

## ПРЕПАРАТ ВАЗОМИРИН В ТЕРАПИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Н.А. Мазеркина  
ФГБУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

Рассматриваются этиопатогенез и принципы диагностики центрального несахарного диабета (ЦНД), обсуждаются его особенности в нейрохирургической практике. В частности, обосновывается целесообразность применения такими больными интраназальной лекарственной формы десмопрессина (Вазомирин). Приводится клинический пример успешного использования этого препарата больными 4,5 лет с ЦНД после удаления интраэкстравентрикулярной краниофарингиомы. Подчеркивается, что препарат Вазомирин является эффективным средством терапии ЦНД в нейрохирургической практике, не вызывает значимых побочных реакций и может применяться в детской практике.

**Ключевые слова:** центральный несахарный диабет, дети, десмопрессин, Вазомирин

The article considers the etiopathogenesis and principles of diagnosis of central diabetes insipidus (CDI); the features of disease in neurosurgical practice are discussed. In particular, the practicability of the use of intranasal dosage form of desmopressin (Vazomirin) in the treatment of such patients is justified. Clinical example of the successful use of this drug by patient 4.5 years old with CDI after removal of intraextraventricular craniopharyngioma is presented. It is emphasized that the Vazomirin is effective drug in the therapy of CDI in neurosurgical practice, does not cause significant side effects and can be used in pediatric practice.

**Key words:** central diabetes insipidus, children, desmopressin, Vazomirin

**Н**есахарный диабет (НД) — это клинический синдром, проявляющийся выделением больших количеств мочи с низким удельным весом (полиурия), сопровождающийся повышенным потреблением жидкости и жаждой. Причиной НД может быть дефицит аргинин-вазопрессина (АВП) — центральный несахарный диабет (ЦНД), а также нечувствительность рецепторов почечных канальцев к этому гормону — нефрогенный НД. Помимо этих двух форм выделяют также первичную (психогенную) полидипсию, при которой секреция вазопрессина подавлена вследствие повышенного потребления жидкости, а порог осмолярности плазмы для активации центра жажды снижен.

### Этиология и патогенез ЦНД

АВП синтезируется в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, дистальные аксоны этих нейронов формируют заднюю долю гипофиза, где гормон депонируется и секретируется в кровь. Помимо задней доли гипофиза АВП может секретироваться в срединном возвышении и других участках мозга. АВП взаимодействует с V1a-рецепторами, расположенными в основном в гладкомышечных клет-

ках сосудов, вызывая вазоконстрикцию, а также с V1b-рецепторами кортикотрофов, вызывая секрецию АКТГ. Но основное биологическое действие АВП реализуется путем связывания с V2-рецепторами, расположенными на поверхности базолатеральной мембраны собирательных трубочек почек. Взаимодействие АВП с V2-рецепторами запускает каскад внутриклеточных процессов: активация Gs-аденилатциклазной системы, увеличение синтеза внутриклеточного цАМФ, стимуляция протеинкиназы, в результате которых происходит фосфорилирование аквапорина-2 и встраивание его в апикальную мембрану, что приводит к увеличению ее проницаемости для воды. Вода по осмотическому градиенту свободно диффундирует в клетки почечных канальцев и интерстициальное пространство, моча становится более концентрированной [1].

Секреция АВП регулируется осмолярностью и объемом циркулирующей крови; пороговый уровень осмолярности плазмы, при которой происходит стимуляция выброса АВП, составляет 275 мОсм/кг, при осмолярности плазмы ниже этого уровня АВП в крови практически не определяется [2]. Помимо гиперосмолярности плазмы секрецию АВП стимулируют сни-

жение объема циркулирующей крови и артериальная гипотензия, боль, тошнота, физическая нагрузка, гипертермия, гипогликемия, Ангиотензин II, некоторые лекарственные препараты (никотин, опиаты, барбитураты, производные сульфонилмочевины, ряд цитостатиков). Угнетение секреции АВП наблюдается при гиперволемии, гипоосмолярности плазмы, гипотермии, а также под воздействием кортизола, алкоголя,  $\alpha$ -адренергических агонистов, натрийуретических пептидов, некоторых нейролептиков (галоперидол) [1].

При повреждении более 80% АВП-секретирующих нейронов происходит клиническая манифестация ЦНД [3].

Частота встречаемости НД в американской популяции составляет 1 случай на 25 тыс. человек [4]. По данным отечественных авторов, в России НД страдают около 22 тыс. взрослых пациентов [5]. Распространенность НД среди детского населения в нашей стране неизвестна.

Семейные формы ЦНД, обусловленные мутацией в гене вазопрессина, встречаются крайне редко — менее 1% от всех случаев [6]. Врожденный НД может также встречаться при ряде генетических синдромов: агенезии гипофиза, септооптической дисплазии, синдроме Вольфрама, обусловленном

мутацией гена белка вольфрамина и включающем сахарный диабет, ЦНД, атрофию зрительных нервов и тугоухость.

Ранее считалось, что 20–50% случаев приобретенного ЦНД идиопатические. Однако внедрение в практику современных нейровизуализационных методов позволяет выявлять причину заболевания более чем в 90% случаев [4].

ЦНД встречается при ряде воспалительных и инфильтративных заболеваний, таких как аутоиммунный гипопизит, гистиоцитоз из клеток Лангенгарса, туберкулез, саркоидоз [7]. ЦНД может развиваться в результате различных инфекционных процессов, при ряде сосудистых заболеваний [8]. Черепно-мозговая травма также может вызывать ЦНД и дефицит других гормонов гипофиза: по данным одних авторов, это бывает в единичных случаях, других – почти в 25% случаев [9, 10]. Особенностью ЦНД при черепно-мозговой травме и опухолях мозга является то, что он часто сопровождается электролитными нарушениями – гипер- и гипонатриемией.

Наиболее частой причиной развития ЦНД служат различные новообразования ЦНС при их локализации в области гипофиза или дна III желудочка. Это в основном аденомы гипофиза, краниофарингиомы, глиомы зрительных путей и герминативно-клеточные опухоли.

### Диагностика ЦНД

Первым диагностическим шагом является подтверждение полиурии. Полиурией считается выделение мочи в объеме более 2 л/м<sup>2</sup>/сут или более 150 мл/кг/сут при рождении, 100–110 мл/кг/сут до 2 лет и 40–50 мл/кг/сут у более старших детей и взрослых [1]. При измерении почасового диуреза полиурией у детей до года считается диурез более чем 6 мл/кг/ч, в более старшем возрасте – более чем 4 мл/кг/ч. Дополнительное обследование включает определение уровней глюкозы крови, электролитов (калий, натрий, ионизированный кальций), а также функционального состояния почек (креатинин, мочевины). По этим показателям рассчитывается осмолярность (осмоляльность) крови. В сомни-

тельных случаях для подтверждения диагноза проводятся проба с ограничением жидкости и тест с десмопрессинном. НД диагностируется при повышении осмолярности плазмы более 300 мОсм/кг H<sub>2</sub>O в сочетании с гипоосмолярностью мочи менее 300 мОсм/кг на фоне пробы. При повышении осмолярности мочи более 750 мОсм/кг на фоне введения десмопрессина подтверждается ЦНД, если осмоляльность мочи остается ниже 300 мОсм/кг, диагностируется нефрогенный НД. Наибольшие диагностические трудности представляют пациенты с осмолярностью мочи 300–750 мОсм/кг – в этих случаях возможен как парциальный НД (нефрогенный или центральный), так и психогенная полидипсия [1]. Следует помнить, что секреции АКТГ и АВП тесно взаимосвязаны, поэтому вторичная надпочечниковая недостаточность может маскировать симптомы ЦНД, и заболевание манифестирует клинически после назначения заместительной терапии глюкокортикоидами [11].

После подтверждения диагноза ЦНД необходимы дополнительные методы обследования, включая оценку функции передней доли гипофиза и определение онкомаркеров ( $\alpha$ -фетопроtein и  $\beta$ -хорионический гормон человека) в крови, рентгенографию черепа (при гистиоцитозе Лангенгарса поражение костей наблюдается в 85% случаев), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием, по показаниям – исследование ликвора на опухолевые клетки и онкомаркеры [12]. В большинстве случаев в T1-режиме отсутствует яркий сигнал от задней доли гипофиза. Утолщение стебля гипофиза или воронки более 3–4 мм наблюдается у 50–60% пациентов с ЦНД [13], в этих случаях необходимо динамическое наблюдение: МРТ каждые 3–6 месяцев в связи с риском неоплазии. Показания к биопсии: увеличение гипофиза или его стебля более чем на 6,5 мм и вовлечение в процесс структур 3-го желудочка [12–14].

Если полиурия возникает у больного, уже имеющего новообразование в хиазмально-селлярной области, или в результате черепно-мозговой травмы, для диагноза ЦНД достаточно диуреза

более 200 мл/ч в сочетании с осмолярностью мочи менее 200 мОсм/кг или удельным весом мочи менее 1005 [15].

### Особенности ЦНД в нейрохирургической практике

При аденомах гипофиза и глиомах зрительных путей ЦНД развивается редко – приблизительно в 10% случаев после хирургического лечения. В 90% случаев он является первым симптомом при герминомах и других герминативно-клеточных опухолях хиазмально-селлярной области. У некоторых больных с герминомой жажда и полиурия возникают за несколько лет до возникновения очагового образования при МРТ-исследовании [10]. Это диктует необходимость постоянного наблюдения за больными с «идиопатическим» ЦНД с выполнением МРТ головного мозга с контрастированием каждые 6 месяцев в течение нескольких лет.

ЦНД может быть одним из первых симптомов еще до хирургического лечения при краниофарингиоме (около 20% случаев). Гораздо чаще (85% случаев) ЦНД возникает после хирургического удаления краниофарингиомы [11]. Для диагностики ЦНД в подобных ситуациях обычно достаточно полиурии и низкого удельного веса мочи (менее 1005–1008 во всех порциях).

У больных, перенесших черепно-мозговую травму или операцию по удалению опухоли, ЦНД развивается, как правило, остро, у таких пациентов течение ЦНД нередко осложняется электролитными расстройствами – гипер- или гипонатриемией.

Частота гипонатриемического синдрома среди нейрохирургических пациентов, по данным разных авторов, может составлять до 50% [16, 17]. Уровень натрия в крови при этом состоянии составляет менее 133 мМоль/л. По данным литературы, наиболее часто гипонатриемия развивается при удалении АКТГ-секретирующих аденом – в 61% случаев болезни Кушинга [18].

В большинстве случаев гипонатриемия обусловлена синдромом неадекватной секреции АВП (SIADH, syndrome of inappropriate ADH

hypersecretion). Течение ЦНД может иметь трехфазный характер: остро развившаяся полиурия через 2–7 дней сменяется олигурической фазой, обусловленной неконтролируемым выбросом АВП из подвергнувшихся дегенерации под воздействием операционной травмы задней доли гипофиза или АВП-продуцирующих нейронов [19]. Вторая фаза продолжается, как правило, 2–14 дней, по мере гибели АВП-секретирующих нейронов олигурия регрессирует и ЦНД приобретает стойкий характер, хотя и не у всех пациентов [20]. Данное состояние может быть спровоцировано неадекватными объемами инфузионной терапии, а также передозировкой десмопрессина.

Значительно реже гипонатриемия может развиваться на фоне сохраняющейся полиурии, данное состояние большинство исследователей связывают с развитием центрального синдрома солевого истощения (CSW, cerebral salt wasting syndrome), обусловленного гиперсекрецией натрийуретического пептида. В данном случае у больного

развивается дегидратация, вызванная потерей электролитов и воды.

При снижении уровня натрия в крови происходит диффузия воды в мозговые клетки, что может приводить к отеку мозга. Первые симптомы неспецифичны и могут включать тошноту, рвоту, головную боль, оглушенность сознания. Дальнейшее нарастание гипонатриемии приводит к появлению судорог, вклинению ствола мозга, коме и смерти [21].

Наиболее часто в детской практике гипонатриемия развивается после удаления супраселлярных краниофарингиом, а также глиом зрительных путей у детей младше 5 лет. Маленькие дети особенно чувствительны к снижению уровня натрия в крови, симптомы отека мозга могут появляться у них даже при относительно удовлетворительных уровнях натрия в крови – 130–134 нМоль/л.

Также при травме диэнцефальной области у больных ЦНД может развиваться гиперосмолярный (гипернатриемический) синдром вследствие поражения центра жажды. В норме

активация центра жажды происходит при повышении осмолярности плазмы выше 295 мОсм/кг [22]. При разрушении большей части осморцепторов, несмотря на высокие уровни натрия в крови, больные могут не ощущать жажду. В таких случаях полиурия нередко отсутствует, а удельный вес мочи в норме из-за гиперосмолярности плазмы.

### Терапия ЦНД

Цель терапии ЦНД – возмещение дефицита АВП. Обычно используется десмопрессин – пролонгированный синтетический аналог АВП [23], который по сравнению с эндогенным АВП действует значительно дольше и обладает в 2000 раз менее выраженным вазопрессорным эффектом. Десмопрессин может применяться перорально, интраназально или парентерально. При использовании препарата внутрь или интраназально антидиуретическая активность наступает достаточно быстро. При таблетированной форме применения – через 1–2 часа, при использовании спрея

На правах рекламы.

# ВАЗОМИРИН

МНН (Десмопрессин)

Эффективное средство  
для лечения несахарного диабета

**СПРЕЙ**

назальный дозированный  
10 мкг/доза, 50 доз во флаконе, 5 мл



для взрослых и детей



**GENFA MEDICA S.A.**  
High Quality Essential Medicinal Products

[www.vazomirin.ru](http://www.vazomirin.ru)

Представительство в России: Генфа Медика С.А., Швейцария, 119421, г. Москва, Ленинский пр., д. 99. Тел.: (495) 662-50-65, факс: (495) 662-50-61

назального – через 15–30 мин. У таблетированной формы препарата максимальный антидиуретический эффект наступает через 2–4 часа, у спрея назального – через 1 час. Как правило, количество выделяемой мочи уменьшается через 1–2 часа после применения препарата. При стойком ЦНД терапия имеет пожизненный характер.

Несмотря на то что десмопрессин применяется в клинической практике более 30 лет, в литературе очень мало данных об использовании этого препарата в нейрохирургической практике и у детей. В отличие от большинства медикаментов при ЦНД доза десмопрессина не зависит от возраста и веса больного, а определяется степенью дефицита АВП и подбирается индивидуально [24].

Как уже было сказано, течение ЦНД у нейрохирургических больных имеет свои особенности. В связи с этим в первые недели после травмы/операции больному осуществляется ежедневный учет количества выпитой и выделенной жидкости, 1–3 раза в сутки определяется уровень электролитов (либо осмолярность) в сыворотке крови [25].

Десмопрессин не назначается в режиме фиксированных доз, а применяется только при появлении у больного полиурии, поэтому очень важно, чтобы препарат действовал достаточно быстро и его прием не зависел от приема пищи, т.к. это может снизить абсорбцию действующего вещества и препарат не окажет должного эффекта. С особой осторожностью следует про-

водить заместительную терапию в первые 10 дней после травмы/операции в связи с риском развития гипоосмолярного состояния.

Пребывание больного в наркозном сне, снижение уровня сознания, тошнота и рвота затрудняют введение обычных пероральных форм препарата. Таблетки, как правило, нужно запивать водой, что этим пациентам не всегда возможно. У детей прием таблеток затруднен и часто вызывает негативные эмоции [26]. В связи с этим у нейрохирургических больных широкое распространение получила интраназальная форма препарата, т.к. десмопрессин-спрей можно использовать во время операции, в раннем послеоперационном периоде и в любом положении больного [27].

Спрей десмопрессина Вазомирин при интраназальном применении равномерно распределяется по слизистой носа, что обеспечивает быстрый эффект и достаточно продолжительное действие препарата. Удобная дозировка (10 мкг действующего вещества) позволяет применять Вазомирин даже маленьким детям. Начальная доза составляет 10 мкг (1 впрыск) в сутки и подбирается индивидуально (в среднем 10–40 мкг/сут). Вазомирин не требует особых условий хранения и позволяет точно выполнять рекомендации врача.

#### Клинический пример

*Больная К.С. 4,5 лет поступила в НИИ нейрохирургии с диагнозом «опухоль хиазмы и III желудочка». Из анамнеза извест-*

*но, что в течение года девочка прибавляет в весе, тогда же появились жажда и полиурия. Родители неоднократно обращались к эндокринологам, ребенок обследован, исключен диагноз сахарного диабета, рекомендована диета. Два месяца назад появились головные боли, частота которых нарастала, месяц назад развился окклюзионный приступ сильной головной боли с рвотой, была госпитализирована, на МРТ выявлено супраселлярное объемное образование кистозно-солидного строения размером 24×28×12 мм, окклюзионная гидроцефалия. По данным обследования, суточный диурез – 2,2 литра, удельный вес мочи – 1000–1005. По месту жительства назначен десмопрессин для перорального приема 0,1 мг в сутки, на фоне приема которого диурез уменьшился до 1 л в сутки. Поступила в НИИ нейрохирургии для хирургического лечения, оперирована – транскраниальное удаление интраэкстравентрикулярной краниофарингиомы. За первые сутки после операции сохранилась полиурия, при приеме перорального десмопрессина отмечена рвота. В связи с этим девочка была переведена на интраназальный прием Вазомирин, на 10-е сутки после операции доза препарата составила 10 мкг 2 раза в сутки, побочных реакций на фоне его введения не отмечено.*

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что препарат Вазомирин является эффективным средством терапии ЦНД в нейрохирургической практике, не вызывает значимых побочных реакций и может применяться в детской практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Carmody D., Hannon H.Y., Thompson C.J. Vasopressin, diabetes insipidus, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. In: *Endocrinology Adult and Pediatric*. Elsevier; 2010:386–99.
- Baylis P.H. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am. J. Physiol.* 1987;253(5 Pt 2):R671–78.
- Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A.E., et al. Diabetes insipidus – diagnosis and management. *Horm. Res. Paediatr.* 2012;77(2):69–84.
- Di Iorgi N., Allegri A.E., Napoli F., et al. Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(4):1264–72.
- Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009. 26 с.
- Писарева Е.А. Молекулярно-генетические и клинические варианты несахарного диабета у детей и подростков. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2013.
- Carpinteri R., Patelli L., Casanueva F.F., Giustina A. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;23(5):639–50.
- Maghnie M., Altabelli M., Di Iorgi N., et al. Idiopathic central diabetes insipidus is associated with abnormal blood supply to the posterior pituitary gland caused by vascular impairment of the inferior hypophyseal artery system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(4): 1891–96.
- Acerini C.L., Tasker R.C. Endocrine sequelae of traumatic brain injury in childhood. *Horm. Res.* 2007; 68(Suppl 5):14–7.
- Agha A., Rogers B., Mylotte D., et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin. Endocrinol.* 2004;60(5):584–91.
- Ghirardello S., Hopper N., Albanese A., Maghnie

- M. Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006;19(Suppl 1):413–21.
12. Ghirardello S., Garre M.L., Rossi A., Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007;20(3):359–75.
13. Maghnie M., Cosi G., Genovese E., et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(14):998–1007.
14. Alter C.A., Bilaniuk L.T. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of the child with central diabetes insipidus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002;15(Suppl 2):681–87.
15. Robinson A.G. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1985;14(1):55–88.
16. Sata A., Hizuka N., Kawamata T., Hori T., Takano K. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for hypothalamo-pituitary tumors. *Neuroendocrinology.* 2006; 83(2):117–22.
17. Sherlock M., O'Sullivan E., Agha A., et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin. Endocrinol.* 2006;64(3):250–54.
18. Sane T., Rantakari K., Poranen A., et al. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79(5):1395–98.
19. Hollinshead W.H. The Interphase of Diabetes Insipidus. *Mayo Clin. Proc.* 1964;39:92–100.
20. Adams J.R., Blevins L.S., Jr., Allen G.S., Verity D.K., Devin J.K. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: a single institution's experience. *Pituitary.* 2006;9(2):93–9.
21. Fraser C.L., Arieff A.I. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am. J. Med.* 1997; 102(1):67–77.
22. Robertson G.L. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int.* 1984;25(2):460–69.
23. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Лечение несахарного диабета. *РМЖ.* 2005;13(28).
24. Juul K.V., Bichet D.G., Norgaard J.P. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine.* 2011;40(1):67–74.
25. Olson B.R., Rubino D., Gumowski J., Oldfield E.H. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80(1):85–91.
26. Standing J.F., Khaki Z.F., Wong I.C. Poor formulation information in published pediatric drug trials. *Pediatrics.* 2005;116(4):e559–62.
27. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией (Пособие для врачей НИИ Нейрохирургии им. Акад. Бурденко РАМН, отделение реанимации) 3-е изд. / Под ред. И.А. Савина, М.С. Фомина, А.Ю. Лубнина. М., 2014.

Информация об авторах:

**Н.А. Мазеркина** — д.м.н., врач-эндокринолог 1-го отделения НИИ НХ им. Н.Н. Бурденко; e-mail: nmazer@nsi.ru