

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России
Д.м.н., профессор кафедры эндокринологии
Бирюкова Е.В.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

вопросы диагностики и терапии

Москва 2012

В клинической практике врачи нередко сталкиваются с синдромом полиурии-полидипсии. Водный баланс является основой гомеостаза. Достаточно отметить, что вода составляет почти 60% массы тела взрослого человека; даже самая компактная ткань организма - кость - содержит около 8% воды. В связи с особенностями регуляции водного обмена дисбаланс чаще носит характер дегидратации, которая обычно возникает как осложнение какой-либо соматической или другой патологии, но может быть самостоятельным синдромом. Наиболее частой формой такой первичной дегидратации является центральный несахарный диабет (ЦНД). Заболевание встречается редко: распространенность в популяции составляет 0,004-0,01%; но вместе с тем это тяжелая патология гипоталамо-гипофизарной системы, несущая в себе потенциальную опасность, поэтому необходимо знать его клинику, принципы диагностики и методы лечения.



Центральный несахарный диабет вызывается недостаточностью антидиуретического гормона (АДГ), в результате чего снижается реабсорбция воды в почках и экскретируется большое количество мочи с низким удельным весом, компенсаторно потребляется большое количество жидкости. Впервые Т. Уиллис в 1674 г. разделил по вкусу мочи диабет на сахарный (diabetes mellitus) и несахарный, или безвкусный (diabetes insipidus). Несколько позднее, описав пациента с огнестрельным ранением, у которого при рентгенографии была обнаружена пуля, застрявшая в задней части турецкого седла, А. Франк (1912 г.) связал несахарный диабет с поражением нейрогипофиза. Семейную форму гипоталамического несахарного диабета впервые описал в 1841 г. Лакомб.

СЕКРЕЦИЯ И ДЕЙСТВИЕ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Антидиуретический гормон – нонапептид, состоящий из 6-ти аминокислот, замкнутых в кольцо дисульфидным мостиком с боковой цепью из 3-х аминокислот (4). Второе название этого пептида – вазопрессин, поскольку он принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, стимулируя сокращение гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и повышая артериальное давление. В последние годы установлено, что эффекты АДГ весьма разнообразны вплоть до участия в механизмах памяти. Однако, несмотря на множественность действия этого гормона, у человека наиболее ярко проявляется его роль в регуляции осмоляльности жидкостей внутренней среды. За последние десятилетия были изучены не только структура и свойства этого пептидного гормона, но также структура гена, кодирующего этот гормон и пути его биосинтеза. Ген, ответственный за синтез вазопрессина, локализуется на 20-й хромосоме (20p13).

Синтез АДГ происходит в крупных нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса в виде предшественника - препроАДГ, который поступает в аппарат Гольджи и превращается в проАДГ.

В составе нейросекреторных гранул проАДГ аксоплазматическим током переносится в нервные окончания задней доли гипофиза. Во время перемещения гранул происходит процессинг проАДГ: он расщепляется на зрелый АДГ (нонапептид с молекулярной массой около 1100) и белок вазопрессина II. Нейрофизин I для окситоцина и нейрофизин II для вазопрессина выделены в чистом виде, и выяснена первичная структура двух из них (92 из 97 аминокислотных остатков соответственно); это богатые цистеином белки, содержащие по семь дисульфидных связей. Они кодируются вместе с вазопрессином (или окситоцином) одним геном и являются составной частью препрогормона, прогормона и высвобождаются в кровообращение одновременно вместе с вазопрессином (или окситоцином), но в свободном состоянии. Нейрофизины биологически неактивны. Время от синтеза АДГ и нейрофизина II до их высвобождения в системное кровообращение составляет около 1,5 часа. Инактивация вазопрессина осуществляется главным образом почками (40%) и печенью (около 50%).

По аксонам из гипоталамуса в заднюю долю вместе с нейрофизинном АДГ мигрирует в виде нейросекреторных гранул вниз к терминальным расширениям аксонов задней доли гипофиза. Скорость транспорта гранул гормонов по аксонам составляет 2-3 мм в час. Гранулы, содержащие АДГ и нейрофизин, накапливаются в контактирующих с капиллярами окончаниях аксонов нейрогипофиза. У взрослых людей масса нейрогипофиза составляет приблизительно 100 мг. Потенциал действия, возникающий в клетках супраоптического ядра или паравентрикулярного ядра, под влиянием ряда стимулов передается по аксону в концевую структуру. Выброс АДГ и нейрофизина из нейросекреторных гранул в кровеносную систему происходит путем экзоцитоза и опосредуется кальций-зависимым механизмом. Однако помимо основного пути транспорта АДГ в нейрогипофиз, существует и второй нейросекреторный путь через портальную систему гипофиза к клеткам аденогипофиза, где он играет важную роль в регуляции секреции АКТГ. Причем в портальной системе концентрация пептида выше, нежели чем в плазме периферической крови. Этот факт указывает на важную роль АДГ в регуляции гипотонии, гиповолемии и других состояний, сопровождающих стрессовую ситуацию.

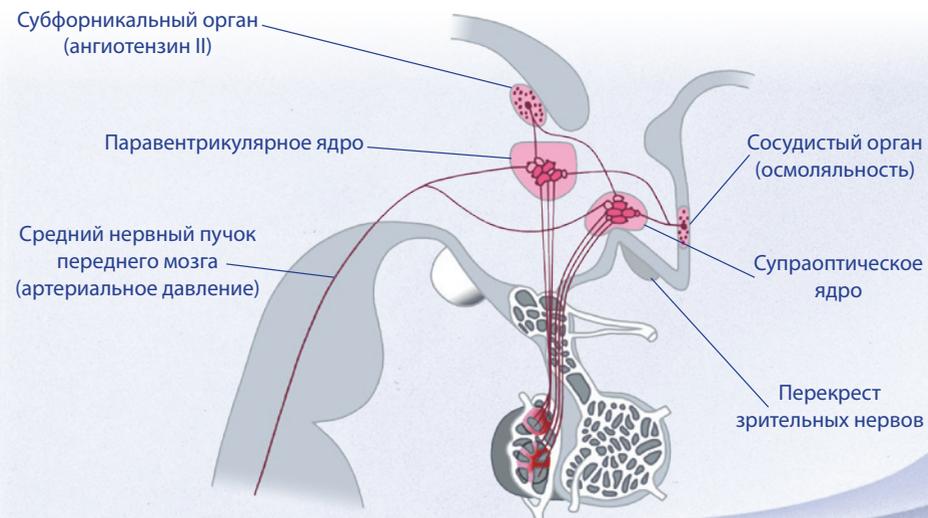


Рис. 1. Регуляция секреции АДГ

Молекулярная масса АДГ составляет 1084; период полураспада – около 10-15 мин как у практически здоровых лиц, так и у больных ЦНД и нефрогенным несахарным диабетом (ННД). В циркуляции АДГ не связывается белками крови, однако большая его часть ассоциируется с тромбоцитами, т.к. плазма, богатая тромбоцитами, содержит полипептида в 5-6 раз больше, чем плазма без тромбоцитов.

Супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса влияют на изменения осмоляльности и объема циркулирующей жидкости путем повышения или снижения секреции АДГ (рис. 1).

Антидиуретический гормон вместе с другими гормонами (предсердный натрийуретический гормон, альдостерон, ангиотензин II), а также нейрогуморальными воздействиями, контролируют экскрецию или задержку соли и воды почками. Однако АДГ является самым важным регулятором задержки и выделения воды.

Секреция вазопрессина характеризуется циркадным ритмом секреции, в норме его концентрация в крови зависит от времени суток. В ночное время она выше, чем днем (в норме уровень его ночью в 2 раза выше, чем днем), поэтому ночью выделяется меньший объем мочи с более высокой осмоляльностью (4, 20). Период полужизни АДГ короткий и составляет всего 5-10 минут, метаболизм гормона осуществляется в почках и печени. Наибольшую роль в метаболизме играют почки.

Роль АДГ в поддержании осмотического гомеостаза и системной гемодинамике наиболее изучена. В норме секрецию пептида регулируют главным образом расположенные в гипоталамусе осморецепторы, реагирующие на колебания эффективной осмоляльности плазмы крови (ОПК). Имеются указания на то, что осморецепторы присутствуют также в воротных сосудах между желудочно-кишечным трактом и печенью и сигнализируют в гипоталамус о местном осмотическом давлении. Изменения концентрации растворенных в плазме веществ, не проникающих через мембрану клеток, сопровождаются изменением объема осморецепторных клеток. Последнее приводит к изменению электрической активности нейронов, контролирующих секрецию АДГ. Чувствительность рецепторов гипоталамуса к различным растворенным в плазме веществам неодинакова. Самые сильные стимуляторы секреции АДГ - ионы натрия и анионы, образующиеся при диссоциации солей натрия. Глюкоза стимулирует секрецию АДГ лишь в отсутствие инсулина; мочевины незначительно стимулирует или вообще не стимулирует секрецию АДГ.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ АДГ

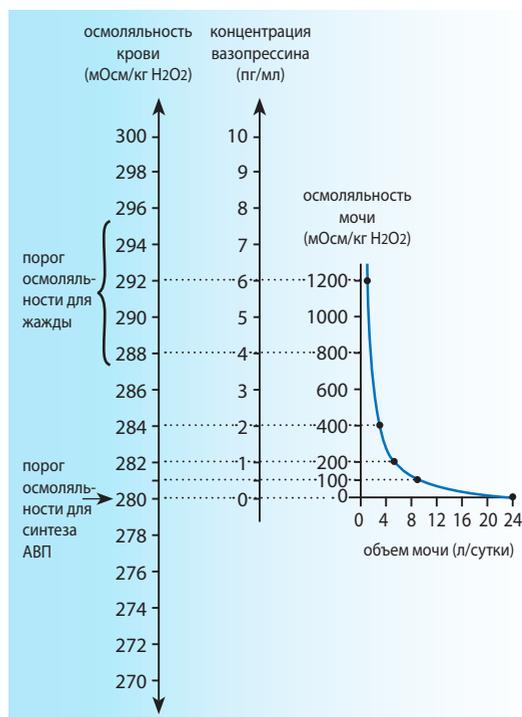


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем АДГ и осмоляльностью крови

При повышении осмоляльности плазмы наблюдается положительная корреляция между ее уровнем и концентрацией АДГ в плазме.

Изменяя объем осморецепторных клеток и электрическую активность нейронов, увеличение ОПК всего на 1-2% вызывает заметные изменения секреции гормона, концентрация аргинин-вазопрессина в плазме крови у человека возрастает на 1 пг/мл. Осмотические сдвиги, стимулирующие секрецию пептида, увеличивают и его образование. Повышение в плазме концентрации осмотически активных веществ на 1 мОсм/кг вызывает благодаря выделению АДГ увеличение осмотической концентрации мочи почти на 100 мОсм/кг H₂O, а переход от состояния водного диуреза до максимального осмотического концентрирования мочи требует 10-кратного возрастания активности АДГ в крови — с 0,5 до 5 пг/мл.

В норме начальная точка секреции АДГ (у взрослых) расположена между 280 и 290 мОсм/кг (рис. 2).

Этот пороговый уровень может меняться при ряде физиологических и патологических состояний. Например, беременность, недостаточное питание, острый психоз, онкологические заболевания могут сопровождаться смещением этой точки к более низким значениям. Секреция АДГ тормозится, когда ОПК становится ниже порогового уровня (около 280 мОсм/кг), что приводит к выведению большого объема максимально разведенной мочи. Повышенное выведение воды предотвращает дальнейшее снижение ОПК, даже при значительном потреблении жидкости. Спустя 7 недель беременности осмотический порог как для освобождения АДГ, так и для жажды снижается примерно на 10 мОсм/кг, нормальная осмоляльность крови в этот период составляет около 273 мОсм/кг. Следует помнить, что в пожилом возрасте количество осморецепторов уменьшается, так что снижается чувствительность гипоталамических ядер к повышению осмоляльности и возрастает вероятность обезвоживания.

Секреция АДГ значительно усиливается в случае повышения ОПК (гиперосмия): при ее значениях 295 мОсм/кг концентрация гормона становится достаточной (около 5 пг/мл) для обеспечения максимального антидиуретического эффекта (объем мочи 2 л/сут; осмоляльность мочи более 800 мОсм/кг). Одновременно активизируется и механизм утоления жажды, что приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма.

В нормальных условиях между секрецией АДГ и активностью центра жажды существует тесная взаимосвязь, причем и та, и другая регулируется небольшими изменениями ОПК.

Жажду контролируют осморецепторы сосудистого сплетения передней части гипоталамуса. Повышение осмотического давления стимулирует жажду при пороговом значении 5 мОсм/кг, что выше, чем для секреции АДГ. Чувство жажды возникает, как правило, при возрастании осмоляльности выше 292 мОсм/кг. При высвобождении АДГ уменьшение объема циркулирующей жидкости и последующее воздействие на афферентные барорецепторы повышает жажду.



При нарушении секреции АДГ потеря воды обуславливает гипернатриемию. Последняя усиливает жажду и потребление жидкости в степени, достаточной для восстановления и сохранения ОПК. Однако, утрата чувства жажды (адипсия) сопровождается не корригируемыми потерями жидкости и гипернатриемией, несмотря на возрастание секреции АДГ и выделения максимально концентрированной мочи.

Помимо осморцепторов, уровень секреции АДГ определяет активность волюморцепторов. В этом плане на секрецию АДГ влияет изменение объема и давления крови. Такие изменения могут наблюдаться во время сна. У здоровых людей в ночные часы отмечается увеличение секреции гормона, что сопровождается уменьшением выделения мочи. Гемодинамические влияния опосредуются афферентными волокнами, идущими от каротидных и аортальных барорецепторов. Ведущее значение в регуляции секреции АДГ имеют рецепторы, которые реагируют на изменение напряжения сосудистой стенки в области низкого давления. Прежде всего, это рецепторы растяжения левого предсердия, импульсы от которых передаются в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва и достигают супраоптического и паравентрикулярного ядер, где достаточно эффективно влияют на секрецию АДГ. При увеличении кровенаполнения левого предсердия активируются волюморцепторы, угнетается секреция АДГ, что вызывает усиление мочеотделения. Секреция АДГ регулируется также барорецепторами легочных артерий (барорецепторами системы низкого давления). Благодаря барорецепторам осуществляется тонкая регуляция секреции АДГ, обеспечивающая повышение его концентрации в крови при вертикальном и снижение при горизонтальном положении тела (рефлекс Гауэра–Генри). Барорецепторная система регуляции несколько менее чувствительна, чем осморцепторный механизм регуляции: для стимуляции секреции АДГ необходимо изменение объема крови или давления крови на 5-10%, при этом снижается осмотический порог секреции АДГ, но сохраняется линейная связь между ОПК и концентрацией пептида. Старение значительно усиливает реакцию гормона на воздействия, повышающие ОПК. Однако максимальная барорецепторная стимуляция обуславливает гораздо более высокую концентрацию пептида в крови, нежели чем осмотический стимул любой интенсивности. Иначе говоря, резкое снижение объема циркулирующей жидкости и артериальная гипотензия опережают гипоосмотическое подавление секреции АДГ.

Известно, что на регуляцию секреции АДГ может влиять ряд других факторов. Так, стимулирующее и ингибирующее влияние на секрецию АДГ может опосредоваться нейротрансмиттерами и нейромодуляторами (например, ангиотензин II, дофамин). Боль и стресс, которые возникают в послеоперационном периоде, являются очень мощными стимуляторами высвобождения АДГ и, если в организм поступает избыточное количество свободной воды, может сформироваться угрожающая жизни гипонатриемия. Тошнота также является чрезвычайно сильным и быстросействующим стимулятором секреции АДГ. Нередко даже при кратковременных приступах тошноты, не сопровождающихся рвотой или изменениями АД, уровень гормона возрастает в 100-1000 раз. Стимуляция АДГ происходит при болевых раздражениях, которые могут привести к рефлекторной анурии при эмоциональных возбуждениях.

Гормоны коры надпочечников и АДГ оказывают противоположное влияние на экскрецию воды. Кортизол повышает осмотический порог секреции АДГ индуцированной инфузией гипертонического солевого раствора здоровым людям в условиях водной нагрузки. Секреция АДГ изменяется и под действием различных лекарственных средств. Так, препараты лития уменьшают реакцию аденилатциклазы в почках на АДГ. Аналогично влияние кальция и гипокалиемии. Напротив, хлорпропамид усиливает активности аденилатциклазы.

Таким образом, тонкое взаимодействие осмотических и объемных стимулов обеспечивает адекватные для ситуации изменения экскреции воды почкой. В нормальных условиях главной детерминантой секреции АДГ является осмотическая концентрация внеклеточной жидкости. При небольших изменениях объема крови и смещениях осмоляльности в первую очередь выравнивается осмотическая концентрация крови. При больших изменениях объема крови (например, при кровотечениях) независимо от направленности осмоляльности крови соподчиненность систем осмо- и волюморегуляции изменяется, и включаются, прежде всего, механизмы, способствующие восстановлению объема.

СТИМУЛЯТОРЫ	ИНГИБИТОРЫ
Простагландины Адреналин Никотин Ангиотензинамид (синтетический аналог ангиотензина II) Гипоксия Гиперкапния Гистамин Ацетилхолин	Альфа-адреностимуляторы Предсердный натрийуретический гормон Алкоголь Глюкокортикоиды

Табл. 1. Факторы, влияющие на секрецию АДГ

ЭФФЕКТЫ АДГ

Многообразное действие АДГ объясняется его взаимодействием с различными типами V-рецепторов. Связывание пептида с гладкими мышцами сосудов опосредовано V_{1a} – рецепторами, что приводит к сосудосуживающему эффекту, что может иметь место при резкой гипотензии. В свою очередь связывание вазопрессина с клетками почечных канальцев опосредовано 2-м типом рецепторов вазопрессина (V₂) препятствует экскреции воды, способствует концентрации мочи и обеспечивает антидиуретический эффект. Именно благодаря этому механизму поддерживается постоянство осмоляльности и объема жидких сред организма.

	РЕЦЕПТОРЫ К АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНУ		
	V _{1A}	V _{1B}	V ₂
Экспрессия	ЦНС ГМК стенок сосудов Печень Тромбоциты	Кортикотрофы Аденогипофиза Головной мозг Матка, мол. железы Надпочечники	Базолатеральная мембрана дистальных нефронов Эндотелий сосудов
Химическая структура	418 аминокислот (человек)	424 аминокислот (человек)	370 аминокислот (человек)
Физиологические эффекты	Вазоконстрикция Агрегация тромбоцитов Гликогенолиз Функция нейромодулятора Участие в механизмах памяти, продукция СМЖ		Реабсорбция воды Экспрессия фактора Виллебранда эндотелием

Табл. 2. Подтипы рецепторов к аргинин-вазопрессину

Наиболее важным физиологическим эффектом ВП является сохранение воды в организме путем снижения выделения мочи. Молекулы вазопрессина взаимодействуют со своими

белками-рецепторами (типа V2), встроенными в базолатеральную мембрану собирательных канальцев (рис. 3), активируя Gs-белок. Этот процесс стимулирует аденилатциклазу и образование цАМФ и приводит к активации специфического фермента протеинкиназы A, которая фосфорилирует белки, осуществляющие транспорт внутриклеточных везикул, содержащих аквапорин 2 (АП-2), и участвующие в слиянии везикул с апикальной мембраной. АДГ регулирует количество встраиваемых в мембрану водных каналов. В отсутствие вазопрессина АП-2 локализован в виде скоплений — агрегофоров — в мембране внутриклеточных везикул, находящихся вблизи апикальной мембраны клетки. В присутствии АДГ завершается цепь событий перемещением везикул к апикальной мембране и сливанием с ней, увеличивая, таким образом, количество водных каналов в мембране. В других клетках-мишенях действует рецептор V1, и используются иные внутриклеточные механизмы передачи гормонального сигнала. При этом проявляется антидиуретический эффект - резкое ограничение выведения воды из организма.

Молекулы АП-2, организуясь вместе, сливаются с мембраной и формируют в липидной гидрофобной мембране поры - водные каналы, позволяя воде перемещаться в интерстициальное пространство, окружающее собирательные трубки. Есть и другие аквапорины, активность которых, как полагают, не зависит от воздействия АДГ: АП-3 и АП-4. Последние обеспечивают путь, по которому вода быстро покидает клетки. В отсутствие АДГ мембрана дистальной части нефрона остается сравнительно непроницаемой для воды и растворенных веществ, и жидкость, проходящая через петлю Генле, выделяется в виде мочи почти без изменений.

В целом, проницаемость клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды определяется числом водных каналов в апикальной мембране. Постоянно высокий уровень АДГ усиливает транскрипцию гена, отвечающего за синтез АП-2, что увеличивает образование этого белка в эпителиоцитах почечных канальцев. В результате образуется концентрированная моча с высокой осмоляльностью, уменьшается диурез.

Когда концентрация АДГ уменьшается, молекулы АП-2 перемещаются назад в цитоплазму, таким образом, уменьшая число водных каналов на апикальной мембране и снижая ее проницаемость для воды. При этом эпителий практически непроницаем для воды (уровень АДГ < 0,5 пг/мл), и из организма

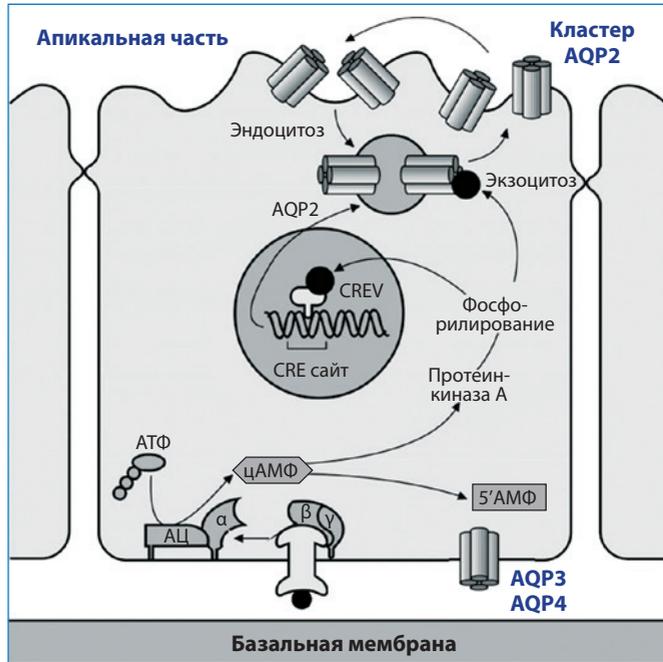


Рис. 2. Регуляция АДГ образования водных каналов в главных клетках собирательных трубочек

выводится большое количество гипотонической мочи. Иначе говоря, чем выше концентрация вазопрессина в крови, тем и выше концентрация образующейся мочи; чем ниже его концентрация, тем более разбавленной становится моча.

Помимо традиционного АДГ гидроосмотического эффекта выполняет и физиологические функции, включая регуляцию системной гемодинамики (прессорное действие), гемостаз, высвобождение ренина, синтез простагландинов в почках и, наконец, способность к обучению и поведению. Кроме прочего, АДГ, секретируемый волокнами срединного возвышения влияет, на секрецию АКГГ.

Антидиуретический гормон имеет и несколько точек приложения в сердечно-сосудистой системе. Почечная вазоконстрикция, вызванная пептидом, связана со стимуляцией метаболизма арахидоновой кислоты. Подобно ангиотензину II, АДГ стимулирует также секрецию стероидов из надпочечников. В сосудистой стенке локальный АДГ выполняет функции ростового фактора, стимулируя синтез белка. Пептид функционально взаимодействует с эндотелином, субстанцией P, окситоцином и другими регуляторами сосудистого тонуса.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Выделяют несколько типов несахарного диабета, в основе которых лежат разные патофизиологические механизмы, что влечет за собой необходимость использования различных диагностических и фармакологических подходов при ведении пациентов при этой патологии. В большинстве случаев недостаточность синтеза или секреции АДГ – это дефицит нейросекреторных клеток, формирующих нейрогипофиз, т.е. ЦНД. В зависимости от анатомической локализации повреждения ЦНД может быть транзиторным или постоянным. Так, в случае локализации повреждения над срединным возвышением с вовлечением вазопрессинсинтезируемых клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер, их функция необратимо утрачивается. Напротив, при локализации патологического процесса нижеуказанной структуры заболевание нередко оказывается транзиторным. Конкретные причины нейрогенного ЦНД весьма разнообразны. Кроме того, ЦНД может быть генетическим и приобретенным, при этом доля семейных форм заболевания составляет лишь около 5%. К ним относится синдром DIDMOAD, или синдром Вольфрама. Наследование заболевания может быть рецессивным, сцепленным с X-хромосомой или аутосомно-доминантным. Дефицит АДГ развивается вследствие аплазии нейросекреторных клеток. Синдром включает несахарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительного нерва и глухоту.

Ведущим фактором в возникновении органической формы заболевания, особенно в детском возрасте, является инфекция. Среди острых инфекций следует отметить грипп, ветряную оспу, эпидемический паротит, менингит, коклюш, а среди хронических - тонзиллит и другие очаговые инфекции носоглотки.

В большинстве остальных случаев причинами служат новообразования, травмы черепа, медикаментозные вмешательства. Почти у половины детей и трети взрослых больных развитие ЦНД связано с наличием первичной или метастатической опухоли в гипоталамо-гипофизарной области (например, рак легких, молочной железы). Среди известных причин - дисгерминома, пинеалома, менингиомы, опухоли области хиазмы зрительных нервов, воронки, третьего желудочка и особенно часто краниофарингиомы. Метастазирует в гипофиз чаще рак молочной и щитовидной желез, бронхов. Аденомы гипофиза, сопровождающиеся развитием ЦНД, как правило, имеют значительный супраселлярный рост.

Заболевание возникает и в результате хирургического или лучевого вмешательства по поводу опухолей в гипоталамо-гипофизарной области; другая частая причина заболевания у взрослых (17% случаев) - травма ЦНС (травма головы, глазницы, переломы костей черепа). ЦНД может проявляться в остром постхирургическом, посттравматическом периоде. Указанные причины могут вызывать отек вокруг аксонов, вазопрессинсодержащих нейронов, приводя к транзиторному или стойкому ЦНД. Около половины пациентов с переломами турецкого седла приобретают стойкий ЦНД, но, как правило, с отсроченным началом развития (обычно через месяц после травмы). В течение этого срока большинство нейронов супраоптических ядер подвергаются ретроградной дегенерации, т.е. в этом случае в первую очередь страдает наиболее дистальная часть аксона, в которой начинаются процессы дегенерации, в последующем постепенно распространяющиеся в проксимальном направлении. У детей причиной ЦНД может быть родовая травма; определенное значение имеет психическая травма.

Лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит может объяснить ЦНД более чем у половины пациентов с идиопатической формой заболевания, при этом возможна его ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями. Магнитно-резонансная томография выявляет увеличенный в размерах гипофиз и утолщение гипофизарной ножки. Среди более редких причин ЦНД необходимо отметить системные инфильтративные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез), гемобластозы (лейкоз, лимфогранулематоз и др.). Известны случаи ЦНД, вызванные сосудистой патологией - центральные аневризмы, тромбоз или кровоизлияние, послеродовый некроз гипофиза. Синдром пустого турецкого седла в исходе нераспознанного инфаркта гипофиза также может быть ассоциирован с ЦНД.

В последнее время была выявлена и новая причина ЦНД центрального генеза, в основе которой лежит аутоиммунный процесс (наличие антител к нейронам гипоталамуса, синтезирующим АДГ, реже - к самому пептиду). Иногда причиной ЦНД могут быть генетические дефекты, существование которых подтверждается наличием семейных форм этого заболевания. Около 5% случаев заболевания приходится на эти формы. Например, синдром Вольфрама - сочетание сахарного и несахарного диабетов, нейросенсорной тугоухости и атрофии зрительного нерва. Считается, что в основе дефицит АДГ лежит аплазия нейросекреторных клеток.

В зависимости от степени поражения ЦНД может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, равно как последние могут включать на определенном этапе их развития понижение секреции вазопрессина. ЦНД возникает у больных с синдромом Шихана, акромегалией.

Причиной ЦНД может быть нарушение чувствительности почек к АДГ. В этом случае заболевание называется нефрогенным несахарным диабетом. Эта форма наблюдается как при врожденной, наследственной неспособности почек (обычно сцеплена с полом, экспрессируется только у мужчин) отвечать на воздействие АДГ, так и при некоторых приобретенных состояниях, сопровождающихся невосприимчивостью почечных канальцев к гормону. Значительно чаще наблюдается вторичная нечувствительность почек к АДГ (вследствие нарушения функции почек и уменьшения их способности концентрировать мочу), сопровождающая обструктивную уропатию, серповидно-клеточную анемию, гиперкальциемию, гипокалиемию, прием различных фармакопрепаратов (например, лития).

Как видно из таблицы, одни лекарственные средства увеличивают секрецию АДГ, другие - потенцируют его эффекты.

УРОВЕНЬ ВЛИЯНИЯ	УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТА АДГ	ПОДАВЛЕНИЕ ЭФФЕКТА АДГ
Гипоталамус - секреция	Карбамазепин Амитриптилин Хлорпропамид Клофибрат Никотин Морфин Фенотиазиды Винкристин	Этанол Фенитоин Винбластин Антагонисты наркотиков
Почки - функция органа - мишени	Хлорпропамид Циклофосфамид Ингибиторы простагландинов	Литий Ацетогексамид Пропоксифен Толазамид

Табл. 3. Лекарственные препараты, влияющие на действие АДГ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Стало известно, что клиническая манифестация заболевания возникает при значительном снижении секреторной активности нейрогипофиза (на 80-90%). ЦНД часто начинается в детстве или в раннем зрелом возрасте. Начало заболевания обычно острое, внезапное, гораздо реже его симптомы появляются постепенно и нарастают по мере интенсивности. Центральный несахарный диабет, возникающий в результате инфекции, травмы, обычно проявляется непосредственно вслед за воздействием патогенного фактора или спустя 2-4 недели. В свою очередь, хронические инфекционные заболевания вызывают ЦНД, как правило, спустя 1-2 года.

Основными, наиболее беспокоящими пациентов, клиническими проявлениями являются патологически повышенное выделение разведенной мочи - гипотоническая полиурия (превышающая 2 л/м²/сут или 40-50 мл/кг/сут) - и выраженная жажда - полидипсия.

Полиурия при заболевании является первичной, полидипсия же - явление вторичное, развивающееся в ответ на полиурию. Чаще объем мочи увеличивается не столь значительно (до 5-6 л), хотя нередко достигают 10-12 л (2, 10). В отдельных случаях объем выделяемой за сутки мочи, судя по литературным данным, становится огромным (до 20 л и более), что требует и днем, и ночью практически каждый час мочеиспускания. При этом осмоляльность мочи (менее 290 мОсмоль/кг) ниже, чем сыворотки крови, а её цвет почти не отличается от воды. У большинства детей первым симптомом заболевания обычно является ночное недержание мочи, нередко наблюдается и дневное недержание мочи. Гиперосмоляльность плазмы, обусловленная выраженной полиурией, стимулирует жажду: больные выпивают большие количества жидкости от 5 до 15 л, предпочитая охлажденные напитки. После приема жидкости жажда вновь мучительно беспокоит, не прекращаясь даже в ночные часы. Количество выделяемой мочи и выпиваемой жидкости обычно соответствуют друг другу.

Нередко наблюдается уменьшение пото- и слюноотделения. Примечательно, что потливости не бывает даже тогда, когда потеря воды с мочой полностью компенсируется обильным

приемом жидкости. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем патологических изменений, как правило, нет, иногда наблюдаются лабильность пульса, нестойкая тахикардия. Даже в тех случаях, когда полиурия полностью компенсирована обильным питьем, выделение слюны и пищеварительных соков снижается, что приводит к ухудшению аппетита. Из-за систематического употребления больших количеств жидкости могут наблюдаться патологические изменения со стороны ЖКТ: растяжение и опущение желудка, нередки запоры. Часто снижена секреторная деятельность и аппетит. Характерны психические и эмоциональные нарушения - головные боли, бессонница, эмоциональная неуравновешенность вплоть до психозов, снижение умственной активности. В связи с полиурией и полидипсией появляется бессонница, чему сопутствуют физическая и психическая астенизация.

Без адекватного восполнения выделяемой жидкости при почти неснижающемся большом диуреза дегидратация становится выраженной. Это приводит к слабости, лихорадке, психическим нарушениям, в отдельных случаях - к повышению температуры тела. Появляется головная боль, сухость слизистых и кожи, тахикардия, снижается артериальное давление. При тяжелой дегидратации развивается коллапс и понижается фильтрационная способность почек. Быстро падает масса тела пациента, наступает сгущение крови.

В основе выбора тактики лечения должны быть правильная постановка диагноза, основанная на анализе патогенетических механизмов и, несомненно, индивидуальный подход к фармакотерапии в каждом конкретном случае. В типичных случаях диагноз ЦНД не представляет трудностей. Его подтверждением служит выявление гипотонической полиурии, т.е. выделение мочи более 2 л/м² или более 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых с низкой относительной плотностью (<1005-1010 г/л) или осмоляльностью мочи менее 300 мОсм/кг в наиболее концентрированной порции; осмоляльности плазмы более 290 мОсм/кг. Напомним, что в норме ОПК составляет 280-300 мОсм/кг; она выше в ночной, т.е. максимально концентрированной порции мочи - 600-1200 мОсм/кг. Одновременное определение ОПК и осмоляльности мочи дает надежную информацию о состоянии водного гомеостаза.

КАК ОЦЕНИТЬ ВОДНЫЙ ОБМЕН?

В клинической практике наиболее успешно используется дифференциально-диагностический тест с сухоедением (или концентрационный, дегидратационный тест), который позволяет дифференцировать заболевание от первичной полидипсии, когда нет изменений секреции АДГ и чувствительности к нему. Проведение теста при наличии гипернатриемии противопоказано. Он заключается в том, что больные под обязательным постоянным наблюдением (во избежание приема жидкости тайком) лишаются любой жидкости на 6-14 ч, также желателно ограничение пищи, хотя бы в течение первых 8 часов теста. До и в ходе пробы с сухоедением (каждый 1-2 часа) измеряются масса тела, артериальное давление, пульс, объем мочи, осмоляльность крови и мочи, содержание натрия в плазме. Рекомендуется прекращение пробы с сухоедением в случае потери более 5% массы тела; невыносимой жажды; ухудшение состояния пациента, повышении ОПК и нарастания содержания натрия выше границ нормы, повышении осмоляльности мочи более 650 мОсм/кг.

Результаты пробы с сухоедением свидетельствует об отсутствии стимуляции эндогенно АДГ, если за время её проведения больной потерял более 3% массы тела, осмотическое давление плазмы превысило 300 мОсм/кг, ОМ не увеличивается более чем на 30 мОсм/кг на протяжении 3 последующих часов, а ее объем существенно не уменьшается (табл. 3). При

центральном или нефрогенном несахарном диабете в ходе дегидратации осмоляльность мочи остается ниже ОПК. Чувствительность и специфичность дегидратационного теста при правильном его проведении составляет около 95%.

Тест с десмопрессином проводится для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета: пациенту (предварительно необходимо опорожнить мочевой пузырь) вводят п/к, в/в или в/м 2 мкг десмопрессина или интраназально 10 мкг или 0,1 мг перорально этого же препарата, через 2 и 4 часа определяют объем и осмоляльность мочи. Результаты пробы свидетельствует о ЦНД, если после введения десмопрессина осмоляльность мочи увеличиваются более чем на 50%, если же эффект препарата отсутствует (т.е. прирост менее 50%) - имеет место ННД.

ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ МОЧИ (МОСМ/КГ)		
ПОСЛЕ ДЕГИДРАТАЦИИ	ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕСМОПРЕССИНА	ДИАГНОЗ
<300	>750	ЦНД
<300	<300	ННД
300-750	<750	Частичный ЦНД Частичный ННД Первичная полидипсия
>750	>750	Норма Первичная полидипсия

Табл. 4. Интерпретация результатов пробы с сухоедением и теста с десмопрессином

Тяжесть ЦНД зависит от степени недостаточности секреции АДГ и на практике точная диагностика полиуритического состояния не всегда столь проста и ясна. Так, при неполном дефиците клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива, и именно эти формы требуют тщательной диагностики. В ряде случаев результатов пробы с сухоедением недостаточно для дифференциации ЦНД и первичной полидипсии. Известно, что у пациентов с частичными формами ЦНД сохраняется некоторая остаточная способность повышать секрецию АДГ в ответ на гипертоническую дегидратацию. При этом у пациентов с первичной полидипсией концентрационный градиент в почках снижен, что препятствует появлению антидиуретической реакции на нормальное повышение содержания АДГ, так как степень осмоляльности мочи, достигаемая в конце пробы, при обоих заболеваниях может быть сходной. Для преодоления этой диагностической сложности предложено назначение низких доз десмопрессина. Эти два состояния в большинстве случаев легко разграничить путем определения осмоляльности крови и мочи, суточного диуреза до и после диагностической фармакотерапии в течение 5-7 дней: десмопрессин интраназально 10 мкг 1-2 раза в сутки или перорально 0,1 мг 2-3 раза в сутки. Также необходимо оценивать общее самочувствие пациента. У больных с ЦНД наблюдается исчезновение симптомов; в отличие от этого у пациентов с первичной полидипсией состояние в целом не меняется.

Определенную помощь в диагностике может дать проба Зимницкого. Исследование проводится в условиях свободного приема жидкости на фоне физиологического стола. В течение суток каждые 3 часа мочу собирают в отдельные банки, измеряют ее количество и определяют относительную плотность мочи (ОПМ); за эти же временные промежутки учитывают объем выпитой жидкости. Пробу следует оценивать с учетом возможных экстраренальных потерь.

При сохраненной способности почек к осмотическому разведению и концентрированию мочи отмечаются:

- значительные колебания объема мочи в отдельных порциях (50–250 мл);
- максимальная ОПМ, характеризующая способность почек концентрировать мочу, должна быть не ниже 1025 г/л;
- минимальная ОПМ, отражающая способность почек к осмотическому разведению мочи, у здорового человека должна быть ниже осмотической концентрации (осмоляльности) безбелковой плазмы, равной 1010–1012, и обычно составляет 1003–1006;
- значительные колебания ОПМ: разница между максимальными и минимальными показателями должна составлять не менее 12–16 ед. (например, от 1006 до 1020 или от 1010 до 1026 и т. д.);
- значительные суточные колебания ОПМ связаны с сохраненной способностью почек то концентрировать, то разводить мочу в зависимости от постоянно меняющихся потребностей организма;
- преобладание (примерно двукратное) дневного диуреза над ночным.

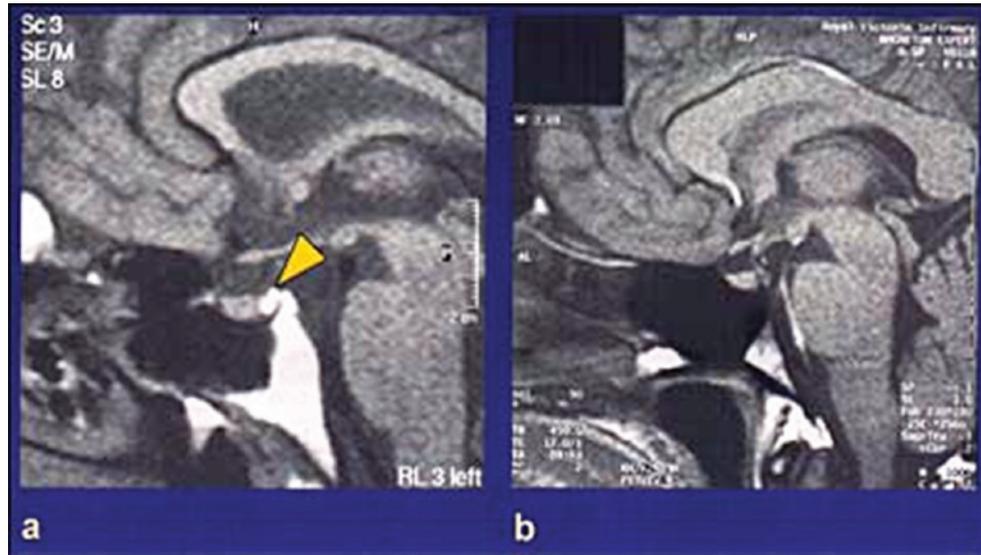


Рис. 4. а - гиперинтенсивный сигнал нейросекреторных гранул (МРТ), б - отсутствие сигнала (ЦНД)

С целью выявления и последующего специализированного лечения патологии, являющейся причиной ЦНД в половине процентов случаев, используются и инструментальные методы. ЦНД считается надежным маркером патологии гипоталамо-гипофизарной области. Проведение МРТ головного мозга, имеющей ряд преимуществ по сравнению с другими методами визуализации, необходимо для исключения органической природы заболевания. Метод позволяет распознать структурные особенности sellarной и parasellarной области. Известно, что в норме на T1-взвешенных изображениях богатые фосфолипидами нейросекреторные гранулы дают гиперинтенсивный сигнал (яркое пятно нейрогипофиза). Отличительная

особенность при несахарном диабете центрального генеза - отсутствие изображения нейрогипофиза или визуализация более тусклого свечения вследствие сниженного синтеза АДГ при центральной форме заболевания. Следует помнить, что манифестация ЦНД, обусловленного патологией гипоталамо-гипофизарной области, нередко может на несколько лет опережать выявление каких-либо нарушений в ней. Поэтому необходим регулярный МРТ контроль у пациентов с неустановленной причиной заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

При всех формах заболевания с недостаточностью продукции АДГ необходима заместительная терапия. К настоящему времени путем незначительных изменений молекулы нативного вазопрессина синтезированы синтетические аналоги пептида, открывшие новые возможности лечения ЦНД. Среди них наибольшей антидиуретической активностью обладает 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (десмопрессин).

Опыт его применения свидетельствует о многих преимуществах использования его в лечении ЦНД. Первичным фармакологическим эффектом десмопрессина является взаимодействие со специфическими рецепторами V2-рецепторами почечных канальцев. В отличие от природного АДГ, десмопрессин избирательно действует только на V2-рецепторы, не влияя на V1-рецепторы гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и внутренних органов. Особенности химической структуры придают десмопрессину наряду с устойчивостью молекулы к разрушению ряд важных клинических преимуществ по сравнению с природным гормоном. Например, замещение L-аргинина в положении 8 D-аргинином - пониженой вазоконстрикторную активность (отношение антидиуретической активности к прессорной составляет примерно 2000:1 против 1:1 у природного пептида). Дополнительное дезаминирование цистеина в первом положении не только больше повышает отношение антидиуретической активности пептида к прессорной, но и оказывает гораздо более длительное антидиуретическое действие. Кроме прочего, способность десмопрессина активировать V2-рецепторы в 1,6 раза выше, чем у АДГ.

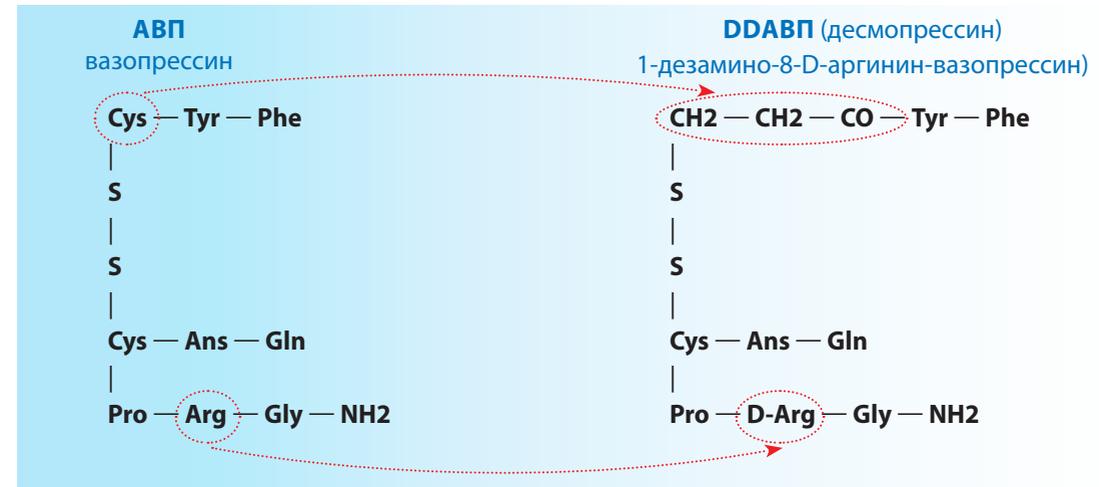


Рис. 5. Структура вазопрессина и десмопрессина

Итак, по сравнению с природным вазопрессином антидиуретическое действие десмопрессина выражено в наибольшей степени как по силе, так и по продолжительности фармакологического эффекта, немаловажно, что препарат практически лишен прессорной активности.

Всем пациентам с диагностированным ЦНД (центральный несахарный диабет) назначается десмопрессин – синтетический аналог природного антидиуретического гормона вазопрессина. Десмопрессин не обладает сосудосуживающим эффектом и имеет более выраженное и продолжительное антидиуретическое действие.

Существуют различные лекарственные формы десмопрессина. До настоящего времени в основном применялся таблетированный препарат.

В 2009 году в России зарегистрирован еще один современный канадский препарат для лечения ЦНД – Вазомирин. Препарат входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). Вазомирин (десмопрессин) спрей для назального применения. Одно нажатие на дозирующее устройство соответствует 1 дозе или 10 мкг десмопрессина. При интраназальном введении антидиуретический эффект наступает через 15 минут. В крови клинически значимая концентрация достигается через 1 час, период полувыведения составляет 4 часа и остается высокой в течение 8 часов. Потребность в препарате варьирует от 10 до 40 мкг в сутки в один или несколько приемов. Контроль эффективности лечения осуществляется по объему и удельному весу мочи, осмоляльности плазмы крови (ОПК).

Десмопрессин, подобно вазопрессину, метаболизируется в основном в печени и почках.

Согласно опубликованным данным (клинические исследования, научные статьи, инструкции препаратов), биодоступность десмопрессина при использовании в виде назального спрея в 2 раза выше, чем при приеме в виде таблетированной формы, что обеспечивает снижение дозы активного вещества и, как следствие этого, уменьшение лекарственной нагрузки на организм пациента. Практика показывает, что титровать таблетированную форму препарата десмопрессин не всегда легко. Необходимо принимать десмопрессин в форме таблеток за 30 - 40 минут до еды или через два часа после еды. Одновременный прием пищи может снижать степень всасывания из ЖКТ на 40%. С увеличением дозы степень адсорбции препарата уменьшается.

Лечащему врачу следует помнить, что основная цель лечения десмопрессином – подбор минимально эффективной дозы препарата для купирования симптомов ЦНД.

В случае необходимости смены одной лекарственной формы десмопрессина на другую можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы: клиническая эффективность 0,2 мг таблетированного десмопрессина соответствует 10 мкг спрея интраназального.



Таблетированная форма препарата может быть рекомендована при тяжелых формах аллергических заболеваний, сопровождающихся выраженными вазомоторными ринитами, отягощенными суб- или гипертрофией слизистой.

НАЗНАЧЕНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ЦЕЛЕСООБРАЗНО:

- Для детей с несахарным диабетом из-за высокой вероятности дисперсии и возникновением у них негативизма к таблетированным препаратам.
- У пациентов с высокой потребностью в препарате (более 0,4 мг в виде таблетированной формы в сутки).
- При сопутствующих заболеваниях органов пищеварения.

Кроме того, спрей является единственно возможной лекарственной формой для применения во время анестезии и в послеоперационном периоде у тяжелых пациентов в условиях отделения нейрохирургической реанимации (опухоли, черепно-мозговая травма). Применение спрея – это самый быстрый способ для проведения теста с десмопрессином для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета для проверки чувствительности пациента к действию десмопрессина (сохранению функциональной активности V2 рецепторов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат ВАЗОМИРИН (десмопрессин спрей назальный дозированный) – это качественная альтернатива в фармакотерапии центрального несахарного диабета.

- ✓ Можно применять в любом положении больного, что особенно важно в условиях реанимации (после нейрохирургических вмешательств или черепно – мозговых травм).
- ✓ Точность дозировки, высокая биодоступность и уменьшение лекарственной нагрузки на организм пациента.
- ✓ Удобство приема для пациентов, особенно для работающих (не связан с приемом пищи, не нужно запивать водой).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наточин Ю. В. Введение в нефрологию / Ю. В. Наточин, Н. А. Мухин. – ООО Аргумент, ГЭОТАР-МЕДИА, ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА, 2007 г. – 160 с.
2. Центральный несахарный диабет / Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я – ООО «Ани-та Пресс» Москва 2010г. – 36-27с.
3. Aoyagi T., Koshimizu T.A., Tanoue A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice. *Kidney Int.* 2009; 76(10):1035-9.
4. Baylis P. H., Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch. Dis. Child.* 1998; 79: 84–9.
5. Baylis P.H., Thompson C.J. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988; 29(5): 549–76.
6. Ball S.G. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44: 417-31.
7. Carraro A., Fano M., Porcella E., Bernareggi V., Giusti M. Treatment of central diabetes insipidus using oral DDAVP. Comparison with intranasal treatment. *Minerva Endocrinol.* 1991; 16(3):141–5.
8. Kim R.J., Malattia C., Allen M. et al. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004; 2 Suppl 1:115-23.
9. Laczi F. Diabetes insipidus: etiology, diagnosis, and therapy. *Orv Hetil.* 2002; 17; 143(46): 2579-85.
10. Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res.* 2003; 59: 142-54.
11. Nemergut E.C. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg* 2005; 103: 448-54.
12. Nielsen S., Frokiaer J., Marples D. et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002; 82: 205–44.
13. Prager-Khoutorsky M., Bourque C.W. Osmosensation in vasopressin neurons: changing actin density to optimize function. *Trends Neurosci.* 2010; 33(2):76-83.
14. Robinson A.G., Verbalis J.G. The posterior pituitary. In *Williams Textbook of Endocrinology*; Philadelphia, 2003: WB Saunders; 281-329.
15. Robertson G.L. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med* 1983 101: 351-71.
16. Samarasinghe S., Vokes T. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* Diabetes insipidus 2006; 6(9): S64-74.
17. Tien R. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 533-42.
18. Verbalis J.G. Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4: 177–85.

ВАЗОМИРИН

ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

МНН (Десмопрессин)

Спрей назальный дозированный.

10 мкг/доза, во флаконе 25 доз (2,5мл), 50 доз (5мл)



Начальная доза - 10 мкг

РЕКОМЕНДУЕМАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА:

Взрослые: 10 - 40 мкг

Дети: 10 - 20 мкг

Доза подбирается индивидуально.

Начало действия: 15 - 30 минут.

Клинически значимая концентрация через 1 час.

Остается высокой в течение 8 часов.

Всасывание не зависит от состояния слизистой оболочки ЖКТ и приема пищи.

Основная цель - подбор минимально эффективной дозы десмопрессина.

Биодоступность десмопрессина при использовании в виде назального спрея в 2 раза выше, чем при приеме внутрь, что обеспечивает снижение дозы активного вещества и, как следствие этого, уменьшение лекарственной нагрузки на организм пациента.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ СХЕМА
ПЕРЕСЧЕТА ДОЗЫ:**

0,2 мг = **10 мкг**
десмопрессин десмопрессин
таблетированный назальный дозированный

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



GENFA MEDICA S.A.
High Quality Essential Medicinal Products

