

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

**Рецензия к.м.н., доцента кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО,
Осетровой Натальи Боровны на реферат ординатора второго года обучения по
специальности «Терапия», Адамян Рипсиме Ашотовны по теме: «Несахарный диабет»**

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента: *Замечаний нет.*

28.03.2022 Дата:

Осетрова Н.В.

Григорьев

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Адамян Р.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Несахарный диабет»

Выполнила:
Ординатор 2 года
Обучения, Адамян Р. А.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Центральный несахарный диабет (ЦНД); синонимы: нейрогенный несахарный диабет, гипоталамический несахарный диабет, гипофизарный несахарный диабет, несахарное мочеизнурение – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

Нейрогипофиз – задняя доля гипофиза, в которой депонируются и секретируются гормоны гипоталамуса – вазопрессин и окситоцин.

Вазопрессин – пептидный гормон паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, основная функция которого – регуляция водного гомеостаза.

Осмоляльность, мОсм/кг – концентрация всех растворенных веществ, которая при несахарном диабете (НД) преимущественно определяется объемом воды в крови и в моче.

Осмолярность, мОсм/л – показатель, аналогичный осмоляльности, расчет которого проводится по формуле $2 \times [\text{Na (ммоль/л)} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$.

ЭТИОЛОГИЯ

Основные причины ЦНД представлены в табл. 1. В большинстве случаев этиологию заболевания выявить не удастся. Повышение чувствительности визуализирующих методик и осведомленность о воспалительной, аутоиммунной и сосудистой природе ЦНД позволяют уменьшить число его идиопатических случаев. В 8–50% случаев при ЦНД выявляются патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли, инфилтративные изменения и др.). Травмы гипоталамуса, ножки гипофиза, нейрогипофиза при открытых или закрытых травмах головного мозга и ЦНД, возникший после оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области, могут составлять до 6% и 35% общего числа больных ЦНД соответственно [1, 2]. ЦНД встречается у 15% больных с субарахноидальными кровоизлияниями [3]. Гистиоцитоз Лангерганса, саркоидоз, наследственный ЦНД и другие заболевания (см. табл. 1) составляют менее 15% [1, 2].

Наследственный (семейный) ЦНД составляет, по данным зарубежных авторов, около 5% всех случаев заболевания. Может проявляться как аутосомно-доминантное заболевание вследствие инактивирующих мутаций в гене AVP, приводящих к продукции препровазопрессина с измененной пространственной конформацией, не подлежащего дальнейшему транспорту и процессингу, который скапливается в секреторном аппарате крупноклеточных нейронов. Мутантный предшественник AVP стимулирует аутофагоцитарный процесс, вызывает нейротоксичность и потерю AVP-секретирующих нейронов. Наличие одного мутантного аллеля в данном случае достаточно для запуска этого процесса. Подобные мутации в гене AVP описаны в последовательностях сигнального пептида, нейрофизина II и самого гормона. При аутосомно-доминантном ЦНД возраст дебюта заболевания широко варьирует в диапазоне от раннего детства до 20 лет, с медианой в 10 лет, что отражает различия в скорости дегенерации крупноклеточных нейронов. Продукция же AVP в мелкоклеточных нейронах, синтезирующих одновременно AVP и КРГ и транспортирующих его в область срединного возвышения, при этом не страдает, свидетельствуя о нейрональных различиях в процессинге или транскрипции мутантного предшественника гормона. При аутосомно-рецессивном ЦНД мутации гена AVP затрагивают аминокислотные последовательности, не участвующие в его внутриклеточном транспорте, а скорее всего, нарушающие его конечный процессинг, что не вызывает нейротоксичности и гибели крупноклеточных нейронов [4, 5].

Синдром Вольфрама (синоним: DIDMOAD синдром – аббревиатура от английских названий основных проявлений заболевания: несахарный диабет [Diabetes Insipidus], сахарный диабет [Diabetes Mellitus], атрофия зрительных нервов [Optic Atrophy], глухота [Deafness]) – является редким аутосомно-рецессивным, нейродегенеративным заболеванием. Проявления этого заболевания не всегда бывают полными, чаще этот синдром дебютирует сахарным диабетом и атрофией зрительных нервов на первой декаде жизни и ЦНД и глухотой – на второй. Могут также присоединяться и дополнительные симптомы, связанные с дилатацией мочевыводящих путей (вследствие снижения иннервации стенки мочевого пузыря), прогрессирующей атаксией с атрофией ствола головного мозга, атрофией гонад. Синдром Вольфрама – генетически гетерогенное заболевание, связанное в одних случаях с инактивирующими мутациями в гене WFSI (локусы p16.1 и q22–24 на хромосоме 4), который кодирует 890 аминокислотный гликопротеин (вольфра-мин), обнаруживаемый в эндоплазматическом ретикулу-ме. В других случаях заболевание вызывается делециями в митохондриальном геноме [1, 6].

Таблица 1. Причины центрального несахарного диабета [1]

ПЕРВИЧНЫЙ	наследственный	аутосомно-доминантный аутосомно-рецессивный синдром Вольфрама (DIDMOAD)
	нарушения развития мозга	септо-оптическая дисплазия микроцефалия
	идиопатический	–
ВТОРИЧНЫЙ	травматический	черепно-мозговая травма после операции (транскраниальной, транссфеноидальной)
	опухолевый	краниофарингиома, пинеалома, герминома, макроаденома гипофиза, метастазы в гипофиз
	воспалительный	саркоидоз, гистиоцитоз лимфоцитарный инфундибулонеурогипофизит аутоиммунный ЦНД
		инфекции менингит, энцефалит синдром Гийена-Барре
	сосудистый	аневризма инфаркт синдром Шиена (апоплексия гипофиза) серповидно-клеточная анемия

Врожденные анатомические дефекты развития среднего и промежуточного мозга, такие как септооптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозэнцефалия, а также различной степени выраженности нарушения формирования гипофиза и гипоталамуса, могут быть связаны с наличием ЦНД, и следует отметить, что они не всегда имеют внешние признаки черепно-лицевых аномалий [1, 4].

ЦНД вследствие черепно-мозговой травмы или оперативного вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области может иметь некоторые особенности, а именно так называемый «трехфазный ответ». Он характеризуется фазой полиурии-полидипсии, через несколько дней перетекающей в более продолжительную (около недели) фазу антидиуреза, которая, в свою очередь, может заканчиваться выздоровлением или развитием постоянного ЦНД. Эти фазы являются результатом/ отражением последовательности патологических изменений в нейрогипофизе: отек/повреждение нейрогипофиза, последующий нерегулируемый выброс AVP из запасов и дальнейшее восстановление/невосстановление функции нейрогипофиза соответственно. Острый послеоперационный ЦНД наблюдается у менее чем 30% пациентов и в более чем половине случаев имеет транзиторный характер.

Симптомы послеоперационного ЦНД могут быть замаскированы наличием надпочечниковой недостаточности, поскольку дефицит кортизола снижает выделение воды почками. При этом назначение глюкокортикоидных препаратов приводит к появлению или увеличению полиурии [7].

Некоторые опухоли, такие как краниофарингиома, герминома или пинеалома, характеризуются первичным поражением супраселлярной базальной гипоталамической области (т.е. места отхождения ножки гипофиза от гипоталамуса), в связи с чем довольно часто сочетаются с ЦНД. При этом герминомы могут иметь очень маленький размер и не определяться на МРТ в течение нескольких лет от начала симптомов ЦНД. Ранняя диагностика герминомы возможна по определению в крови продуктов ее секреции альфа-фетопротеина и бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека, причем последний может вызывать преждевременное половое развитие у мальчиков. Нейрогипофиз более чем в два раза чаще поражается метастазами, чем аденогипофиз, что связано с особенностями его кровоснабжения (артериальное, тогда как для аденогипофиза – венозное). Возникновение ЦНД у больного, имеющего в анамнезе онкологическое заболевание, в 90% случаев связано с метастазированием опухоли. Наиболее часто метастазируют в гипофиз рак молочной железы, легких, простаты и почек, а также лимфомы. Аденомы гипофиза вызывают клиническую картину ЦНД только в 1% случаев, тогда как развитие ЦНД при метастазах в гипофиз встречается в 40–60% случаев. Низкая частота ЦНД при аденомах гипофиза, по-видимому, обусловлена их медленным ростом, приводящим к постепенному вытеснению нейрогипофиза кзади и кверху, что способствует сохранению его функции. При метастазировании опухолей в гипофиз инфильтративный рост и преимущественное поражение нейрогипофиза обуславливают частое развитие ЦНД [1, 8].

В большинстве случаев, когда причиной ЦНД являются гранулематозные заболевания (гистиоцитоз Лангерганса, саркоидоз и др.), имеются другие системные проявления этих болезней, например, поражение костного скелета и легких. При гистиоцитозе Лангерганса и саркоидозе клиническая картина ЦНД наблюдается примерно у 30% пациентов. Редкими причинами гранулематозных заболеваний гипофиза являются туберкулез, сифилис и грибковые инфекции [9, 10].

Лимфоцитарный инфундибулонеурогипофизит (ЛИН) характеризуется утолщением ножки гипофиза и инфильтрацией задней доли гипофиза лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. Может сочетаться с лимфоцитарной инфильтрацией аденогипофиза, что проявляется также дефицитом гормонов, синтезируемых в передней доле гипофиза. При этом заболевании выявляются антитела к различным структурам клеток гипофиза, но низкая специфичность этих антител и отсутствие стандартизированных методик не позволяют их использовать в диагностических целях. Заболевание нередко возникает при беременности и в послеродовом периоде. Гипофизит может быть частью IgG4-связанного синдрома и достаточно частым осложнением онкоиммунотерапии препаратами ингибиторами иммунных контрольных точек (анти CTLA-4, анти PD-1) [1, 11]. В последнее время как отдельное заболевание распознается аутоиммунный ЦНД, который характеризуется утолщением ножки гипофиза и наличием антител к AVP-секретирующим клеткам гипоталамуса (AVPк-АТ). Титр AVPк-АТ имеет клиническое значение (рост титра антител связан с нарастанием проявлений полиурии), отражающее их патогенетическое действие на развитие ЦНД, но определение их имеет те же ограничения, что и антител к гипофизу при ЛИН. Предполагается, что ЛИН и аутоиммунный ЦНД являются частью одного патологического процесса, проявляющегося аутоиммунным поражением структур гипоталамо-гипофизарной области [1].

Синдром Шиена (синонимы: синдром Шиена-Симмондса, апоплексия гипофиза) представляет собой септико-эмболический или ишемический инфаркт гипофиза, спровоцированный выраженной гипотензией, массивным кровотечением, тромбоэмболией или сепсисом у женщин после родов, приводящий к гипопитуитаризму и дефициту AVP.

Аналогичный синдром описан также при кровопотерях другого генеза, в том числе и у мужчин.

Синдром Шиена – нечастая причина ЦНД, и в последние годы встречается реже.

Концентрационная способность почек нередко снижена у женщин с синдромом Шиена, что выражается в частичном дефекте осморегулируемой секреции AVP без выраженной полиурии. При этом заболевании у 35% и 40% пациенток обнаруживаются антитела к гипофизу и гипоталамусу соответственно, что может свидетельствовать об ошибочной диагностике синдрома Шиена при наличии лимфоцитарного гипопизита в непосредственном послеродовом периоде или о патогенетической роли аутоиммунитета в развитии этого синдрома, пусковым механизмом для которого явилась секвестрация антигенов при ишемическом некрозе тканей гипофиза [1, 12].

Причиной ЦНД также могут служить нарушения кровоснабжения нейрогипофиза системой нижней гипофизарной артерии, обнаруживаемые при оценке перфузии контрастного вещества в задней доле гипофиза, что может иметь место у 25% пациентов с идиопатической формой болезни. При нарушении кровоснабжения в бассейне средней мозговой артерии, наряду с различной неврологической симптоматикой, может наблюдаться ЦНД, осложненный адипсией, за счет ишемического повреждения осморорецепторной области. В литературе описано возникновение ЦНД при серповидно-клеточной анемии, рассеянном склерозе, нейроинфекциях, синдроме Гийена-Барре, инфарктах и разрыве или клипировании аневризм головного мозга [1, 12].

ПАТОГЕНЕЗ

ЦНД входит в группу заболеваний НД, которая объединяет заболевания, различные по патогенезу, но проявляющиеся общей симптоматикой полидипсии-полиурии.

При НД, за исключением первичной полидипсии, абсолютная (отсутствие/снижение гормона в крови) или относительная (резистентность к действию гормона) недостаточность AVP проявляется снижением реабсорбции воды в почках и выделением большого количества неконцентрированной мочи, что приводит к дегидратации (дефициту внутриклеточной и внутрисосудистой жидкости), развитию гиперосмоляльности плазмы, активации осморорецепторов гипоталамуса и возникновению жажды.

При первичной полидипсии (ПП) не выявляется какого-либо дефицита секреции или действия AVP. Причиной заболевания служат, как правило, снижение порога чувствительности центра жажды, т.е. пациент чувствует жажду при совершенно нормальной или даже сниженной концентрации электролитов/осмоляльности крови, а также потребляет избыточное количество жидкости вследствие компульсивного (маниакального) желания пить, что может наблюдаться при манифестации различных психических расстройств. Объем циркулирующей жидкости в организме у таких пациентов повышен. Разведение крови проявляется снижением уровней электролитов/осмоляльности, что приводит к физиологическому блоку синтеза и секреции AVP и, таким образом, водному диурезу, целью которого является выведение лишней воды, поступившей в организм.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЦНД встречается со средней частотой 1:25 000, распространенность в различных популяциях варьирует от 0,004% до 0,01%. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет. По различным данным, заболевание может одинаково часто встречаться как у мужчин, так и у женщин, но, как показано на московской популяции, преобладают женщины в соотношении 2,2:1 [1].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

Несахарный диабет (E23.2).

Нефрогенный несахарный диабет (E25.1).

Полидипсия (R63.1).

Таблица 2. Классификация несахарного диабета по этиологии

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ	нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции AVP
ПОЧЕЧНЫЙ	резистентность почек к действию AVP
ПЕРВИЧНАЯ ПОЛИДИПСИЯ	<i>психогенная</i> – компульсивное (маниакальное) потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции AVP <i>диписогенная</i> – снижение порога чувствительности осморецепторов для жажды
ГЕСТАГЕННЫЙ	во время беременности; повышенное разрушение эндогенного AVP ферментом плаценты аргининаминопептидазой
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ	у детей до года; повышение активности фосфодиэстераз, приводящее к быстрой деактивации рецептора к AVP
ЯТРОГЕННЫЙ	бесконтрольный прием диуретиков, рекомендации врачей пить больше жидкости, прием препаратов, нарушающих действие AVP (демеклоциклин, препараты лития и др.)

Таблица 3. Классификация НД по тяжести и степени компенсации

Классификация НД по тяжести течения:

легкая – выделение мочи до 6-8 л/сут без лечения;

средняя – выделение мочи до 8-14 л/сут без лечения;

тяжелая – выделение мочи более 14 л/сут без лечения.

Классификация НД по степени компенсации:

компенсация – при лечении жажда и полиурия не беспокоят;

субкомпенсация – при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня;

декомпенсация – жажда и полиурия сохраняются.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Этиологическая классификация несахарного диабета приведена в табл. 2.

Классификация несахарного диабета по степени тяжести представлена в табл. 3.

ДИАГНОСТИКА

Рекомендация 1. Популяционный скрининг несахарного диабета не рекомендуется.

Комментарии. Несахарный диабет является редким заболеванием с яркой клинической симптоматикой, поэтому необходимости в проведении популяционного скрининга нет [1].

Рекомендация 2. Обязательное обследование на наличие ЦНД рекомендуется проводить у пациентов после перенесенных нейрохирургических вмешательств, черепно-мозговых травм, субарахноидальных кровоизлияний.

Комментарии. Частота возникновения ЦНД после травматизации sellarной области варьирует от 1 до 60% (со средними значениями порядка 12–16%) и зависит от типа оперативного вмешательства, характера удаляемой опухоли и др. Манифестация ЦНД чаще наступает на 1–2-й день после операции, но его появление регистрируется также на протяжении нескольких недель. Такая высокая частота и потенциально серьезные последствия нарушения водно-электролитного обмена у пациентов с потенциально

ограниченным доступом к самостоятельному восполнению потерь жидкости требуют контроля баланса выделено/выпито [1, 13–15].

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Основные симптомы НД у взрослых следующие [4, 5]:

- жажда (полидипсия; количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 л);
- обильное, учащенное мочеиспускание (полиурия), ночное мочеиспускание (никтурия);
- общая дегидратация (сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения), при не-адекватности восполнения потерь жидкости наступает резко выраженная дегидратация, проявляющаяся общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением;
- желудочно-кишечные проявления (постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, дегидратация может приводить к снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта и запорам);
- общая слабость, быстрая утомляемость, нарушения сна в большей части случаев связаны с необходимостью частого просыпания ночью для мочеиспускания и питья;
- при наличии патологии гипоталамо-гипофизарной области могут наблюдаться симптомы, связанные с вторичным дефицитом гормонов передней доли гипофиза и неврологические нарушения как результат сдавления опухолью структур головного мозга (например, сужение/выпадение полей зрения).

В дебюте заболевания классические симптомы полиурии и полидипсии, как правило, возникают остро, но в некоторых случаях развитию ЦНД предшествует период полидипсии без снижения максимальной концентрационной способности почек, что может отражать начальную, но не критическую потерю AVP-секретирующих нейронов.

Рекомендация 3 (С3). На всех этапах обследования рекомендуется исключать неадекватность жаждоощущения [16]:

- ощущение жажды/сухости при нормальной или низкой осмоляльности/уровня натрия крови или отсутствии объективной сухости слизистой полости рта;
- отсутствие жажды/сухости во рту при гиперосмоляльности и гипернатриемии или объективной сухости слизистой полости рта;
- постоянное чувство жажды/сухости во рту с невозможностью его подавления даже большим объемом выпитой жидкости;
- аномальные ощущения в полости рта – жжение, раздражение, покалывание, горечь и др.

Комментарии. У пациентов с ПП, в отличие от ЦНД, нет уменьшения объема циркулирующей жидкости, а наоборот, наблюдается его увеличение, поэтому для них не характерно наличие симптомов дегидратации, напротив, пациенты могут предъявлять жалобы на потливость или слюнотечение. При опросе пациента необходимо учитывать, что больные с ПП иногда подменяют жалобы на жажду компульсивным желанием приема жидкости, или ощущением сухости, или другими неприятными ощущениями в полости рта (жжение, горечь), что должно учитываться при опросе пациента. При ПП пациенты могут отвлекаться от жажды, например, во время ночного сна, при длительном походе на экскурсии, в магазины или увлеченном занятии каким-либо другим делом.

Патология центра жажды может наблюдаться как самостоятельное нарушение в виде гипердипсии, гипоили адипсии. Центр жажды может поражаться дополнительно к ЦНД, что представляет собой особую опасность развития тяжелой гипо- или гипернатриемии. Не существует объективных тестов для оценки жажды, поэтому рекомендуется ее оценка относительно измеряемых показателей крови.

Таблица 4. Протокол пробы с сухоядением по G.L.Robertson (2001)

Фаза дегидратации

1. взять кровь на осмоляльность и натрий
2. собрать мочу для определения объема и осмоляльности
3. взвесить больного
4. измерить АД и пульс

} В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного через 1 или 2 ч повторять пункты 1–4

На пробе больному не разрешается пить, желательна также ограничение пищи, по крайней мере, в течение первых 8 ч проведения пробы; при кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемые углеводы; предпочтительны вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы.

Проба прекращается:

1. при потере более 5% массы тела;
2. невыносимой жажде;
3. объективно тяжелом состоянии пациента;
4. повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы (ЦНД и ННД);
5. повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг (ПП).

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При физикальном осмотре у пациентов на фоне дегидратации отмечается сухость губ, языка, слизистой рта.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рекомендация 4. Рекомендуются обследование для исключения НД при выявлении персистирующей гипотонической полиурии: выделение более 3 л или более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки; осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг или относительная плотность мочи менее 1005 г/л во всех порциях разовой мочи или анализа мочи по Зимницкому [1,2]

Рекомендация 5. После подтверждения гипотонической полиурии рекомендуется исключение наиболее частых причин нефрогенного несахарного диабета: гипергликемия, глюкозурия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипокалиемия, почечная недостаточность [1, 17].

Рекомендация 6. Для подтверждения НД рекомендуется одномоментное измерение осмоляльности мочи и осмоляльности/натрия крови. Гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) соответствует диагнозу НД [18].

Рекомендация 7. При отсутствии диагностических маркёров, указанных в п. 6, рекомендуется проведение пробы с сухоядением для исключения первичной полидипсии [1, 18].

Комментарии. У большинства пациентов с ЦНД механизмы регуляции жажды полностью сохранены, и поддержание нормальных электролитных показателей крови происходит путем приема большого, но адекватного потерям объема жидкости, что также имеет место при ННД. При этом функциональные резервы организма также в большинстве случаев не допускают развития водной интоксикации (гипонатриемии и гипоосмоляльности) при избыточном потреблении жидкости у пациентов с ПП, что происходит благодаря резкому снижению секреции AVP при снижении осмоляльности крови ниже пороговых величин и водному диурезу. Различия между НД центрального или нефрогенного генеза и ПП становятся очевидными только в условиях дегидратации, что является целью проведения пробы с сухоядением. Протокол пробы представлен в табл. 4. Проведение пробы при наличии гипернатриемии противопоказано.

Длительность пробы с сухоядением зависит от причины и выраженности полидипсии. Пациенты с НД могут быстро обезвоживаться в течение нескольких часов, тогда как достижение пациентами с ПП целевой осмоляльности мочи, позволяющей исключить наличие НД, может длиться 12–24 ч. При этом более половины пациентов с синдромом полидипсии-полиурии имеют ПП, а возможность оперативного определения уровней электролитов крови не всегда доступна в вечерне-ночные часы. Именно поэтому целесообразно предварительное ограничение приема жидкости для сокращения длительности пробы и переноса пика дегидратации на утренние и дневные часы. Для этого с пациентом обсуждается период, в течение которого он полностью ограничивает питье (как правило, он составляет 12 ч, что является общей рекомендацией подготовки к сдаче большинства анализов крови), чтобы утром на момент начала пробы он испытывал чувство сухости во рту и жажду без значимого нарушения общего самочувствия.

Рекомендация 8. После исключения первичной полидипсии и подтверждения диагноза НД для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного НД рекомендуется проведение теста с десмопрессинном [1, 18].

Комментарии. Тест с десмопрессинном проводится для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета. В его основе проверка чувствительности пациента к действию десмопрессина, т.е. сохранение функциональной активности V2-рецепторов. Тест проводится сразу после окончания пробы с сухоядением, когда достигнут максимум возможности секреции/действия эндогенного AVP (табл. 5). Пациенту дается или 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания, или 60 мкг в виде подъязычных лиофилизированных таблеток МЕЛТ, или 10 мкг интраназально в виде спрея. Осмоляльность мочи измеряется до приема десмопрессина и через 2 и 4 ч после. Если прирост осмоляльности мочи относительно величин, достигнутых на фоне дегидратации, составит более 50%, то чувствительность V2-рецепторов почек сохранена и имеется ЦНД, если менее 50% – то ННД. В ходе теста пациенту разрешается пить, но не более 1,5-кратного объема выделенной мочи на пробе с сухоядением.

Таблица 5. Протокол теста с десмопрессинном по G.L.Robertson (2001)

Тест с десмопрессинном:

1. попросить больного полностью опорожнить мочевого пузыря;
 2. ввести 2 мкг десмопрессина в/м или п/к, или 10 мкг интраназально, или 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания, 60 мкг под язык до полного рассасывания;
 3. пациенту разрешается есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать 1,5 кратного объема выделенной мочи во время фазы дегидратации);
 4. через 2 и 4 ч собрать мочу для определения объема и осмоляльности.
-

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ

В норме или при ПП на фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 600 мОсм/кг, осмоляльность и натрий крови остаются в пределах нормальных значений, самочувствие существенно не меняется. Десмопрессин практически не увеличивает осмоляльность мочи, так как уже достигнут максимальный уровень ее концентрации. При ЦНД осмоляльность мочи в ходе дегидратации не превышает осмоляльность крови и остается на уровне менее 300 мОсм/кг, осмоляльность крови и натрий повышаются,

отмечаются выраженная жажда, сухость слизистых, повышение или понижение АД, тахикардия. При введении десмопрессина осмоляльность мочи повышается более чем на 50%. При ННД изменение осмоляльностей крови и мочи, натрия и самочувствия такое же, как и при ЦНД, но после введения десмопрессина осмоляльность мочи практически не повышается (прирост до 50%). Интерпретация результатов функциональных проб представлена в табл. 6.

Таблица 6. Интерпретация результатов пробы с сухоядением и десмопрессинового теста

ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ МОЧИ (мОсм/кг)		ДИАГНОЗ
после дегидратации	после десмопрессина	
>600	>600	Норма ПП
<300	>600	ЦНД
<300	<300	ННД
300–600	<600	частичный ЦНД частичный ННД ПП

Нередко возникают трудности при дифференциальной диагностике между ПП и частичными формами ЦНД и ННД, так как многие пациенты с ПП имеют небольшие дефекты концентрационной функции почек вследствие вымывания минеральных веществ и мочевины из интерстициального пространства мозгового вещества почек, а пациенты с частичными формами имеют остаточную секрецию или чувствительность к AVP при ЦНД и ННД соответственно. В таких случаях показано диагностическое назначение низких доз десмопрессина (см. ниже). Определение AVP плазмы крови на фоне пробы с сухоядением не рекомендуется, поскольку сопряжено с многочисленными трудностями, связанными с особенностями забора и хранения крови, применением экстракции, дороговизны и стандартизации существующих методов его определения.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НИЗКИМИ ДОЗАМИ ДЕСМОПРЕССИНА

Применяется при дифференциальной диагностике частичных форм НД и ПП, сопровождающихся умеренным снижением концентрационной функции почек. Десмопрессин назначается в дозах 0,1 мг 2–3 раза в сутки перорально, или 60 мкг лиофилизированных таблеток подъязычных МЕЛТ 2–3 раза в сутки, или 10 мкг в сутки интраназально в течение 5–7 дней. Осмоляльность и натрий крови, осмоляльность мочи, суточный диурез и самочувствие оцениваются до и во время проведения пробного лечения. При этом у пациентов с ЦНД наблюдается исчезновение симптомов, у пациентов с ННД состояние в целом не меняется, а у пациентов с дипсогенной ПП может развиваться гипотоническая гипонатриемия (табл. 7). Как правило, при ПП такое лечение может восстановить осмотический градиент почек к эндогенному AVP, и при повторной пробе с сухоядением достигается нормальный уровень концентрации мочи.

Таблица 7. Интерпретация результатов диагностического лечения с десмопрессином

Симптомы	Вес	Осмоляльность мочи	Осмоляльность крови	Диагноз
Улучшение	↑	↑↑	Без изменений или ↓	ЦНД
Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	ННД
Минимальные изменения, возникновение отечности	↑↑	↑↑	↓↓	ПП

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рекомендация 9. При доказанном центральном генезе НД рекомендуется проведение МРТ головного мозга с контрастированием для исключения объемных образований, с определением интенсивности сигнала на доконтрастных T1-взвешенных изображениях от зад-ней доли гипофиза и оценкой состояния воронки гипофиза [1, 19].

Комментарии. ЦНД считается маркером патологии гипоталамо-гипофизарной области. МРТ головного мозга является методом выбора при диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и при ЦНД обладает рядом преимуществ по сравнению с КТ и другими методами визуализации.

В норме у большинства здоровых людей в гипофизе четко различаются передняя и задняя доли. При этом задняя доля имеет гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ), что связывают с наличием в ней богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих AVP (рис. 1). Отношение интенсивности сигнала от нейрогипофиза по данным МРТ к интенсивности сигнала от моста мозга четко коррелирует с содержанием в нем AVP. После введения контраста сигнал от обеих долей гипофиза и его ножки равномерно усиливается.

При ЦНД интенсивность характерного сигнала от нейрогипофиза, как правило, отсутствует в результате нарушения синтеза, транспорта или хранения нейросекреторных гранул (рис. 2). В некоторых случаях наследственного ЦНД сигнал от задней доли сохраняется, что выявляется очень редко и составляет менее 5% общего числа пациентов с ЦНД.

МРТ головного мозга обязательно проводить у всех пациентов с диагностированным ЦНД для выявления патологии гипоталамо-гипофизарной области, обнаруживаемой приблизительно у 50% таких пациентов. МРТ-исследование может выявить опухолевые или воспалительные образования, а также аномалии развития этой области. При отсутствии патологических изменений по данным МРТ рекомендуется проведение этого исследования в динамике, так как нередко случаи, когда ЦНД появляется за несколько лет до обнаружения опухоли.

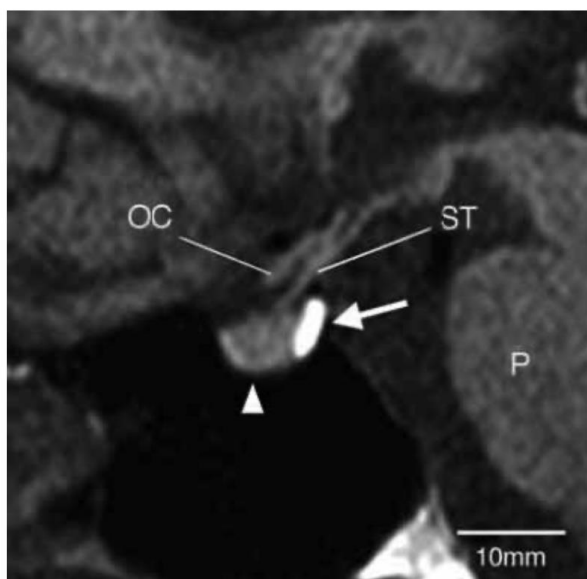


Рис. 1. Вид гипоталамо-гипофизарной области в норме.
 ОС – перекрест зрительных нервов; ST – ножка гипофиза; Р – мост головного мозга; полной стрелкой указан гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза; наконечник стрелки указывает на аденогипофиз.

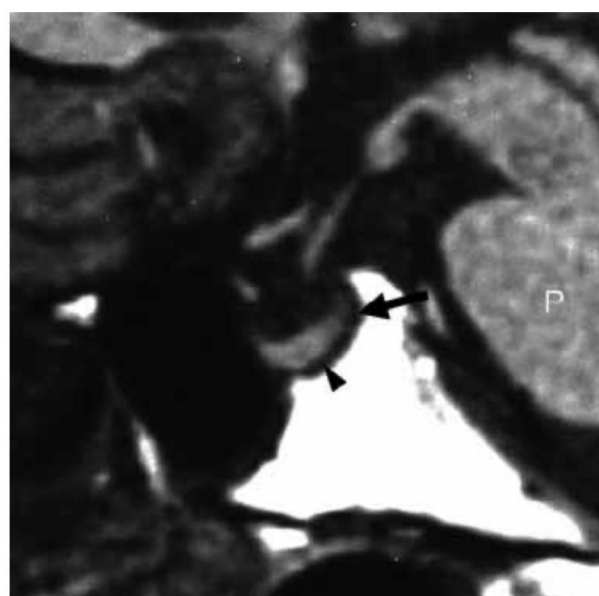


Рис. 2. Вид гипоталамо-гипофизарной области при ЦНД.
 Р – мост головного мозга; полной стрелкой указан нейрогипофиз без характерного гиперинтенсивного сигнала; наконечник стрелки указывает на аденогипофиз.

Для гипофизита характерно значительное утолщение ножки гипофиза, которая после контрастного усиления приобретает гиперинтенсивный сигнал на T1ВИ (рис. 3). Дифференциальная диагностика проводится с феноменом «застаивания», который оценивается на T1ВИ без контрастного усиления.

Феномен «застаивания» («dumming-up» phenomenon) описан при объемных образованиях хиазмально-селлярной области, сдавливающих ножку гипофиза. Он проявляется отсутствием сигнала от нейрогипофиза и гиперинтенсивным сигналом от ножки гипофиза за счет скопления в ней везикул с AVP. При этом, как правило, ножка гипофиза берет на себя функции его задней доли, и клиническая картина ЦНД не развивается [1, 19].

Истощение запасов AVP в нейрогипофизе описано у пожилых людей, пациентов на гемодиализе, при нервной анорексии и септическом шоке. Наиболее часто это наблюдается при сахарном диабете, что обусловлено гиперсекрецией AVP в ответ на гиперосмоляльность плазмы крови за счет повышения содержания глюкозы крови.

Формирование эктопической задней доли гипофиза – хорошо известный феномен, развивающийся через довольно продолжительное время после перерезки ножки гипофиза. При этом ткань проксимального конца ножки увеличивается в размерах и реорганизуется в эктопическую заднюю долю, которая секретирует AVP подобно нормальному нейрогипофизу. Чаще всего эктопическая задняя доля формируется, когда ножка пересечена близко к гипофизу, если же пересечение ножки происходит около гипоталамуса, то ее образование наблюдается редко. При МРТ эктопическая задняя доля гипофиза визуализируется на T1-взвешенных изображениях как небольшой узел с характерным гиперинтенсивным сигналом у проксимального конца пересеченной ножки гипофиза,

причем адекватность секреторной функции эктопической доли коррелирует с ее размером, и при больших размерах ее функция восстанавливается полностью.

Рекомендация 10. При доказанном нефрогенном генезе НД рекомендуется исследование функции и структуры почек, исключение электролитно-метаболических нарушений, указанных в рекомендации 5 [17].

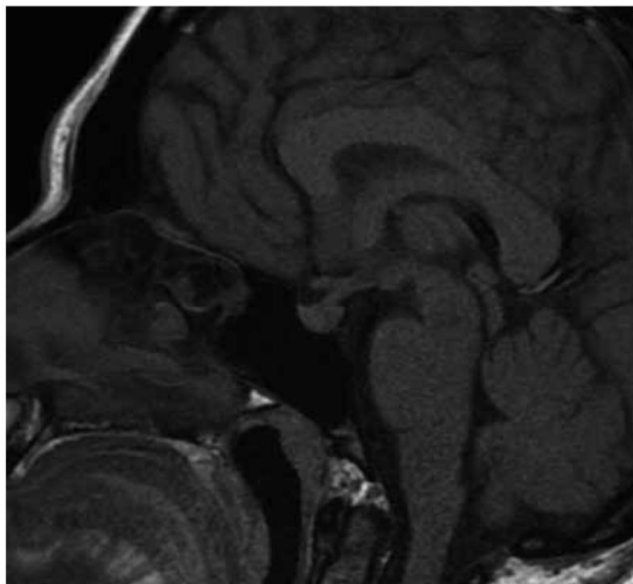


Рис. 3. МР-картина лимфоцитарного гипопизита

ИНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рекомендация 11. При психогенной полидипсии рекомендуется консультация врача-психиатра [20].

Комментарии. Наличие психогенной полидипсии может являться одним из симптомов психиатрических заболеваний и неврозов. Так, она встречается с частотой до 40% в дебюте шизофрении и может представлять опасность для пациентов [20].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с первичной (психогенной, дипсогенной) полидипсией, сахарным диабетом, гиперкальциемией, гипокалиемией, постобструктивной уропатией.

ЛЕЧЕНИЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургических методов лечения данного заболевания не разработано.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендация 12. Лечение ЦНД рекомендуется проводить синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином [15, 21, 22].

Комментарии. Основная цель лечения десмопрессином – подбор минимально эффективной дозы препарата для конкретной фармацевтической формы с целью купирования избыточной жажды и полиурии. Не следует считать целью лечения обязательное повышение

относительной плотности мочи, особенно в каждой из проб анализа мочи по Зимницкому, поскольку не у всех пациентов с ЦНД на фоне клинической компенсации заболевания при этих анализах достигаются нормальные показатели концентрации функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.).

Лечение частичных/легких форм несахарного диабета (объем выделяемой мочи <4 л в сутки) может проводиться без медикаментозной терапии потреблением достаточных количеств жидкости для удовлетворения жажды.

Рекомендация 13. Выбор фармацевтической формы препарата десмопрессина рекомендуется проводить индивидуально [23, 24].

Комментарии. В табл. 8 представлены формы выпуска десмопрессина.

Таблица 8. Сравнительная характеристика форм выпуска десмопрессина

Форма выпуска	Таблетки	Таблетки подъязычные	Спрей назальный дозированный
Дозировка	0,1 и 0,2 мг 30 таблеток	60, 120 и 240 мкг 30 таблеток	10 мкг/доза 60 доз во флаконе
Начало действия	1–2 ч	15–45 мин	15–30 мин
Длительность действия	8–12 ч	8–12 ч	8–12 ч
Ограничения в применении	Низкая биодоступность при приеме с пищей, при патологии ЖКТ	-	Заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой носа

Рекомендация 14. В связи с невозможностью прогнозирования дозы препарата в начале лечения десмопрессином рекомендуется индивидуальный подбор ее по одному из двух алгоритмов [10, 25, 26]:

- «средняя доза» – десмопрессин назначается в средней дозе для таблеток подъязычных 60 мкг 3 раза в сутки, таблеток для приема внутрь 0,1 мг 3 раза в сутки, дозированного спрея по 10 мкг (1 доза) 2 раза в сутки с дальнейшей титрацией дозы по клиническим симптомам;
- «по потребности» – десмопрессин назначается в разовой дозе 60 мкг для таблеток подъязычных, 0,1 мг для таблеток обычных, 10 мкг для интраназального спрея; последующая доза принимается при окончании действия предшествующей (появлении полиурии и чувства жажды); через 2–3 дня рассчитывается суточная доза препарата и перераспределяется на удобное время приема.

Комментарии. Доза десмопрессина не может быть предсказана до начала лечения по половозрастным характеристикам, массе тела, объему диуреза, функции почек или печени [1, 26, 27]. При этом подобранная доза препарата у отдельно взятого пациента, как правило, является стабильной величиной, подверженной лишь некоторым колебаниям [28].

Инициация лечения десмопрессином представляет собой переходный период, потенциально связанный с возможностью передозировки препаратом и развитием водной интоксикации. Интраназальный спрей десмопрессина имеет сравнительно высокую дозировку относительно таблетированных форм, без возможности ее снижения, что делает ее избыточной для 25–35% пациентов с ЦНД, в связи с чем его применение для инициации терапии может быть связано с большим риском водной интоксикации или быть просто менее удобным для пациентов (например, при длительности действия дозы около 18 ч) [1].

Рекомендация 15. Рекомендуется обучение пациентов особенностям применения различных препаратов десмопрессина.

Комментарии. Биодоступность различных препаратов десмопрессина значительно отличается между собой, что нивелировано дозированием препарата в формах выпуска. Но

десмопрессин, как и другие мелкие пептиды, подвержен ферментному разрушению, и поэтому особенности применения конкретной формы препарата должны быть соблюдены:

- таблетки для приема внутрь – натошак, за 30 мин

до или через 2 ч после еды, поскольку прием с пищей снижает всасывание препарата приблизительно на 40%;

- лиофилизированные таблетки для подъязычного приема (МЕЛТ) – положить под язык, для оптимизации всасывания необходимо выдержать 15-минутный интервал перед приемом пищи/едой;

- интраназальный спрей – инсуффляция в носовой ход, располагая дозирующее устройство параллельно спинке носа для более полного орошения слизистой, при применении важно следить за тем, чтобы трубочка дозирующего устройства была погружена в раствор с препаратом (для некоторых торговых названий важно хранение препарата в условиях холодильника). При простудных или аллергических заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой носа и невозможностью интраназального применения десмопрессина, распыление препарата в полость рта (под язык, на слизистую щек) в дозах, превышающих интраназальные в 1,5–2 раза, может помочь компенсировать симптомы полиурии-полидипсии, также может быть применен подход инсуффляции суживающего средства за 15 мин до интраназального применения десмопрессина.

В случае необходимости смены одной формы десмопрессина на другую можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы: клиническая эффективность 0,2 мг десмопрессина в таблетках = 120 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках = 10 мкг десмопрессина при интраназальном приеме.

На практике таблетированные формы препарата более удобны для терапии при небольшой (до 0,4 мг в сутки) потребности пациента в препарате, так как таблетки выпускаются в различных дозировках и при необходимости легко делятся на части. Интраназальная форма бывает практически незаменима у пациентов с высокой потребностью в препарате (более 40 мкг в сутки), которые составляют примерно 10% всех пациентов с ЦНД, при патологии желудочно-кишечного тракта, низкой комплаентности пациентов к приему обычного таблетированного препарата натошак.

Лечение частичных/легких форм НД (объем выделяемой мочи <4 л в сутки) может проводиться без медикаментозной терапии – потреблением достаточных количеств жидкости для удовлетворения жажды [1, 24, 28–30].

Рекомендация 16. Для снижения риска передозировки в виде водной интоксикации и гипонатриемии рекомендуется обучение пациентов соблюдению питьевого режима – пить только при жажде, делать периодические паузы в приеме препарата (отсрочить последующую дозу), выражающиеся полиурией до чувства жажды, во время которой выводится избыточно накопленная жидкость.

Комментарии. При лечении десмопрессином необходимо инструктировать пациентов пить только при жажде, избегать приема избыточных объемов жидкости (например, не пить более 300 мл напитков за раз, не есть целый арбуз/дыню в одиночестве). Это обусловлено различиями в длительности действия эндогенного вазопрессина и десмопрессина. Если для вазопрессина она составляет около 15–20 мин, то при сохранении потребности в антидиурезе, гормон должен быть дополнительно секретирован в нейрогипофизе. У десмопрессина продолжительность действия составляет порядка 8–12 ч, в течение которых он оказывает постоянное антидиуретическое действие. Таким образом, выведение излишней жидкости может быть нарушено у пациентов, получающих десмопрессин [1].

Рекомендация 17. В случаях сопутствующего нарушения жаждоощущения при ЦНД рекомендуется титрация дозы в условиях стационара под контролем натрия крови, массы тела и/или объема выделенной мочи [1, 30].

Комментарии. Успешное лечение ЦНД зависит от адекватной чувствительности центра жажды, нарушения которой могут сопутствовать ЦНД и осложнять его течение. При изменении функционального состояния центра жажды в сторону снижения порога

чувствительности – гипердипсии – пациенты предрасположены к развитию потенциально жизнеугрожающего осложнения лечения десмопрессином – водной интоксикации. Таким пациентам рекомендуются перидодические пропуски приема препарата для выделения задержанного избытка жидкости или фиксированный прием жидкости [1, 16, 31].

Рекомендация 18 (B2). При ННД электролитно-метаболической природы рекомендуется проводить его коррекцию. При ННД другой этиологии рекомендуется назначение тиазидных диуретиков и/или нестероидных противовоспалительных препаратов [17].

Комментарии. Лечение ННД проводится с помощью тиазидных диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Данное лечение не является патогенетическим, но позволяет уменьшить объем суточной мочи и жажду у большинства пациентов. К сожалению, применение этих препаратов не так эффективно, как терапия десмопрессином при ЦНД, и объем диуреза редко снижается более чем на 50% от первоначальных значений. Также очень много вопросов вызывает безопасность такой терапии, поскольку и тиазидные диуретики, и препараты группы НПВС обладают рядом серьезных побочных эффектов при длительном применении. Применяются гидрохлортиазид в дозах 25–50 мг в сутки, ибупрофен – 600–800 мг в сутки, индометацин – 25–75 мг в сутки. При приобретенном варианте ННД в обязательном порядке проводится лечение сопутствующего состояния (гиперпаратиреоза, гипокалиемии, сахарного диабета и др.) без назначения вышеуказанных препаратов [17].

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Рекомендация 19. Оценку компенсации ЦНД рекомендуется проводить не менее 1 раза в год у пациентов со стабильным течением заболевания. Она должна включать [17, 21, 23]:

- количество и продолжительность периодов жажды в течение суток;
- диурез;
- частоту мочеиспусканий ночью;
- общий анализ мочи (отсутствие признаков мочевой инфекции, глюкозурии);
- определение в сыворотке крови уровней натрия, калия, глюкозы, креатинина.

Рекомендация 20. При декомпенсированном ЦНД, дополнительно к пп. 19 рекомендуется проводить [17, 21, 23]:

- анализ мочи по Зимницкому/ведение дневника времени и объема мочеиспусканий в течение 24–48 ч;
- ведение дневника объемов выпитой и выделенной жидкости.

Рекомендация 21. При идиопатической форме ЦНД рекомендуется проведение МРТ-исследования головного мозга в динамике через 6, 12 мес и далее ежегодно в течение 5–7 лет после дебюта заболевания [1, 19].

Рекомендация 22. Рекомендуется ношение информационных браслетов/визиток о наличии заболевания и действий при экстренной ситуации у пациентов с НД, что особенно важно для пациентов, имеющих дополнительные нарушения жаждоощущения – адипсию и гипердипсию.

Рекомендация 23. Рекомендуемые действия в экстренной ситуации:

- мониторинг уровня натрия и калия крови;
- мониторинг водного баланса;
- продолжение терапии десмопрессином с указанием препарата и дозы;
- коррекция доз десмопрессина при необходимости массивной инфузионной терапии, невозможности восполнения потерь жидкости с мочой или при развитии диснатриемии.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Реабилитационных мероприятий для данного заболевания не разработано.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактических мероприятий для данного заболевания не разработано.

ЛЕЧЕНИЕ ЦНД ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ИЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ

Рекомендация 24. У всех пациентов после перенесенного нейрохирургического вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области и черепно-мозговых травм рекомендуется контроль водного баланса и электролитных показателей крови (натрий, калий, глюкоза) [1, 7, 8, 14, 15].

Рекомендация 25. У пациентов с диурезом более 3000 мл при отсутствии гипонатриемии, гипокалиемии и гипергликемии более 10 ммоль/л рекомендуется назначение препаратов десмопрессина в режиме «по потребности» (см. рекомендацию 14) [1, 15].

Комментарии. Для выявления пациентов с возможным развитием послеоперационного несахарного диабета может быть использован показатель темпа диуреза – более 200 мл в час в течение 3–6 последовательных часов без применения инфузионной терапии.

Рекомендация 26. При выписке из стационара пациентов с послеоперационным/посттравматическим ЦНД рекомендуется обучение с объяснением [1, 15]:

- вероятности транзиторного характера центрального несахарного диабета и, таким образом, прекращения потребности в десмопрессине;
- симптоматической цели терапии десмопрессином;
- необходимости еженедельной оценки сохранения симптомов несахарного диабета и потребности в дальнейшем приеме десмопрессина;
- режима приема жидкости;
- необходимости контроля натрия крови при ухудшении самочувствия в виде появления общей слабости, тошноты, головных болей, стойкого повышения АД, боли в мышцах.

Комментарии. После нейрохирургических вмешательств до 75% случаев заболевание имеет транзиторное, а в 3–5% – трехфазное течение (I фаза (5–7 дней) - ЦНД; II фаза (7–10 дней) – синдром неадекватной секреции AVP; III фаза – постоянный ЦНД) [1].

После операции на головном мозге или черепно-мозговой травмы лечение десмопрессином назначается при наличии симптомов несахарного диабета (полидипсии, полиурии, гипернатриемии, гиперосмоляльности крови) в дозе 0,1 мг или 60 мкг 2–3 раза в сутки. Каждые 1–3 дня оценивается необходимость приема препарата: пропускается очередная доза, контролируется возобновление симптомов НД. Через 3–4 нед назначается постоянная терапия в подобранной дозе. Такой подход позволяет избежать возможных осложнений лечения, связанных с транзиторным или трехфазным течением ЦНД, проявляющихся водной интоксикацией (гипонатриемия, повышение АД, отеки, слабость, снижение уровня сознания вплоть до комы). Учитывая высокую вероятность ремиссии послеоперационного ЦНД, которая обычно приходится на 3–6-й месяцы после операции, при выписке пациента из стационара целесообразно инструктировать его о симптомах водной интоксикации и мерах по ее предотвращению и лечению (снижение дозы/отмена десмопрессина, в тяжелых случаях – применение фуросемида) [1, 7, 8, 14, 15].

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Рекомендация 27. При появлении симптомов НД во время беременности рекомендуется проведение полного спектра диагностики (см. рекомендации 1–8) [32, 33].

Рекомендация 28. Лечение центрального и гестационного несахарного диабета во время беременности рекомендуется проводить десмопрессином [32, 33].

Рекомендация 29. Оценку компенсации несахарного диабета при беременности рекомендуется проводить по жаждоощущению. Коррекция дозы десмопрессина при

наступлении беременности у пациенток со стабильным течением ЦНД, как правило, не требуется [32, 33].

Комментарии. Несахарный диабет, возникающий при беременности, нередко выделяют как отдельный тип – гестационный, диагностика и лечение которого не отличаются от ЦНД. Его причиной служит разрушение эндогенного AVP активными ферментами плаценты – вазопрессиназами. Уровень AVP в крови пациентов снижен. Полиурия начинается обычно в III триместре, а после родов спонтанно исчезает. Полиурия не реагирует на введение обычного AVP, но хорошо поддается лечению десмопрессина.

Гестационный несахарный диабет является очень редким осложнением беременности (1 случай на 300 000 беременностей), наиболее часто встречается де- компенсация ЦНД и ННД на фоне беременности, что обуславливает необходимость проведения полного спектра методов дифференциальной диагностики. При необходимости проведения МРТ головного мозга исследование проводится без контрастирования.

Не проводилось каких-либо контролируемых исследований по применению десмопрессина у беременных. В настоящее время накоплено более 150 случаев использования десмопрессина у беременных без вреда для матери и плода. В терапевтических дозах для матери десмопрессин не проходит трансплацентарный барьер, не выделяется в значимых количествах в грудное молоко. Репродуктивные исследования на крысах и кроликах не выявили изменений у плодов на фоне приема препарата. Поэтому при наступлении беременности у пациентки с ЦНД лечение препаратом продолжают в необходимых дозах, коррекции которых практически не требуется. Необходимо заметить, что во время нормально протекающей беременности количество мочеиспусканий может увеличиваться (изменение гормонального фона, давление беременной матки на мочевой пузырь) при отсутствии изменений со стороны концентрирующей функции почек. В связи с этим учащение мочеиспусканий без усиления жажды и увеличения суточного объема выделяемой мочи не должно быть основанием для повышения дозы десмопресси- на [31, 32].

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ

При психогенной полидипсии в части случаев про- исходит «выздоровление» после объяснения пациенту причины его заболевания или наглядной демонстрации концентрации мочи при ограничении приема жидкости в ходе дифференциальной диагностики. У некоторых пациентов эффективным бывает назначение карбамазепина в дозе 200–400 мг сутки, облегчение жажды может наблюдаться не сразу, а развиваться постепенно в течение месяца, но прием препарата при отсутствии его положительного влияния более 1–2 мес не может быть рекомендован. В течение приема препарата необходимо контролировать уровень натрия для своевременного выявления гипонатриемии у пациентов без эффекта от лечения. Одним из подходов к лечению ПП может являться применение десмопрессина в прерывистом режиме, т.е. с обязательным пропуском очередной дозы (от ежедневного до нескольких раз в неделю). Это позволяет сократить объем выделяемой мочи и нивелировать проявления жажды. Но необходимо заметить, что такая терапия подойдет только тем пациентам с ПП, которые могут испытывать чувство «насыщения жидкостью» (т.е. попросту «напиться»), в противном случае развитие водной интоксикации на фоне приема десмопрессина неминуемо. В некоторых случаях могут оказаться неэффективными как психотерапия, так и применение психотропных препаратов [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общий подход к ведению пациентов с несахарным диабетом изложен на схеме 1.

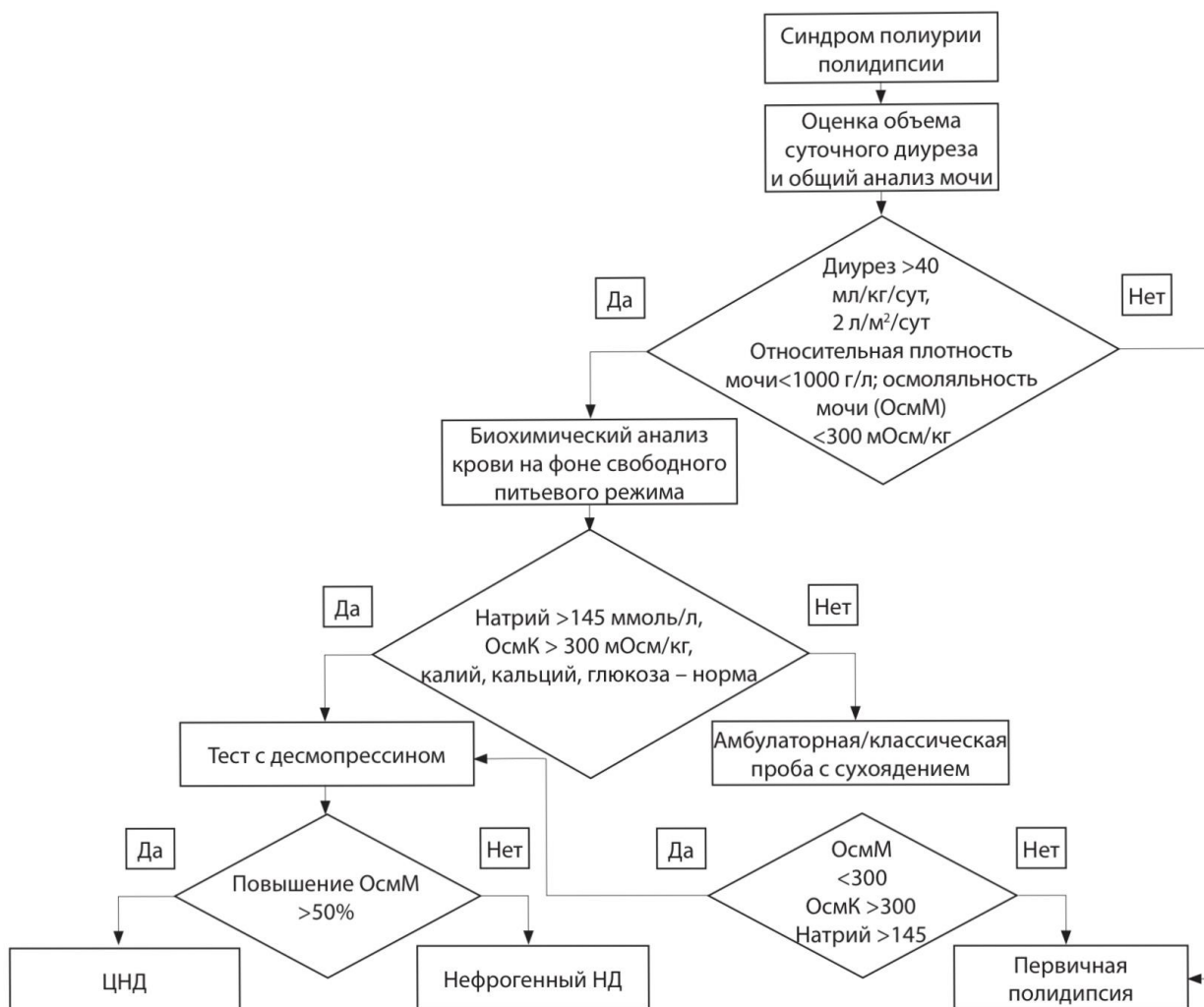


Схема 1. Алгоритм ведения пациента с несахарным диабетом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2009. [Pigarova EA. Tsentral'nyy nesakharnyy diabet: patogeneticheskie i prognosticheskie aspekty, differentsial'naya diagnostika. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ.)]
2. Анциферов М.Б., Маркина Н.В. Центральный несахарный диабет: современные представления и лечебные подходы // Фарматека. – 2011. – No3. – С.60-64. [Anciferov MB, Markina NV. Central diabetes insipidus: modern concepts and therapeutic approaches. Pharmateca. 2011;(3):60-64 (In Russ.)]
3. Garrahy A, Sherlock M, Thompson CJ. Management of endocrine disease: Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. Eur J Endocrinol. 2017;176(5):R217-R233. doi:10.1530/EJE-16-0962.
4. Стребкова Н.А., Писарева Е.А. Несхарный диабет у детей // Фарматека. – 2011. – No16. – С. 85-87 [Strebkova NA, Pisaryova EA. Diabetes insipidus in children. Pharmateca. 2011;(16):85-87 (In Russ.)]
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – No4. – С. 48-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. Obesity and metabolism. 2014;11(4):48. (In Russ.)] doi: 10.14341/omet2014448-55.
6. Porosk R, Terasmaa A, Mahlapuu R, et al. Metabolomics of the Wolfram Syndrome 1 Gene (Wfs1) Deficient Mice. OMICS. 2017;21(12):721-732. doi: 10.1089/omi.2017.0143
7. Астафьева Л.И. Эффективность лечения центрального несахарного диабета препаратом вазомирин после удаления опухолей хиазмально-селлярной области // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81. – No4. – С. 61-69 [Astaf'eva LI. The efficacy of desmopressin in the treatment of central diabetes insipidus after resection of chiasmosellar region tumors. Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko. 2017;81(4):61. (In Russ.)] doi: 10.17116/neiro201781461-69.
8. Ключкова И.С., Астафьева Л.И., Коновалов А.Н., и др. Эндокринные нарушения при краниофарингиомах у взрослых до и после оперативного лечения // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – No5. – С. 61-62. [Klochkova IS, Astafieva LI, Konovalov AN, et al. Endocrine disorders with craniopharyngioma in adults before and after surgery. Problems of Endocrinology. 2016;62(5):61.] doi: 10.14341/probl201662561-62.
9. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения пресайнекса у пациента с центральным несахарным диабетом вследствие гистиоцитоза Лангерганса // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – No1. – С. 60-65. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Klinicheskiy sluchay primeneniya presayneksa u patsienta s tsentral'nyy nesakharnym diabetom vsledstvie gistiotsoza Langergansa. Effective Pharmacotherapy. 2011;(1):60-65 (In Russ.)]
10. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Лечение центральной формы несахарного диабета вследствие нейросаркоидоза // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – No1. – С. 20-26. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Management of Central Diabetes Insipidus Due to Neurosarcoidosis. Effective Pharmacotherapy. 2015;(1):20-26 (In Russ.)]
11. Chang L-S, Yialamas MA. Checkpoint Inhibitor-Associated Hypophysitis. J. Gen. Intern. Med. 2017;33(1):125-127. doi: 10.1007/s11606-017-4135-6.
12. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current Perspective on the Pathogenesis of Central Diabetes Insipidus. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2005;18(7). doi: 10.1515/jpem.2005.18.7.631.
13. Adams JR, Blevins LS, Allen GS, et al. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: A single institution's ex-

perience. *Pituitary*. 2006;9(2):93-99. doi: 10.1007/s11102-006-9276-2.

14. Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER. Perioperative Management of Patients Undergoing Transsphenoidal Pituitary Surgery. *Anesth. Analg.* 2005;101(4):1170-1181. doi: 10.1213/01.ane.0000166976.61650.ae.

15. Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., и др.

Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области // Лечение и профилактика. – 2014. – Т. 2. – No 10. – С. 68–75. [Pigarova EA, Mikhaylova DS, Dzeranova LK, et al. Tsentral'nyy nesakharnyy diabet v iskhode transsfenoidal'nogo lecheniya opukholey gipotalamo-gipofizarnoy oblasti. *Lechenie i profilaktika*. 2014;2(10):68–75. (In Russ.)]

16. Arai SR, Butzlaff A, Stotts NA, Puntillo KA. Quench the Thirst: Lessons From Clinical Thirst Trials. *Biol. Res. Nurs.* 2013;16(4):456-466. doi: 10.1177/1099800413505900.

17. Milano S, Carmosino M, Gerbino A, et al. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment. An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2385. doi: 10.3390/ijms18112385.

18. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2016;101(11):3888-3921. doi: 10.1210/jc.2016-2118.

19. De Bellis A, Colao A, Bizzarro A, et al. Longitudinal Study of Vasopressin-Cell Antibodies and of Hypothalamic-Pituitary Region on Magnetic Resonance Imaging in Patients with Autoimmune and Idiopathic Complete Central Diabetes Insipidus. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002;87(8):3825-3829. doi: 10.1210/jcem.87.8.8757.

20. Bhatia* MS, Goyal A, Saha R, Doval N. Psychogenic Polydipsia – Management Challenges. *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2017;29(3):180-183. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.216106.

21. Chanson P, Salenave S. Treatment of neurogenic diabetes insipidus. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011;72(6):496-499. doi: 10.1016/j.ando.2011.09.001.

22. Vande Walle J, Stockner M, Raes A, Norgaard J. Desmopressin 30 Years in Clinical Use: A Safety Review. *Current Drug Safety*. 2007;2(3):232-238. doi: 10.2174/157488607781668891.

23. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Treatment of Neurohypophyseal Diabetes Insipidus. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2013;98(10):3958-3967. doi: 10.1210/jc.2013-2326.

24. Juul KV, Bichet DG, Nørgaard JP. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine*. 2011;40(1):67-74. doi: 10.1007/s12020-011-9492-z.

25. Arima H, Oiso Y, Juul KV, et al. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr. J.* 2013;60(9):1085-1094. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0165.

26. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004;60(6). doi: 10.1007/s00228-004-0781-9.

27. Agerso H, Seiding Larsen L, Riis A, et al. Pharmacokinetics and renal excretion of desmopressin after intravenous administration to healthy subjects and renally impaired patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004;58(4):352-358. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02175.x.

28. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, et al. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int. J. Clin. Pract.* 2007;61(9):1454-1460. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01493.x.

29. Juul KV, Erichsen L, Robertson GL. Temporal delays and individual variation in antidiuretic response to desmopressin. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;304(3):F268-F278. doi: 10.1152/ajprenal.00502.2012.

30. Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности

и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом: фарма- коэкономические аспекты // Лечащий врач. – 2010. – No9. – С. 2-5. [Dedov II, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Otkrytoe prospektivnoe klinicheskoe issledovanie po otsenke effektivnosti i bezopasnosti primeneniya desmopressina v forme nazal'nogo spreya u patsientov s tsentral'nym nesakharnym diabetom. Lechashchiy vrach. 2010; 9:108. (In Russ.)]

31. Perkins RM, Yuan CM, Welch PG. Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review. Clin. Exp. Nephrol. 2006;10(1):63-67. doi: 10.1007/s10157-005-0397-0.

32. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;30(2):205-218. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.007.

33. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus during pregnancy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;30(2):305-315. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.005.