его аналогов, винкристина, клофибрата, карбамазепина, барбитуратов, высоких доз апоморфина, а угнетается — под воздействием норадреналина, глюкокортикоидов, предсердного натрийуретического гормона, алкоголя, галоперидола, антигистаминных препаратов (дипразин), некоторых антипсихотических препаратов (флуфеназин) и противосудорожных препаратов (дифенин, фенитоин).

Эпидемиология. Распространенность несахарного диабета в популяции составляет 0,004—0,01 % (US Census Bureau, Population Estimates, 2004). Отмечается мировая тенденция к росту распространенности центрального несахарного диабета, что связывают с повышением числа оперативных вмешательств, проводимых на головном мозге и гипофизе, а также количества черепно-мозговых травм, при которых случаи развития несахарного диабета составляют до 30 %. Считается, что несахарным диабетом одинаково часто страдают как женщины, так и мужчины. Пик заболеваемости приходится на вторую-третью декады жизни.

Этиология. Центральный (гипоталамический, нейрогипофизарный, нейрогенный, вазопрессин-чувствительный) несахарный диабет развивается при патологии структуры гена вазопрессина, в случае хирургического повреждения нейронов вазопрессина, при врожденных анатомических дефектах гипоталамуса или гипофиза, опухолях, инфильтративных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, повреждающих нейроны вазопрессина или волокна трактов, при повышенном метаболизме вазопрессина.

© Кирилук М.Л., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Этиология центрального несахарного диабета:**1. Первичный:**

— наследственный (генетический, семейный): синдром Вольфрама (DIDMOAD);

— врожденные анатомические дефекты: септооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия, микроцефалия;

— первичный ночной энурез;

2. Вторичный (приобретенный):

— идиопатический;

— черепно-мозговая травма;

— нейрохирургические вмешательства, лучевое поражение;

— опухоли (краниофарингиома, глиома, герминома, пинеалома, метастазы);

— синдром пустого турецкого седла;

— гранулематозное поражение ЦНС (гистиоцитоз Х, саркоидоз, лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит, аутоиммунный центральный несахарный диабет);

— нейроинфекции (менингит, энцефалит, абсцесс ЦНС);

— сосудистые изменения: инсульт, инфаркт, аневризма, тромбоз, эмболия, серповидноклеточная анемия;

— гипоксия;

— применение лекарств (клонидин).

Генетические причины. Семейный центральный несахарный диабет с аутосомно-доминантным типом наследования манифестирует в течение первой половины первой декады жизни ребенка (1–6 лет). Исходно нормальная секреция вазопрессина постепенно снижается с возрастом, с последующим развитием заболевания. Болезнь имеет высокую степень пенетрантности, но ее выраженность может варьировать в одной семье, и возможно спонтанное улучшение в среднем возрасте.

Семейная форма заболевания обусловлена мутациями в гене AVP-N. Дефицит вазопрессина также определяется при наследственном DIDMOAD синдроме (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный), включающем несахарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительных нервов и глухоту. Ген этого синдрома, известного также как синдром Вольфрама, картирован на хромосоме 4p.

Врожденные анатомические дефекты. Анатомические дефекты среднего мозга, такие как септооптическая дисплазия с агенезией мозолистого тела, голопрозэнцефалия и другие, могут быть ассоциированы с центральным несахарным диабетом. Эти пациенты далеко не всегда имеют внешние признаки краниофациальных аномалий.

Первичный ночной энурез. У здоровых детей наблюдается ночное повышение уровней вазопрессина, что ведет к увеличению осмолярности мочи и снижению ее объема. Таким образом, в норме преобладает дневной суточный ритм выделения мочи. У детей с первичным ночным энурезом отмечается снижение или отсутствие повышения уровней вазопрессина в ночные часы и экскреция большого объема разведенной мочи. Это предполагает, что дети с ночным энурезом могут иметь относительный первичный дефицит секреции вазопрессина.

Идиопатический несахарный диабет. Приблизительно в 10 % случаев центрального несахарного диабета у детей этиология заболевания неясна, в этом случае говорят об идиопатическом центральном несахарном диабете. Термин «функциональный идиопатический несахарный диабет» является неприемлемым. У детей с идиопатическим несахарным диабетом рекомендовано проводить количественное измерение α -фетопroteина и β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и регулярное МРТ-исследование головного мозга с целью выявления медленно растущих опухолей гипоталамуса (гермином). Причиной идиопатической формы несахарного диабета может быть и недиагностированный аутоиммунный лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит, диагностика которого весьма затруднительна в повседневной клинической практике.

Черепно-мозговая травма. Аксоны вазопрессин-содержащих крупноклеточных нейронов опускаются в заднюю долю гипофиза, их протяженность составляет около 10 мм. Травма, сопровождающаяся переломом основания черепа, может вызывать отек вокруг этих аксонов, приводя к транзиторному или стойкому несахарному диабету. Около половины пациентов с переломами турецкого седла приобретают стойкий несахарный диабет, с отсроченным началом развития через 1 месяц после травмы, в течение которого нейроны аксонов подвергаются ретроградной дегенерации. Преходящий посттравматический несахарный диабет начинается остро в первые сутки после повреждения и проходит через несколько дней.

Нейрохирургические вмешательства. Лучевое поражение. Одна из наиболее частых причин центрального несахарного диабета — нейрохирургическая деструкция вазопрессинозных нейронов после операции на гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиома, аденома гипофиза, метастазы). Важно различать полиурию, ассоциированную с послеоперационным центральным несахарным диабетом, от полиурии вследствие нормального выведения жидкостей, введенных во время операции. В обоих случаях моча может быть очень разбавленной и в большом объеме, превышающем 200 мл/м²/ч. Однако в первом случае осмолярность сыворотки будет высокой, а во втором — нормальной. Тщательное наблюдение в послеоперационном периоде также позволяет различить эти два состояния. Аксоны вазопрессина, спускающиеся из гипоталамуса в нейрогипофиз, оканчиваются на разных уровнях ножки гипофиза и железы. Поскольку хирургический разрыв этих аксонов может привести к ретроградной дегенерации гипоталамических нейронов, повреждение ближе к гипоталамусу нанесут вред большему количеству нейронов и приведут к более выраженной потере гормональной секреции.

Нередко отмечается трехфазный ответ. После операции наблюдается начальная фаза транзитор-

ного несахарного диабета, продолжающаяся от 1/2 до двух дней и являющаяся результатом отека области мозга, связанной с нормальной секрецией вазопрессина. Если отмечается значительная деструкция вазопрессиновых клеток, развивается вторая фаза, продолжающаяся до 10 дней и характеризующаяся нерегулируемым высвобождением вазопрессина умирающими нейронами. Третья фаза стойкого несахарного диабета развивается в случае, когда разрушено более 90 % вазопрессиновых клеток. В случае сочетанного дефицита вазопрессина и кортизола при оперативном лечении краниофарингиомы симптомы несахарного диабета могут быть замаскированы, поскольку дефицит кортизола нарушает клиренс свободной жидкости в почках. В этих случаях назначение только глюкокортикоидной терапии может ускорить полиурию и, соответственно, постановку диагноза несахарного диабета.

Лучевое поражение гипоталамуса с развитием несахарного диабета при лечении аденом гипофиза может иметь место в совокупности с гипопитуитаризмом, если в зону лучевого воздействия был вовлечен гипоталамус и/или нейрогипофиз.

После оперативного вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области при выписке пациента из стационара необходимо информировать его и лечащих врачей о различных вариантах течения послеоперационного центрального несахарного диабета, их симптомах и мерах предотвращения возможных осложнений, так как не исключена поздняя манифестация центрального несахарного диабета в сроке от 3–6 недель после операции и его спонтанная ремиссия.

Опухоли. Дисгерминома является одной из наиболее частых опухолей, приводящих к центральному несахарному диабету. Вследствие того, что гипоталамические вазопрессиновые нейроны распределяются достаточно широко в гипоталамусе, опухоли, приводящие к несахарному диабету, должны быть либо очень большими по размеру и с инфильтративным ростом, либо стратегически локализованными в точке соединения гипоталамо-нейрогипофизарного аксонального тракта в срединном возвышении. Герминома (герминативно-клеточная опухоль ЦНС, гонциотома) и пинеалома обычно развиваются вблизи гипоталамуса, где вазопрессиновые аксоны объединяются до вхождения в нейрогипофиз, и по этой причине являются наиболее частыми опухолями мозга, ассоциированными с несахарным диабетом. Герминомы могут иметь очень маленький размер и не определяться на МРТ в течение нескольких лет от начала полиурии. Эти опухоли часто секретируют α -фетопротейн и/или β -субъединицу ХГЧ, вызывающего преждевременное половое развитие у мальчиков. Исследование уровней α -фетопротейна и β -субъединицы ХГЧ в сочетании с МРТ гипоталамо-гипофизарной системы могут помочь в выявлении супраселлярного объемного образования, ассоциированного с несахарным диабетом. Кранио-

фарингиомы и глиомы зрительных нервов больших размеров могут привести к несахарному диабету, хотя в большинстве случаев он развивается в исходе оперативного лечения этих опухолей. 10–20 % пациентов с краниофарингиомой имеют выраженный несахарный диабет и приблизительно 35 % — парциальный дефект. Несхарный диабет может развиваться при менингиомах, а также вследствие метастатического поражения гипоталамуса при раке молочной железы, легкого, почки. Среди пациентов с несахарным диабетом вследствие опухолей гипофиза/гипоталамуса 70 % имеют дефицит гормона роста и 30 % — дефицит других гормонов аденогипофиза.

Синдром пустого турецкого седла в исходе врожденного дефекта диафрагмы турецкого седла либо нераспознанного инфаркта гипофиза также может быть ассоциирован с несахарным диабетом. Однако при дефекте диафрагмы чаще развиваются гипопитуитаризм и гиперпролактинемия, описана и акромегалия неопухолевого генеза.

Инфильтративные и аутоиммунные заболевания. Гистиоцитоз клеток Лангерганса и лимфоцитарный гипофизит являются наиболее частыми инфильтративными заболеваниями, вызывающими несахарный диабет. Около 10 % пациентов с гистиоцитозом имеют несахарный диабет, причем полиурия может предшествовать выявлению внутричерепного повреждения в течение нескольких месяцев или даже лет. Лимфоцитарный инфундибулонейрогипофизит может объяснить центральный несахарный диабет у более чем половины пациентов с идиопатической формой патологии, при этом возможна его ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями. Магнитно-резонансная томография выявляет увеличенный в размерах гипофиз и утолщение гипофизарной ножки. Биопсия нейрогипофиза определяет лимфоцитарную инфильтрацию гипофиза, гипофизарной ножки и крупноклеточных гипоталамических ядер. Остается нерешенным вопрос о возможной антиелоиндуцированной деструкции вазопрессиновых клеток. Действительно, более половины пациентов с центральным несахарным диабетом нетравматической природы имеют антитела, направленные против вазопрессин-содержащих клеток. Возможно, эти антитела не являются патогенетически обусловленными, но они выступают маркерами предшествующей нейрональной клеточной деструкции. Высокая распространенность антигипофизарных антител в общей группе центрального несахарного диабета (50 %) и при его идиопатическом варианте (60 %) по сравнению со здоровой популяцией (9 %) подтверждает роль аутоиммунитета в развитии центрального несахарного диабета. Повышение частоты встречаемости антигипофизарных антител в группе первичной полидипсии (39 %) может соответствовать доклинической фазе аутоиммунного центрального несахарного диабета, а также свидетельствовать о роли аутоиммунитета в патогенезе нарушений механизмов жажды.

Несахарный диабет также может развиваться в исходе гранулематозных заболеваний легких, включая саркоидоз и туберкулез.

Нейроинфекции. Инфекции, вовлекающие основание и оболочки мозга, такие как менингококковые, криптококковые, токсоплазмоз, врожденные цитомегаловирусные, ведут к развитию несахарного диабета, часто транзиторного. Исходом вирусных энцефалитов может стать парциальный или тотальный гипопитуитаризм в сочетании с несахарным диабетом разной выраженности.

Сосудистые поражения гипоталамуса в виде ишемии или кровоизлияния при сахарном диабете 1-го или 2-го типа, в результате большой кровопотери в родах, разрыва аневризмы, тромбоза или эмболии при сосудистых операциях (аортокоронарное шунтирование, стентирование), а также **прием некоторых лекарственных препаратов** (клонидин) также могут привести к центральному несахарному диабету.

Острая гипоксия, вызывая отек мозга, может привести к компрессии воронки гипофиза и манифестации транзиторного несахарного диабета.

Клиника. В диагностике несахарного диабета существенное место занимают анамнестические данные (семейный несахарный диабет, перенесенные и сопутствующие заболевания) и жалобы. При центральном несахарном диабете абсолютная (отсутствие/снижение концентрации АДГ в крови) недостаточность АДГ проявляется снижением реабсорбции воды в почках и выделением большого количества неконцентрированной мочи, что приводит к дегидратации (дефициту внутриклеточной и внутрисосудистой жидкости), развитию гиперосмолярности плазмы, активации осморорецепторов гипоталамуса и возникновению жажды. Полиурия возникает, если содержание вазопрессина снижается более чем на 75 %. Гиперосмолярность плазмы компенсируется полидипсией, поддерживающей осмолярность плазмы крови, слегка превышающей норму (285 ± 5 мосм/кг). При этом полидипсия носит вторичный, а полиурия — первичный характер.

У новорожденных и младенцев клиническая картина несахарного диабета значительно отличается от таковой у взрослых и достаточно трудна для диагностики. Эти пациенты не могут выразить желание в повышенном потреблении жидкости, и, если заболевание не будет диагностировано вовремя, возможно развитие необратимых повреждений мозга. Новорожденные и рожденные преждевременно с несахарным диабетом вследствие перинатальных гипоталамических повреждений теряют в весе с развитием гипернатриемии, осмолярность мочи часто достигает значений менее 150–100 мосм/кг. Тяжесть состояния этих новорожденных обусловлена основным заболеванием. Несахарный диабет часто исчезает через недели или месяцы.

У младенцев более старшего возраста ведущим симптомом в клинике являются повторные эпи-

зоды гипернатриемии и рвоты. Летальные исходы связаны с комой и судорогами. Другие дети плохо растут и прибавляют в весе, страдают от анорексии и рвоты при приеме пищи, гипотоничны, имеют запоры. Частой причиной обращения к врачу является задержка психомоторного развития. Эти симптомы являются следствием хронически пониженного объема жидкости в организме, которая может иметь гипертоническую консистенцию. Дети могут предпочитать воду молоку. Осмолярность мочи никогда не бывает высокой, но возможно превышение ее значений над осмолярностью плазмы. Полиурия появляется только в случае повышенного потребления ребенком жидкостей. Заболевание часто становится симптоматическим только после отнятия ребенка от груди. К моменту установки диагноза ребенок обычно имеет выраженный дефицит веса, сухую и бледную кожу, слезы и потоотделение отсутствуют.

Если несахарный диабет развивается после периода новорожденности, то классические симптомы (полиурия и полидипсия) развиваются, как правило, внезапно и остро. Пациенты предпочитают воду другим жидкостям, предпочитают прохладные напитки, объем выпитой жидкости достигает 10 литров и более. Объем выделенной мочи составляет от нескольких литров в сутки при частичном центральном несахарном диабете до 20 литров в сутки при полном центральном несахарном диабете. Полиурия может вызывать энурез, атонию мочевого пузыря и гидронефроз. Никтурия нарушает сон, ведет к усталости. Явная гипертоническая дегидратация возникает только в случаях невозможности выпить воду. Аппетит часто снижен, что ведет к дополнительной потере веса. При попытке ограничить потребление жидкости появляются симптомы повреждения ЦНС (раздражительность, заторможенность, атаксия, гипертермия, кома). Желудочно-кишечные проявления: постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта, запорам. Неврологические симптомы при несахарном диабете дизэнцефального генеза включают головные боли, рвоту, снижение полей зрения.

Лабораторная диагностика. Если все данные анамнеза и клинического статуса указывают на наличие патологической полиурии/полидипсии, в амбулаторных условиях необходимо исследовать следующие параметры крови и мочи: концентрацию натрия, калия, кальция, глюкозы, мочевины сыворотки крови, удельную плотность мочи, глюкозурию, осмолярность плазмы крови и мочи или их расчетные аналоги.

Измерение осмотической концентрации крови и мочи при проведении дифференциальной диагностики несахарного диабета имеет первостепенное значение, так как именно этот показатель влияет на секрецию АДГ через осморорецепторы гипоталамуса и является косвенным показателем действия гормона на V2-рецепторы почек.

Определение осмолярной концентрации плазмы крови и мочи проводят криоскопическим методом с помощью осмометра по снижению точки заморозания жидкости (у взрослого здорового человека осмолярность крови равна 280–300 мОсм/л, осмолярность мочи — 590–800 мОсм/л, а осмолярность ночной или максимально концентрированной порции мочи — 600–1200 мОсм/кг).

Осмотическая концентрация может рассчитываться по формуле из показателей биохимического анализа, которая имеет следующий вид:

Осмолярность плазмы (мосмоль/л) = $2 \times [\text{Na (мэкв/л)} + \text{K (мэкв/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$.

Показатели мочевины и общего белка можно не учитывать (сокращенная формула).

Определение относительной плотности мочи менее специфично для несахарного диабета и имеет некоторые ограничения, такие как выраженная зависимость результата от присутствия клеточных и неклеточных элементов (клеток крови, эпителия, бактерий и др.) и ошибки диагностики.

Диагностическими критериями несахарного диабета являются: количество выделенной мочи более 30 мл/кг/сут или более 3 л/сут, осмолярность сыворотки крови слегка повышена (более 300 мосм/кг), осмолярность мочи — менее 300 мосм/кг, гипостенурия, т.е. удельный вес мочи во всех порциях за сутки меньше 1008 при отсутствии азотемии. Чаше удельный вес составляет 1000–1005. В норме максимально концентрированная моча образуется при осмолярности плазмы 290–292 мосм/кг и концентрации вазопрессина в плазме 5–6 нг/мл. Если осмолярность сыворотки крови менее 270 мосм/кг или осмолярность мочи более 600 мосм/кг, диагноз несахарного диабета маловероятен.

В условиях стационара, главным образом у пациентов после нейрохирургических операций, центральный несахарный диабет вероятен в случаях, когда гиперосмолярность сыворотки крови (> 300 мосм/кг) ассоциирована с более низкой осмолярностью мочи. Всегда необходимо помнить об избытке жидкости во время и сразу после операции, с последующей гипосмолярной полиурией, которая может быть ошибочно диагностирована как несахарный диабет.

Тест с ограничением жидкостей. Этот тест позволяет установить диагноз несахарного диабета и провести дифференциальную диагностику между нефрогенным и центральным несахарным диабетом. Принцип данного теста состоит в том, что дегидратация повышает осмолярность плазмы крови. Осмолярность более 300 мосм/кг является мощным стимулом для секреции вазопрессина, что ведет, в свою очередь, к максимальному концентрированию мочи. Эквивалентом осмолярности в определенной степени может служить определение уровня натрия в сыворотке и удельный вес мочи.

Методика проведения. После ночного голодания больного взвешивают, после чего он прекращает

прием жидкостей, обычно с 06:00. Длительность водной депривации колеблется от 6–8 (у детей младшего возраста и при значительной полиурии) до 24 часов в зависимости от переносимости. Обычно дегидратация, стимулирующая выброс вазопрессина, наступает через 6–9 часов. Базальное лабораторное исследование включает определение уровней натрия в сыворотке крови или осмолярности плазмы крови. Каждый час пробы измеряется вес больного, объем и удельный вес мочи, натрий или осмолярность мочи. Если разность осмолярности мочи в двух последовательных пробах станет меньше 30 мосм/кг или происходит снижение веса больного на 5 %, проба после забора биоматериала на анализ должна быть прекращена. Это подтверждает наличие несахарного диабета вследствие полного отсутствия антидиуретического гормона.

Пробное лечение десмопрессином можно проводить отдельно на фоне дегидратации, назначив 10–25 мкг десмопрессина 1–2 раза в сутки или подкожно 1–2 мкг 1 раз в сутки в течение 2–3 суток. Можно назначить и таблетированный десмопрессин в дозе: детям — по 50 мкг 2 раза в сутки, взрослым — по 100 мкг 2 раза в день, и определять пробу Зимницкого, осмолярность или натрий мочи до и на фоне приема десмопрессина. В конце пробного лечения дополнительно определяют осмолярность плазмы или натрий сыворотки крови.

Вазопрессин плазмы крови. Тест с сухоядением является достаточным для диагностики несахарного диабета и дифференциальной диагностики между центральной и нефрогенной его формой у большинства пациентов. Можно в ходе теста определять также вазопрессин в плазме крови. Значение данного показателя относится прежде всего к дифференциальной диагностике между парциальным центральным и нефрогенным несахарным диабетом, при этом уровень гормона низкий в первом случае и высокий — во втором.

Проба с гипертоническим (3%) раствором хлорида натрия не нашла широкого применения в клинической практике и не имеет приоритета перед пробой с сухоядением.

Таким образом, основными клинико-лабораторными признаками центрального несахарного диабета являются:

1. Полиурия, никтурия.
2. Чрезмерно разведенная моча.
3. Жажда, общая дегидратация.
4. Полидипсия: количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 л.
5. Отсутствие заболеваний почек.
6. Снижение концентрации вазопрессина.
7. Повышение осмолярности мочи после лечения препаратами АДГ.

Инструментальная диагностика. МРТ головного мозга имеет существенное значение в диагностике центрального несахарного диабета. В норме нейрогипофиз представляет собой область яркого

свечения на T1-взвешенных снимках. Яркое пятно нейрогипофиза отсутствует или слабо прослеживается при центральной форме несахарного диабета, главным образом вследствие сниженного синтеза вазопрессина при этой форме заболевания. При первичной полидипсии яркое пятно нейрогипофиза сохраняется, вероятно вследствие того, что вазопрессин накапливается в нейрогипофизе в период длительного поступления жидкости в организм. Отсутствует характерный гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза. Этот МРТ-признак обладает 90% чувствительностью и 91% специфичностью. Кроме того, на МРТ выявляют опухоли, пороки развития гипоталамо-гипофизарной области, при которых может иметь место несахарный диабет. Дополнительные методы исследования: рентгенография легких, маммография, КТ органов брюшной полости.

Лечение. С 1974 года до последнего времени в качестве препарата выбора при заместительной терапии центрального (нейрогенного) несахарного диабета применяется десмопрессин для подкожного, внутривенного, интраназального и перорального применения — это синтетический аналог природного аргинин-вазопрессина, лишенного сосудосуживающей активности и обладающего более выраженным и продолжительным антидиуретическим эффектом. Аргинин-десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин) является синтетическим аналогом натурального АДГ аргинин-вазопрессина, который регулирует реабсорбцию воды, воздействуя непосредственно на почки через V2-рецепторы.

Детям до одного года десмопрессин не назначается. У детей от одного года до двух лет доза составляет 2–5 мкг интраназально, после двух лет и старше — эквивалентна взрослым. Взрослым десмопрессин назначают в виде капель в нос или в виде аэрозоля (спрей) по 5–10 мкг 1–2 раза в сутки (1 капля содержит обычно 5 мкг десмопрессина, одна доза спрея — 5 или 10 мкг), а также таблетированные формы для приема внутрь в начальной дозе 0,1 мг 2–3 раза в сутки внутрь за 30–40 минут до или через 2 часа после еды.

Интраназальное применение характеризуется более быстрым началом действия — через 15–30 минут. Побочный эффект в виде головной боли носит преходящий характер. При простудных или аллергических заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой носа и невозможностью интраназального применения десмопрессина, распыление препарата в полость рта в дозах, превышающих интраназальные в 1,5–2 раза, может помочь компенсировать симптомы полиурии-полидипсии.

Особого внимания требует лечение центрального несахарного диабета после нейрохирургических вмешательств или черепно-мозговых травм, поскольку до 75 % случаев заболевания имеют транзиторное, а 3–5 % — трехфазное течение, о чем шла речь выше (I фаза — 5–7 дней — центральный несахарный диабет; II фаза — 7–10 дней — синдром неадекватной

секреции аргинин-вазопрессина; III фаза — постоянный центральный несахарный диабет). После операции на головном мозге или черепно-мозговой травмы лечение десмопрессином назначается при наличии симптомов несахарного диабета (полидипсия, полиурия, гипернатриемия, гиперосмолярность крови) в дозе 0,05–0,1 мг 2–3 раза в сутки по потребности, учитывая возможность транзиторного и трехфазного вариантов течения заболевания. Каждые 1–3 дня оценивается необходимость приема препарата: пропускается очередная доза, контролируется возобновление симптомов несахарного диабета. Через 3–4 недели назначается постоянная терапия в подобранной дозе. Такой подход позволяет избежать возможных осложнений лечения, связанных с транзиторным или трехфазным течением центрального несахарного диабета, которые проявляются водной интоксикацией (гипонатриемия, повышение артериального давления, отеки, слабость, снижение уровня сознания вплоть до комы). Учитывая высокую вероятность ремиссии послеоперационного центрального несахарного диабета, которая обычно приходится на 3–6-й месяц после операции, при выписке из стационара пациента целесообразно инструктировать о симптомах водной интоксикации и мерах по ее предотвращению и лечению (рекомендовать снижение дозы/отмену десмопрессина, в тяжелых случаях — применение фуросемида).

При необходимости можно назначать парентеральные формы десмопрессина по 1–2 мкг подкожно 1 раз в сутки (в реанимационном отделении, некоторым психическим больным, при операциях на носе, при отеке слизистой оболочки носовых ходов, после трансназальной аденомэктомии).

В случае необходимости смены одной формы десмопрессина на другую можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы: клиническая эффективность 0,2 мг таблетированного десмопрессина равна таковой у 10 мкг интраназального. На практике таблетированная форма более удобна при небольшой (до 0,4 мг/сут) потребности пациента в препарате, так как таблетки выпускаются в двух различных дозировках (0,1 и 0,2 мг) и при необходимости легко делятся на части. Интраназальная форма бывает практически незаменима у пациентов с высокой потребностью в препарате (более 40 мкг/сут), которые составляют примерно 10–15 % от всех пациентов с центральным несахарным диабетом.

К дополнительным лекарствам, стимулирующим секрецию АДГ и/или повышающим чувствительность почечных канальцев к нему, которые используют при частичном центральном несахарном диабете, относятся препарат сульфонилмочевины первого поколения хлорпропамид (250–500 мг/сут), клофибрат (75 мг/сут) и карбамазепин (600 мг/сут). Назначение дробное, суточную дозу делят на 2–3 приема. При этом следует учитывать их побочные эффекты.

Список литературы

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет // Эндокринология: Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 673-677.
2. Кирилюк М.Л., Слынько Ю.А. Болезнь Хенда — Шюллера — Кристчена в практике эндокринолога. Случай из практики // Буковинський медичний вісник. — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 154-156.
3. Кирилюк М.Л., Слынько Ю.А. Гистиоцитоз, центральный несахарный диабет и беременность // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 4. — С. 42-43.
4. Кирилюк М.Л., Бедрень Р.В., Коновалов С.В., Коваль А.В., Аксенов В.В. Посттравматический несахар-

ный диабет // Здоровье мужчины. — 2005. — № 4(15). — С. 37-38.

5. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Фофанова О.В. Диагностика и лечение несахарного диабета: Метод. рекомендации. — М., 2003. — 26 с.

6. Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // Эндокринология. — 2009. — № 6(50), ч. II. — С. 26-36.

7. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: Дис... канд. мед. наук. — М., 2009. — 203 с.

8. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.

Получено 17.06.13 □

Кирилюк М.Л.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ЦЕНТРАЛЬНИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Резюме. У лекції наведені сучасні дані щодо епідеміології, етіології, патогенезу, діагностики та лікування центрального нецукрового діабету.

Ключові слова: центральний нецукровий діабет.

Kirilyuk M.L.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

Summary. The lecture presents modern data on epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of central diabetes insipidus.

Key words: central diabetes insipidus.