[Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России](http://krasgmu.ru/index.php?page%5bcommon%5d=org&id=1)

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Реферат

По эндокринологии

Несахарный диабет

 Куратор: к.м.н., асс.Дудина М.А.

 Выполнила: клин.ординатор Проскурина М.В

 Красноярск2018г

**Содержание:**

1.Определение и классификация несахарного диабета стр.1.

2. Клиническая картина заболевания стр 1-2.

3.Особенности диагностики несахарного диабета стр.2-4.

4. Лечение несахарного диабета стр. 4-6.

Несахарный диабет (НД) является гетерогенным клиническим синдромом, возникающим вследствие нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ) (центральный несахарный диабет — ЦНД), резистентности почек к действию АДГ (нефрогенный несахарный диабет — ННД) или избыточного потребления жидкости (первичная полидипсия — ПП). НД проявляется выделением большого количества мочи (полиурия) с низкой осмоляльностью (осмоляльность менее 300 мОсмоль/кг), полидипсией (объем потребляемой жидкости превышает 2 л/м2 /сут) и плохой прибавкой в массе тела. Полиурией считается выделение мочи в объеме, превышающем 2 л/м2 /сут или приблизительно 150 мл/кг/сут для новорожденных, 100—110 мл/кг/сут для детей до 2 лет, и 40—50 мл/кг/сут для старший детей и взрослых.

**Классификация несахарного диабета**

 1. Центральный

 Семейный: — аутосомно-доминантный (мутации гена пре- про-аргинин-вазопрессина — prepro-AVP2); — аутосомно-рецессивный (синдром Вольфрама: НД, сахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота); — анатомические дефекты среднего мозга (септооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия).

Приобретенный: — травматического характера (травма головы, нейрохирургические вмешательства); — опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома, метастазы различных опухолей); — гранулематозное поражение ЦНС (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфоцитарный гипофизит); — инфекции (энцефалит, менингит, абсцесс ЦНС); — сосудистое поражение (кровоизлияние, гипоксия, серповидно-клеточная анемия).

2. Нефрогенный

 Семейный: — рецессивный Х-сцепленный (ген V2- рецептора аргинин вазопрессина).

— аутосомно-рецессивный (ген аквапорина-2 — AQP2).

Приобретенный: — метаболический (гипокалиемия, гиперкальциемия); — хроническая почечная недостаточность; — осмотический (сахарный диабет); — нефрокальциноз; — обструкция мочевыводящих путей; — поликистоз почек.

3. Первичная полидипсия — психогенная — компульсивное потребление жидкости; — дипсогенная — понижение порога осморецепторов для жажды.

**Клиническая картина центрального несахарного диабета**

Для манифестации НД необходимо снижение секреторной способности нейрогипофиза на 85% .

Основными симптомами НД являются обильное учащенное мочеиспускание и сильная жажда. Часто объем мочи превышает 5 л, может даже достигать 8–10 л в сутки.

Гиперосмолярность плазмы крови стимулирует центр жажды. Пациент не может обходиться без приема жидкости более 30 мин. Количество выпитой жидкости при легкой форме заболевания обычно достигает 3–5 л, при средней степени тяжести — 5–8 л, при тяжелой форме — 10 л и более. Моча обесцвечена, ее относительная плотность — 1000–1003 г/л. В условиях избыточного употребления жидкости у больных снижается аппетит, происходит перерастяжение желудка, снижается желудочно-кишечная секреция, замедляется моторика ЖКТ, развиваются запоры. При поражении гипоталамической области воспалительным или травматическим процессом наряду с НД могут наблюдаться и другие нарушения, такие как ожирение, патология роста, галакторея, гипотиреоз, сахарный диабет (СД) . При прогрессировании заболевания обезвоживание приводит к сухости кожи и слизистых, уменьшению слюно- и потоотделения, развитию стоматитов и назофарингитов. При резком обезвоживании начинают нарастать общая слабость, сердцебиение, отмечается снижение АД, быстро усиливается головная боль, появляется тошнота. Больные становятся раздражительными, могут быть галлюцинации, судороги, коллаптоидные состояния.

**Диагностика ЦНД**

 На первом этапе диагностики проводится анализ жалоб, клинических симптомов, данных анамнеза. Клинические проявления и симптомы Основными симптомами развития НД являются постоянные полиурия и полидипсия (критерии полиурии см. выше). Имеет место ночная полиурия (что иногда расценивают как проявления энуреза), при недостаточном восполнении потерь жидкости отмечаются сухость кожных покровов и слизистых оболочек. У маленьких детей может развиваться выраженная дегидратация, наблюдается рвота при приеме пищи, запоры, повышение температуры тела, нарушения сна, раздражительность, плохая прибавка в росте и массы тела. Если развитие НД обусловлено внутримозговой опухолью (герминома, краниофарингиома, глиома и др.), у пациентов часто наблюдаются неврологические нарушения (головные боли, птоз, косоглазие, нарушение походки и др.), зрительные нарушения (снижение остроты и/или выпадение полей зрения, диплопия), симптомы, связанные с выпадением или гиперсекрецией тех или иных гормонов аденогипофиза. Данные анамнеза, возраст начала развития полидипсии и полиурии, а также характер потребления жидкости имеют большое значение для дальнейшего диагностического поиска. При семейном ЦНД заболевание манифестирует обычно в возрасте от 1 до 6 лет. Как правило, симптомы усиливаются в течение первых нескольких лет существования заболевания . При синдроме Вольфрама НД в подавляющем большинстве случаев манифестирует после 10 лет, его появлению предшествуют развитие сахарного диабета и атрофии зрительных нервов .

Характер приема жидкости. При НД пациенты предпочитают пить холодную негазированную воду; для пациентов с НД невозможны длительные перерывы в приеме воды (ребенку требуется жидкость каждые 15—30 мин) независимо от степени занятости или увлеченности чем-либо (игра, занятия в школе, просмотр телевизора и т.д.). При наличии соответствующих жалоб и клинических проявлений проводится следующий этап диагностики НД:

 1. Необходимо подтвердить наличие полиурии; для этого проводится сбор суточной мочи и/или анализ мочи по Зимницкому с определением ее общего количества и осмоляльности/относительной плотности по порциям; одновременно с этим подсчитывают количество выпитой за сутки жидкости (для оценки адекватности водного баланса).

2. Определяют осмоляльность плазмы крови.

3. При биохимическом анализе крови определяют уровни: — натрия (в том числе для выявления противопоказаний к проведению пробы с сухоедением или при невозможности определить осмоляльность плазмы крови), глюкозы, хлора, мочевины, креатинина — для исключения осмотического диуреза; — кальция общего и ионизированного, калия, белка — для исключения наиболее частых причин ННД (гиперкальциемия, гипокалиемия, обструктивная уропатия). Далее для дифференциальной диагностики между НД и ПП проводится проба с сухоедением. Она показана, если: — существует подтвержденная гипоосмотическая полиурия (осмоляльность мочи менее Важно! Если уровень натрия превышает 143 ммоль/л, а также при наличии у пациента опухоли хиазмально-селлярной области или гистиоцитоза из клеток Лангерганса проба с сухоедением не проводится. Она может привести к развитию жизнеугрожающего состояния вследствие быстрого развития обезвоживания и гипернатриемии . Алгоритм проведения пробы с сухоедением: — в течение ночи обследуемый может потреблять необходимое ему количество жидкости; — в 8.00 утра пациента взвешивают, измеряют осмоляльность и уровень натрия в плазме, а также осмоляльность (или удельный вес) и объем мочи, после чего пациент прекращает прием жидкостей; пища, которую пациент принимает во время пробы, не должна содержать много воды и легкоусвояемых углеводов (целесообразно употреблять вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы, отжатый творог); — измерение массы тела, определение уровня натрия и осмоляльности плазмы, осмоляльности или относительной плотности мочи, температуры тела, состояния слизистых оболочек, общего самочувствия ребенка необходимо проводить каждые 2 ч или чаще, в зависимости от состояния пациента; — важно тщательно следить за тем, чтобы ребенок не употреблял жидкость в ходе проведения теста. Для большинства пациентов достаточно ограничения приема жидкости в течение 7—8 ч (или меньше); в случае ПП тест может продолжаться до 12 ч . Тест прекращается, если: — масса тела пациента снижается на 3—5% от исходного; — повышается температура тела; — наблюдается ухудшение общего состояния пациента; — пациент больше не может переносить жажду; и/или уровень натрия плазмы крови превышает 143 ммоль/л; — осмоляльность плазмы превышает 295 мОсм/ кг H2 O; и/или осмоляльность мочи возрастает до нормальных значений; и/или разница осмоляльности мочи в двух последовательных пробах составляет менее 30 мОсм/кг (или при повышении уровня натрия на 3 ммоль/л). При наличии у ребенка НД, несмотря на повышение осмоляльности и/или уровня натрия в плазме (как результата обезвоживания), осмоляльность мочи не превышает осмоляльности плазмы, т.е. 300 мОсм/кг H2 O. При этом к концу пробы могут наблюдаться сухость кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, повышенная раздражительность. Если осмоляльность плазмы к концу пробы практически не изменяется, а осмоляльность мочи увеличивается до 600—700 мОсм/кг и более, НД любого генеза может быть исключен. Для дифференциальной диагностики между ННД и ЦНД в конце пробы пациенту вводят десмопрессин (10 мкг интраназально, или 0,1 мг перорально, либо 60 мкг сублингвально). Перед приемом десмопрессина пациента просят полностью опорожнить мочевой пузырь. Через 2 и 4 ч необходимо собрать мочу для определения объема и осмоляльности (или относительной плотности). Пациенту разрешается есть и пить, при этом объем выпиваемой жидкости не должен превышать объема мочи, выделенной за время проведения пробы с сухоедением. Повышение концентрации мочи более чем на 50% говорит о ЦНД, а менее чем на 50% — о ННД . При выявлении у ребенка нефрогенного НД дальнейшее обследование и лечение проводится у специалистов-нефрологов. Появление полиурии и жажды сразу после или через короткое время после нейрохирургического вмешательства (краниофарингиома, глиома, герминома и др.) указывает на развитие ЦНД и не требует проведения вышеуказанных диагностических процедур. Если диагностирован ЦНД, необходимо проведение дальнейших исследований для определения этиологии заболевания. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, в первую очередь хиазмально-селлярной области, позволяет определить наличие опухолевого образования, аномалий стебля/воронки гипофиза, анатомических дефектов среднего мозга. В норме на саггитальных Т1- взвешенных изображениях нейрогипофиз визуализируется в виде гиперинтенсивного сигнала. Отсутствие сигнала от нейрогипофиза является отличительным признаком гипоталамо-нейрогипофизарных нарушений и может указывать на наличие ранней стадии опухолевого процесса. При утолщении стебля гипофиза или воронки более 6 мм показано определение опухолевых маркеров (β-чХГ, α-фетопротеиин) для исключения герминативно-клеточной опухоли. При отсутствии повышения онкомаркеров повторную МРТ (и повторное определение онкомаркеров) необходимо проводить с интервалом 1 раз в 6 мес (или при появлении каких-либо новых симптомов) на протяжении 3 лет, затем 1 раз в 12 мес на протяжении 3—4 лет. Наличие на МРТ признаков утолщения стебля гипофиза или воронки может быть признаком развития инфильтративных заболеваний (в первую очередь, гистиоцитоза из клеток Лангерганса) или герминомы; также не исключено наличие гипофизита/инфундибулита. В таких случаях также целесообразно проводить периодическое гормональное обследование для оценки тропных функций аденогипофиза. Нередко симптомы ЦНД появляются за несколько лет до неврологических и других проявлений герминомы или гистиоцитоза .

**Терапия ЦНД**

Основная задача терапии НД — снижение объема выделяемой мочи и (в большинстве случаев) уменьшение жажды, что, в свою очередь, позволит ребенку поддерживать нормальный образ жизни. Специфическая терапия НД зависит от этиологии заболевания. Для решения этих задач необходимы:

— обеспечение свободного доступа к воде; — оптимизация пищевого рацион с целью уменьшения объема выделяемой жидкости (преимущественно с ННД); — для терапии ЦНД — применение аналога вазопрессина — десмопрессина; — для терапии ННД — использование препаратов, усиливающих реабсорбцию воды в почках; — терапия основного заболевания. При НД должен постоянно быть свободный доступ к воде. Однако длительный прием большого количества жидкости может привести к дискинезии желчевыводящих путей, опущению желудка, развитию синдрома раздраженного кишечника, а также к развитию гидронефроза. В настоящее время при лечении ЦНД препаратом выбора является десмопрессин (1-дезамино-8- D-аргининвазопрессина — ДДАВП) . Десмопрессин представляет собой синтетический аналог АДГ, в котором дезаминирован 1-цистеин и в 8 позиции L-изомер аргинина замещен на D-изомер. За счет этого десмопрессин оказывает более выраженный антидиуретический эффект, обладает большей продолжительностью действия по сравнению с АДГ. Вазопрессорный эффект десмопрессина в 2000— 3000 раз меньше такового у вазопрессина. Десмопрессин используют в форме интраназальных спрея или капель, пероральных таблеток и таблеток с лиофилизированной (мелт) субстанцией для сублингвального применения. Интраназальная форма препарата наиболее часто применяется во время операций, в послеоперационном периоде, при наличии тошноты и/или рвоты, при резко выраженном негативизме по отношению к таблетированным препаратам. Преимуществами таблетированных форм являются хорошая всасываемость, более широкие возможности изменения и подбора оптимальных доз препарата, в большинстве случаев — хорошая комплаентность пациентов. Кроме того, возможность давать десмопрессин в таблетках в очень маленьких дозах (до 0,025 мг) сводит к минимуму риск передозировки препарата у пациентов с низкой потребностью в заместительной терапии. Следует помнить, что длительность и сила действия препарата могут сильно варьировать, поэтому частота его приема и доза подбираются индивидуально. У детей до 3 лет лекарственная терапия ЦНД в большинстве случаев не применяется из-за опасности передозировки десмопрессина с развитием гипонатриемии. Гипонатриемия приводит к гипоосмоляльности внеклеточной жидкости и переходу воды в клетки, в том числе в клетки мозга. Как следствие, возможно развитие грозного осложнения — отека мозга (D). Достаточно сложно контролировать количество выделяемой мочи, поэтому целесообразно ориентироваться на объем потребляемой жидкости и/или уровень натрия в сыворотке. Если симптомы НД выражены значительно, повышенная жажда и частое мочеиспускание негативно влияют на развитие и состояние маленького ребенка, возможно очень аккуратное применение препаратов десмопрессина под строгим контролем уровня натрия и/или осмоляльности сыворотки. Целесообразно использовать десмопрессин в виде назального спрея, при этом препарат разводят физиологическим раствором в соотношении 1:10. Разведенный препарат дают через рот 1—2 раза в сутки.

Кроме того, при первоначальном подборе терапии каждую следующую дозу препарата рекомендуется применять после 1—2 ч диуреза в объеме более 4 мл/ кг/ч, т.е. после того, как в течение некоторого времени у пациента возникает обильное мочеиспускание, моча при этом становится светлой. Это способствует выведению осмотически свободной мочи и предотвращению развития гипонатриемии. При назначении препаратов десмопрессина проводится тщательный ежедневный подсчет и запись количества выпитой и выделенной жидкости; ежедневное определение уровня электролитов (натрия, калия) в сыворотке, при повышенном/сниженном уровне натрия определения проводятся несколько раз в сутки (обычно 2—3 раза); пациента ежедневно взвешивают для контроля баланса жидкости. Все эти мероприятия проводятся до стабилизации состояния. В последующем контрольные определения электролитов и баланса жидкости проводятся 1 раз в 3—6 мес. Необходимо объяснять пациентам и их родителям важность контроля баланса жидкости. Для предотвращения возможной передозировки препарата дозу десмопрессина для длительной заместительной терапии следует подбирать таким образом, чтобы суточное количество выделенной жидкости несколько превышало нормальные значения суточного диуреза (в норме количество выделяемой мочи составляет 15—30 мл/кг/сут). В среднем суточный диурез у детей с ЦНД в возрасте до 4—5 лет не должен быть меньше 1000 мл, в возрасте до 10 лет — 1200—1500 мл, у детей более старшего возраста — 1800—2000 мл. Особенно тщательный подход к назначению и подбору заместительной терапии препаратами десмопрессина требуется у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области или травматическое повреждение головного мозга. В этих случаях НД может иметь различные варианты развития. Послеоперационный НД может начинаться остро с полиурии, со спонтанным разрешением в течение нескольких дней. Выраженное интраоперационное повреждение или серьезная травма могут привести к развитию перманентного НД. НД может также иметь трехфазное течение. Первая фаза полиурии, вызванная повреждением гипоталамо-гипофизарной области и снижением уровня секреции АДГ, длится от нескольких часов (12—36) до нескольких дней. Затем наступает вторая фаза, длящаяся от 2 до 14 дней, так называемая «антидиуретическая» фаза. Она сопровождается неконтролируемым выделением АДГ из поврежденных нейронов. Затем следует третья фаза — фаза полиурии. Во время второй фазы важно не вызвать у пациента гипергидратации, что на фоне неадекватной секреции АДГ приводит к развитию гипонатриемии. У пациентов, перенесших нейрохирургическое вмешательство, независимо от характера течения ЦНД после операции (при условии проведения адекватной инфузионной терапии, введении препаратов десмопрессина), при уровне натрия в сыворотке ≤145 ммоль/л чаще всего наступает спонтанное исчезновение симптомов НД (как правило, через 3—6 мес после операции). Если у пациентов в послеоперационном периоде уровень натрия в сыворотке 145 ммоль/л, высока вероятность развития перманентного НД. Эти особенности течения ЦНД в послеоперационном периоде важно учитывать при подборе дозы десмопрессина. Важно предупреждать пациентов и/ или их родителей о необходимости контроля выпитой и выделенной жидкости, отмены препарата при появлении отеков и/или изменении баланса жидкости с последующей консультацией у лечащего эндокринолога . В ряде случаев после объемного хирургического вмешательства по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области у пациентов наряду с полиурией, вызванной развитием ЦНД, наблюдается олиго- или адипсия. Сочетание полиурии с недостаточным поступлением жидкости в организм приводит к быстрому развитию гипернатриемии и гиперосмолярного состояния. Для предотвращения подобных осложнений проводится принудительное выпаивание таких пациентов (часто, но небольшими — 50—100 мл объемами воды), параллельно проводится подбор дозы десмопрессина, при необходимости — соответствующая инфузионная терапия. Целью этих манипуляций является достижение эуволемического состояния и нормализация уровня натрия в плазме. У данной группы пациентов в течение первых 4—6 мес после операции необходимо проводить определение уровня натрия и/или осмоляльности крови 1 раз в 10—14 дней с соответствующей коррекцией дозы десмопрессина.

Список литературы :

1. Клинические рекомендации по несахарному диабету 2014г.

2.Эндокринология учебник И.И. Дедов, Г.А Мельниченко, В.В Фадеев Москва, изд. Литтера. Стр.66-71.

3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета.

К.м.н., в.н.с. Н.А. СТРЕБКОВА, ж. Проблемы эндокринологии 01.2014г

4. Центральный несахарный диабет – современные представления о диагностике и лечении Анцифиров М.Б.Маркина Н.В.
РМЖ (Русский медицинский журнал) № 13 2014г.

5. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Фофанова О. В. Диагностика и лечение несахарного диабета: метод. рекомендации. М., 2003