

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России)

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема: «Несхарный диабет.»

Выполнила: ординатор 1-го года
Мохнар Надежда Анатольевна

Проверила: к.м.н., доцент кафедры
внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО
Осетрова Н.Б.

Красноярск, 2021г

План реферата

1. Введение
2. Этиология и патогенез
3. Клиническая картина
4. Диагноз и дифференциальная диагностика
5. Лечение
6. Прогноз
7. Список используемой литературы

Введение

Гипоталамический несахарный диабет – заболевание, характеризующееся жаждой и экскрецией большого количества мочи с низкой относительной плотностью. Развитие заболевания связано с нарушением синтеза, транспортировки и высвобождения вазопрессина. Прием большого количества жидкости является компенсаторной реакцией для предотвращения дегидратации и гиперосмолярности в организме. Несхарный диабет может быть следствием снижения чувствительности рецепторов почечных канальцев к вазопрессину, и такой диабет называется нефрогенный несахарный диабет. Кроме того, избыточное потребление жидкости может быть причиной полиурии и такое нарушение принято называть первичной полидипсией. Заболеваемость несахарным диабетом составляет 1 вновь выявленный случай на 1 млн. населения.

Этиология и патогенез

Недостаточность синтеза или секреции вазопрессина является причиной снижения концентрационной функции почек, что проявляется полиурией и полидипсией, степень выраженности этих клинических проявлений зависит от нарушения секреции вазопрессина.

В эксперименте показано, что разрушение супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса или перерезка гипоталамо-гипофизарного тракта выше срединного возвышения приводит к постоянной форме несахарного диабета, тогда как перерезка ножки гипофиза, т.е. гипоталамо-гипофизарного тракта ниже срединного возвышения, сопровождается лишь кратковременным несахарным диабетом.

Этиология центрального (гипоталамического) несахарного диабета различна и лишь треть (от 15 до 30%) всех случаев несахарного диабета являются так называемыми первичными (идиопатическими) формами. Среди них определенное число случаев относится к семейным формам несахарного диабета, при которых гипоталамические ядра теряют способность к синтезу биологически активных форм вазопрессина.

Показано аутосомно-доминантное наследование таких форм несахарного диабета и при этом выявляются нарушения 20-й хромосомы. В различных семьях (R. Alvis и соавт., 1985) установлено замещение нуклеотида, кодирующего нейрофизин (в одном случае в позиции 57 замещение глицина на серин, во втором в позиции 17 – глицина на валин, в третьем в позиции 1 – аланина на треонин). Описана также делеция этой части

хромосомы, заключающаяся в потере глутамина в позиции 47, т.е. в области нейрофизина, ответственной за связь с вазопрессином.

Однако нельзя исключить, что причиной таких форм заболевания могут быть различные вирусные или "дегенеративные" заболевания, приводящие к нарушению нейросекреторной функции гипоталамуса. В последние годы показано, что у 1/3-1/4 больных с идиопатическими формами несахарного диабета выявляются антитела к клеткам гипоталамуса, секретирующим вазопрессин, что указывает на возможность наличия аутоиммунных механизмов в патогенезе несахарного диабета. Более того, у некоторых больных выявляется лимфатическая инфильтрация воронки и задней доли гипофиза (J. Grantham, 1977).

Антитела к вазопрессину могут появиться у больных в ответ на лечение антидиуретическим гормоном и в таких случаях их наличие сопровождается вторичной резистентностью к его антидиуретическому эффекту.

Почти у 50% детей и у 29% взрослых больных развитие несахарного диабета связано с наличием первичной или вторичной опухоли в области гипоталамуса или следствием операции по поводу этих опухолей. Супраселлярно растущая опухоль гипофиза, сдавливая гипоталамус, может быть причиной развития несахарного диабета.

Среди первичных опухолей гипоталамуса наиболее частыми причинами являются краниофарингиома, менингиома, глиома, а также метастазы (до 6-7% у взрослых) бронхогенного рака или рака молочной железы в область гипоталамуса, контролирующую секрецию вазопрессина.

Травма ЦНС является причиной несахарного диабета почти в 17% случаев у взрослых и в 2% случаев у детей. Несахарный диабет при переломах основания черепа и других травм может проявляться в остром периоде и в 50% случаев проходит через несколько дней (от 7 до 14 дней). В остальных случаях (30-40%) несахарный диабет остается на длительное время и, как правило, в своем развитии проходит три фазы: 1) внезапно развившаяся полиурия с длительностью течения от нескольких часов до 5-6 дней; 2) период антидиуреза, продолжительностью от нескольких часов до нескольких (7-12) дней и связанный с высвобождением вазопрессина из поврежденных аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта; 3) постоянный несахарный диабет. Знание этих фаз помогает клиницистам правильно назначать лечение в посттравматическом периоде.

Недостаточность секреции вазопрессина может быть следствием перенесенного базального менингита, энцефалита, сифилиса, а также аневризмы сосудов мозга, саркоидоза, гистиоцитоза и других поражений гипоталамической области.

Несахарный диабет является одним из компонентов DIDMOAD синдрома или синдрома Вольфрама, который был описан Н. Forssman в 1945 г. Синдром включает несахарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительного нерва и глухоту и его название DIDMOAD соответствует первым буквам от: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, sensorineural deafness.

Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. А. Rotig и соавт. (1993) выявили у девочки при этом синдроме общую недостаточность митохондриальных респираторных ферментов в гомогенатах скелетных мышц и в лимфоцитах, а также гетероплазматическую делецию митохондриальной ДНК в лимфоцитах и скелетных мышцах.

В норме вазопрессин выделяется постоянно, поддерживая осмотическое давление плазмы на уровне 285-287 ммоль/кг. Падение осмотического давления плазмы ниже 280 ммоль/кг ингибирует секрецию вазопрессина, тогда как подъем выше 288 ммоль/кг стимулирует синтез и высвобождение гормона. Гипоталамические осморецепторы улавливают минимальные изменения осмотического давления плазмы и объема внутриклеточной жидкости и передают эту информацию в супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса, секретирующие вазопрессин.

Клиническая картина

Основными клиническими симптомами болезни являются полиурия, полидипсия и связанное с ними нарушение сна.

Заболевание одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, хотя по некоторым данным с незначительным превалированием его частоты у мужчин — 60:40, обычно в возрасте 12-15 лет, и характеризуется острым началом. Выделение мочи колеблется от 2,8 до 20 л в сутки, ее относительная плотность от 1,001 до 1,003. Она, как правило, обесцвечена, но не содержит никаких патологических элементов.

Попытка уменьшить полиурию ограничением приема жидкости приводит к сильной жажде и дегидратации организма.

У новорожденных и детей раннего возраста заболевание проявляется симптомами хронической дегидратации, необъяснимого повышения температуры, рвотой и неврологическими нарушениями.

У детей более старшего возраста может иметь место энурез, нарушение сна, снижение успеваемости и другие трудности, связанные с учебой в школе.

При хроническом течении заболевания и постоянном приеме большого количества воды желудок увеличивается в объеме, изменяется секреция желудочного сока и желчеобразование, присоединяются клинические проявления нарушения функции желудочно-кишечного тракта: уменьшение слюноотделения, отрыжка и боли в области желудка, свидетельствующие о гипоанацидном гастрите, запоры и колит. У некоторых больных отмечаются головные боли, бессонница, снижение психической и умственной активности.

У части больных с гипоталамическим несахарным диабетом могут быть признаки нарушения функции гипофиза (при опухолях или черепно-мозговой травме).

Диагноз и дифференциальная диагностика

Если у больного в течение не менее 2 дней суточный диурез превышает 2,5 л в сутки, следует говорить о полиурии и больной должен быть обследован для установления диагноза.

В первую очередь гипоталамический несахарный диабет необходимо отличать от нефрогенного несахарного диабета, для которого характерна резистентность к действию вазопрессина.

Это редкое заболевание, наследование которого связано с X-хромосомой и встречается у лиц мужского пола и при котором уровень вазопрессина в крови выше, чем в норме.

Патогенез нефрогенного несахарного диабета связан с патологией рецепторов к вазопрессину, при которой гормонорецепторное взаимодействие не приводит к образованию вторичного мессенджера и трансдукции гормонального сигнала. Заболевание проявляется у новорожденных дегидратацией, рвотой, повышением температуры.

Моча при этом имеет низкую относительную плотность. Молекулярно-генетические исследования показали, что ген, ответственный за синтез рецептора к

вазопрессину, локализуется на длинном плече X-хромосомы (область Xq28). Нефрогенный несахарный диабет является следствием мутаций V2 рецепторного гена, и к настоящему времени выявлено 16 различных мутаций этого гена, приводящих к развитию нефрогенного несахарного диабета, и две мутации, не приводящие к заболеванию (D.G. Bichet и соавт., 1993). Как показано исследованиями W. Rosenthal и соавт., мутантный V2 рецептор не способен стимулировать Gs/аденилатциклазную систему, а следовательно и образование цАМФ, даже в ответ на высокие дозы вазопрессина. Установление этих взаимоотношений позволяет осуществлять в семьях с наличием X-связанного несахарного диабета пренатальную диагностику или диагностику в течение первых 48 часов жизни после родов (использование пуповинной крови плода сразу после родов до выхода плаценты), что способствует не только ранней диагностике заболевания, но и позволяет предупредить задержку психического и физического развития, которая имеет место вследствие резковыраженной дегидратации организма.

Помимо X-связанного, значительно реже встречается X-несвязанный врожденный несахарный диабет, при котором V2 рецепторы интактны и образование цАМФ не нарушено. Как установлено, причиной заболевания являются мутации гена, кодирующего чувствительность к вазопрессину апикальных мембран водных каналов собирательных трубочек почек (K. Fushimi и соавт., 1993; P.M. Deen и соавт., 1994).

Приобретенный нефрогенный несахарный диабет встречается чаще, но протекает в более мягкой форме. Полиурия и полидипсия умеренные и длятся от 3-4 до 39-40 дней. Наиболее часто причиной такого диабета является прием препаратов лития. Высокие концентрации лития (свыше 10 ммоль/л) интерферируют с Gs-субъединицей и угнетают, таким образом, аденилатциклазную систему (H. Goldberg и соавт. 1988), а амилорид предупреждает это отрицательное действие лития (D. Battle и соавт., 1985). Кроме того, нефрогенный несахарный диабет может быть следствием приема следующих веществ: гентамицина, изофосфамида, метициклина, колхицина, винбластина, демеклоциклина, глибурида, ацетогексамида, толазамида, фенитоина, норадреналина, фуросемида и этакриновой кислоты, осмотических диуретиков и алкоголя.

Различные признаки нефрогенного несахарного диабета встречаются при пиелонефрите, поликистозе, обструкции мочеточников, гипокалиемии, гиперкальциемии, снижении приема поваренной соли и белка, амилоидозе, миеломе и саркоидозе.

Психогенная полидипсия также сопровождается полиурией. Если для несахарного диабета характерны острое начало болезни, никтурия, предпочтение холодной воды, то при психогенной полидипсии эти симптомы отсутствуют. Эта патология встречается почти исключительно у женщин после наступления менопаузы. Ограничение приема жидкости у больных с гипоталамическим несахарным диабетом в отличие от больных психогенной полидипсией быстро повышает осмолярность плазмы до 290 ммоль/кг и более (достоверный признак дегидратации).

Кроме того, назначение лизин-вазопрессина больным с психогенной полидипсией не вызывает уменьшения диуреза, тогда как у больных гипоталамическим несахарным диабетом прием этого препарата дает значительный эффект.

Хроническая почечная недостаточность и хронический пиелонефрит часто сопровождаются полиурией. При хронической почечной недостаточности выявляется повышение уровня мочевины и креатинина в плазме крови. При хроническом пиелонефрите обнаруживаются лейкоцитурия и бактериурия.

Полиурия при сахарном диабете связана с повышением выделения глюкозы (осмотический диурез).

Для диагностики гипоталамического несахарного диабета предложена проба с воздержанием от приема жидкости в течение 8 ч.

Если до проведения пробы больные получали адиурекрин или другие препараты, содержащие вазопрессин или его аналоги (десмопрессин), то прием препаратов должен быть прекращен по крайней мере за 24 часа до проведения пробы. Прием хлорпропамида должен быть прекращен за 3 дня до пробы.

С целью безопасности для здоровья больного проба проводится только в дневное время.

У практически здоровых людей в период проведения пробы осмолярность плазмы повышается с 280-288 до 286-294 ммоль/кг, а осмолярность мочи — с 155-889 до 828-1158 ммоль/кг, тогда как при гипоталамическом несахарном диабете осмолярность плазмы повышается с 289-305 до 302-310 ммоль/кг, а мочи — с 83-162 до 207-337 ммоль/кг. Больной до проведения пробы должен быть взвешен и контроль массы тела проводится каждый последующий час. Если в период проведения пробы больной теряет более чем 3% массы тела, а осмолярность плазмы при этом выше 300 ммоль/кг, проведение пробы должно быть прервано.

В конце пробы больному необходимо дать “понюшку” адиурекрина или внутримышечно ввести антидиуретический гормон и разрешается выпить воды.

Определение содержания вазопрессина в плазме или сыворотке крови также способствует дифференциальной диагностике несахарного диабета.

При гипоталамическом несахарном диабете уровень вазопрессина в плазме крови снижен и его концентрация практически не увеличивается при дегидратации организма (проба с воздержанием от приема воды) или при инфузии 5% гипертонического раствора поваренной соли, тогда как при нефрогенном несахарном диабете его базальное содержание превышает норму (2-2,5 пг/мл) и значительно увеличивается (до 15-17 пг/мл) в ответ на введение 5% гипертонического раствора или на дегидратацию организма.

В случае невозможности определить содержание вазопрессина в плазме крови можно провести пробу с питуитрином (вазопрессином). После внутримышечного введения 5 ЕД вазопрессина (питуитрина, питрессина) осмолярность мочи повышается у больных с гипоталамическим несахарным диабетом и практически не изменяется при нефрогенном несахарном диабете.

Лечение

У большинства больных с гипоталамическим несахарным диабетом механизм жажды остается интактным и в этой связи у них не развивается гипернатриемия.

Основным в терапии гипоталамического несахарного диабета является прием адиурекрина (высушенная задняя доля гипофиза свиньи или быка) или синтетического препарата лизин-вазопрессина или его аналога десмопрессина, ДДАВП.

Порошок адиурекрина применяется в виде “понюшки” интраназально, однако длительный прием препарата приводит к хроническому риниту, атрофии слизистой оболочки носа, бронхоспазму и иногда к фиброзу легких, поэтому применение этого препарата ограничено.

Синтетический препарат лизин-вазопрессин (диапид, концентрация 50 ЕД/мл) применяется в виде распыления (спрей) в нос. Это препарат короткого действия и обладающий также прессорной активностью. При его передозировке могут возникнуть такие нежелательные явления, как почечная и кишечная колики, боли в области сердца.

Синтетический длительно действующий аналог вазопрессина – ДДАВП, обладающий большей антидиуретической активностью и имеющий более продолжительный период полураспада, применяется интраназально в дозе 10-20 мкг (для взрослых) и 5 мкг (для детей) 1 или 2 раза в день. Препарат выпускается также в ампулах (4 мкг в 1 мл) и применяется внутривенно после гипофизэктомии.

Хлорпропамид – препарат сульфонилмочевины, широко применяемый в терапии инсулиннезависимого сахарного диабета, также эффективен при гипоталамическом несахарном диабете. Он усиливает высвобождение вазопрессина и повышает чувствительность канальцев почек к действию вазопрессина, т.е. потенцирует действие гормона. Не исключено, что этот эффект осуществляется через улучшение гормонорецепторного взаимодействия и усиление образования цАМФ. Препарат назначается в дозе 100-350 мг 1 раз в день, эффект сохраняется в течение 3 дней. При сочетании сахарного и несахарного диабета доза препарата может быть увеличена до 500 мг в день. При терапии хлорпропамидом у больных могут возникнуть гипогликемические состояния, о чем больные должны быть предупреждены. Для профилактики таких состояний необходимо рекомендовать более частый прием пищи.

Кроме того, у некоторых больных хороший терапевтический эффект может быть достигнут при приеме нейролептического препарата карбазепина (тегретол). Суточная доза препарата 400-600 мг значительно снижает диурез у больных, страдающих гипоталамическим несахарным диабетом.

Действие препарата такое же, как и хлорпропамида. Имеются сообщения об успешном применении при этом заболевании клофибрата (атромида S), который широко применяется для лечения гиперлипидемий. Этот препарат может использоваться для самостоятельной терапии или в сочетании с хлорпропамидом, при этом проявляется его синергический эффект. Клофибрат, как и хлорпропамид, неэффективен при нефрогенном несахарном диабете и оказывает минимальное влияние при психогенной полидипсии.

В тех случаях, когда несахарный диабет развивается вследствие сдавления гипоталамической области опухолями (глиома, менингиома, аденома гипофиза с супраселлярным ростом и др), рекомендуется хирургическое лечение. В некоторых случаях отмечено исчезновение несахарного диабета через 1-1,5 ч после операции.

При нефрогенном несахарном диабете рекомендуется ограничение поваренной соли в комбинации с диуретиками, которые снижают экскрецию мочи более чем у 40% новорожденных и детей раннего детского возраста. Диуретики снижают реабсорбцию

натрия в корковом сегменте канальцев и усиливают реабсорбцию жидкости в их дистальных отделах. Подобное уменьшение экскреции жидкости может быть достигнуто приемом индометацина – ингибитора синтеза простагландинов.

Индометацин назначают в дозах 1,5-3,0 мг/кг массы тела. Хорошие результаты получены при комбинированном приеме тиазидовых диуретиков, индометацина и десмопрессина (ДДАВП). При этом диурез снижается почти на 80%. Кроме того, диметилхлортетрациклин (но не другие антибиотики тетрациклинового ряда!) также снижает диурез при нефрогенном несахарном диабете.

Прогноз

При несахарном диабете в общем удовлетворительный, даже если лечение не проводится: при достаточном употреблении воды больные ведут нормальный образ жизни. Необходимо избегать условий, при которых имеется затруднение в снабжении водой (прогулки в безводной местности и др.), так как ограничение приема жидкости может привести к гиперосмолярности и дегидратации организма.

Список литературы:

1. Кочергина И.И., Зефирова Г.С., Казей Н.С., Антидиуретический гормон. Нарушение секреции и механизма действия. Клинические синдромы. М. 2019.
2. Потемкин В.В., Эндокринология, М., Медицина, 2018

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,
Остеровой Н. Б. на реферат ординатора первого года обучения специальности
«Эндокринология» Мохнар Надежды Анатольевны 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 недочётов 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:

Дата: 25.05.2021

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: