

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
имени академика Н.Н.Бурденко»



ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»



Центральный несахарный диабет

Учебное пособие

д.м.н. Астафьева Л.И., д.м.н. Калинин П.Л.,
член-корр. РАН, проф., д.м.н. Усачев Д.Ю.,
д.м.н. Пигарова Е.А., проф., д.м.н. Дзеранова Л.К.

2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное учреждение
Национальный Медицинский Исследовательский Центр
Нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко

Кафедра Нейрохирургии с курсами нейронаук

Центральный несахарный диабет

Учебное пособие

Учебное пособие разработано сотрудниками
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава
России и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
д.м.н. Астафьевой Л.И., д.м.н. Калинин П.Л.,
член-корр. РАН, проф., д.м.н. Усачевым Д.Ю.,
д.м.н. Пигаровой Е.А., проф., д.м.н. Дзерановой Л.К.

Москва
2022



УДК 616-03
ББК 54.15
ЦЗ8

Рецензенты:

Член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор клиники
эндокринологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России

Фадеев В.В.

д.м.н., проф., главный научный сотрудник
ФГАУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

Марова Е.И.

ЦЗ8

Астафьева ЛИ, Калинин ПЛ, Усачев ДЮ, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК.
Центральный несахарный диабет (учебное пособие). – М. ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, 2022-62с.

ISBN 978-5-600-03246-0

Данное учебное пособие посвящено современному состоянию проблем этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения центрального несахарного диабета. Особое внимание уделено особенностям этого заболевания у пациентов с нейрохирургической патологией.

Настоящие рекомендации основаны на опыте работы ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, освещают множество практических вопросов, касающихся дифференциальной диагностики, назначения и подбора терапии препаратами десмопрессина в зависимости от этиологии центрального несахарного и наличия сопутствующих нарушений функционирования центра жажды.

Представлены интересные клинические примеры манифестации центрального несахарного диабета у пациентов с нейрохирургической патологией.

Учебное пособие рекомендовано для студентов медицинских ВУЗов, ординаторов и врачей.

УДК 616-03
ББК 54.15

ISBN 978-5-600-03246-0

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ.....	5
1.1. Синтез и регуляция секреции антидиуретического гормона.....	5
1.2. Осмоляльность.....	9
1.3. Действие антидиуретического гормона.....	10
ГЛАВА 2. ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ.....	11
2.1. Исторические данные.....	11
2.2. Эпидемиология.....	11
2.3. Этиология.....	12
2.4. Патогенез.....	17
2.5. Клиническая симптоматика.....	18
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА.....	19
3.1. Этапы диагностики.....	19
3.2. Проба с сухоедением.....	20
3.3. Тест с десмопрессином.....	21
3.4. Интерпретация результатов функциональных проб.....	22
3.5. Диагностическое лечение низкими дозами десмопрессина.....	23
3.6. Магнитно-резонансная томография.....	24
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА.....	28
4.1. Лечение центрального несахарного диабета.....	28
4.2. Лечение несахарного диабета у беременных.....	33
4.3. Лечение нефрогенного несахарного диабета.....	34
4.4. Лечение первичной полидипсии.....	34
ГЛАВА 5. ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВСЛЕДСТВИЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ.....	35
5.1. Послеоперационный центральный несахарный диабет.....	35
5.1.1. Патогенез послеоперационного центрального несахарного диабета.....	35



5.1.2. Клиническая симптоматика послеоперационного центрального несахарного диабета.....	37
5.1.3. Диагностика послеоперационного центрального несахарного диабета.....	37
5.1.4. Особенности течения центрального несахарного диабета с адипсией и гиподипсией.....	39
5.2. Особенности течения центрального несахарного диабета у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).....	40
5.3. Эффективность и безопасность применения препарата Вазомирин у пациентов с нейрохирургической патологией.....	41
ГЛАВА 6. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	45
Рекомендуемые действия в экстренной ситуации:.....	46
Центральный несахарный диабет и COVID-19.....	46
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	47
ПРИМЕНЕНИЕ ДЕСМОПРЕССИНА В ФОРМЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ В ЛЕЧЕНИИ ЦНД.....	54
Показания препарата Вазомирин.....	54
Преимущества препарата Вазомирин.....	55
ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.....	56
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	58
Приложение 1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома полиурии-полидипсии. (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению НД).....	60
Приложение 2. Алгоритм диагностики и лечения центрального несахарного диабета после нейрохирургических операций.....	61
Приложение 3. Алгоритм ведения пациентов с центральным несахарным диабетом после черепно-мозговых травм (ЧМТ).....	62

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ

Центральный несахарный диабет (ЦНД; *синонимы: нейрогенный несахарный диабет, гипоталамический несахарный диабет, гипофизарный несахарный диабет, несахарное мочеизнурение*) – это нейроэндокринное заболевание, которое обусловлено нарушением секреции антидиуретического гормона (АДГ), регулирующего водно-электролитный баланс в организме, характеризующееся неспособностью почек к реабсорбции воды и концентрированию мочи и проявляющееся выраженной жаждой (полидипсией) и экскрецией большого количества разведенной мочи (полиурией).

Полиурией считается выделение мочи, превышающее 2 л/м² или 150 мл/кг в течение 24 ч у новорожденных, 100–110 мл/кг в течение 24 час у детей до 2-х летнего возраста и 40–50 мл/кг в течение 24 ч у детей старшего возраста и взрослых. У пациентов в раннем послеоперационном периоде после нейрохирургических операций и остром периоде черепно-мозговых травм критерием полиурии может считаться повышение темпов диуреза более 300 мл в час в течение 2-х последовательных часов без применения инфузионной терапии.

Кодирование по МКБ-10

Несахарный диабет (E23.2)

Нефрогенный несахарный диабет (N25.1)

Полидипсия (R63.1)

Дифференциальная диагностика ЦНД у пациентов, страдающих синдромом полидипсии-полиурии, невозможна без понимания механизмов регуляции синтеза и секреции вазопрессина.

1.1. Синтез и регуляция секреции антидиуретического гормона

Физиология регуляции водного баланса.

Антидиуретический гормон (*синонимы: вазопрессин, аргинин вазопрессин*) – основной регулятор экскреции воды в почках, играет главную роль в поддержании водно-солевого баланса организма.

Антидиуретический гормон (АДГ) продуцируется преимущественно нейросекреторными нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса и секретируется в кровь из окончаний аксонов этих нейронов, проходящих через ножку гипофиза и заканчивающихся в его задней доле, нейрогипофизе. Продукция АДГ находится под влиянием осмоляльности, циркулирующего объема крови и уровня артериального давления. На секрецию АДГ также влияют и другие физиологические и фармакологические стимулы (табл. 1). Анатомические и функциональные



Таблица 1. Факторы, влияющие на секрецию АДГ.

Стимулирующие	Подавляющие
Тошнота Жажда Гипогликемия Стресс (болевого, эмоциональный) Физическая нагрузка Ренин-альдостероновая система Ацетилхолин Никотин Апоморфин, морфин Ангиотензин Адреналин Гистамин Брадикинин Инсулин	Норадреналин Алкоголь Предсердный натрийуретический гормон Глюкокортикоиды Флуфеназин Галоперидол Дипразин

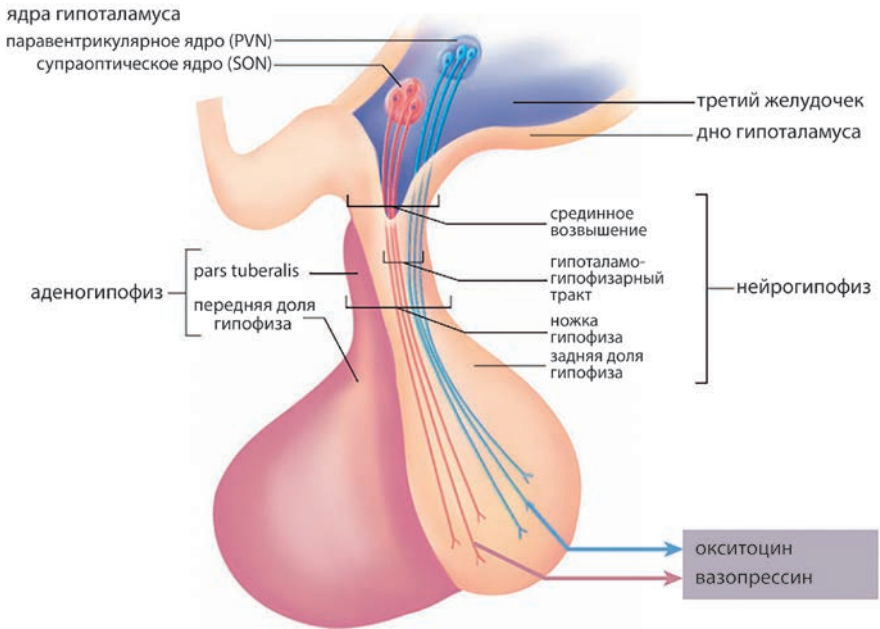
взаимоотношения гипоталамических ядер и афферентных чувствительных волокон в этом процессе являются ключевыми элементами для понимания физиологии и патофизиологии секреции АДГ.

Нейрогипофиз является структурной и функциональной единицей, состоящей из трех частей: супраоптического (SON, nucleus supraopticus) и паравентрикулярного (PVN, nucleus paraventricularis) ядер гипоталамуса, которые содержат тела крупноклеточных нейросекреторных нейронов, синтезирующих АДГ и родственный ему гормон окситоцин (ОТ); супраоптический-гипофизарный тракт, составляющий ножку гипофиза и несущий в себе аксоны этих нейронов; задняя доля гипофиза, где аксоны крупноклеточных нейронов заканчиваются на капиллярах нижней гипофизарной артерии. Анатомия нейрогипофиза представлена на рисунке 1.

АДГ представляет собой циклический пептид из девяти аминокислот (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂) с дисульфидным мостиком между цистеиновыми остатками в позициях 1 и 6 (рис. 2). Молекулярная масса его составляет 1084 кДа. Биологическая активность напрямую зависит от наличия дисульфидной связи и исчезает при ее окислении или восстановлении. Ген АДГ находится на 20 хромосоме, состоит из трех экзонов, кодирующих 145-аминокислотный полипептидный предшественник, препровазопрессин, представляющий собой последовательно соединенные: N-концевой сигнальный пептид (копептин), АДГ, нейрофизин II и C-концевой пептид.

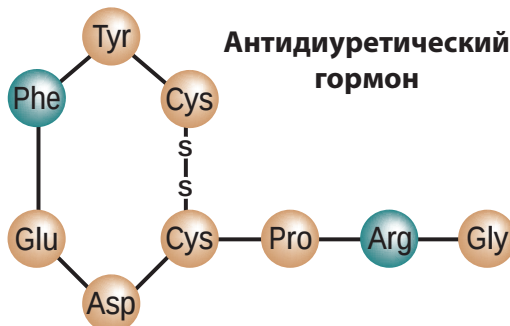
Синтез препровазопрессина осуществляется преимущественно в клеточных телах нейронов SON и PVN ядер гипоталамуса. Превращение его в зрелый гормон требует значительного объема посттрансляционного процессинга: гликозилирование C-концевого фрагмента, упаковка

Рисунок 1. Анатомия нейрогипофиза.



в везикулы и направление их в систему аксонального транспорта, интравезикулярное разрезание эндопептидазами препровазопрессина на собственно АДГ, нейрофизин II и копептин, которые хранятся в везикулах нервных окончаний до сигнала к секреции АДГ. В ответ на сигнал везикулы сливаются с мембраной нервных окончаний, выбрасывая в кровь эквивалентные количества, содержащихся в них АДГ, нейрофизина II и копептина. Иное биологическое действие последних двух, кроме как участие в посттрансляционном процессинге АДГ, определить до настоящего момента не удалось.

Рисунок 2. Структура АДГ.





АДГ имеет короткое время полужизни в крови – от 5 до 15 минут, циркулирует в несвязанном с белками плазмы состоянии. В деградации АДГ принимают участие несколько циркулирующих и эндотелиальных пептидаз. Во время беременности или раннего послеродового периода высокоактивная цистеин аминопептидаза, или вазопрессиназа, плацентарного происхождения быстро разрушает АДГ, еще больше укорачивая его время полужизни.

Изменения в тоничности крови распознаются осмотически чувствительными клетками, находящимися в околожелудочковых органах переднего гипоталамуса, предположительно, субфornикального органа (*organum subfornicum*) и/или сосудистого органа (*organum vasculosum*) терминальной пластинки. Имеются свидетельства существования двух различных видов осморецепторов: один контролирует секрецию АДГ, преимущественно из SON, другой служит для восприятия жажды. Афферентная иннервация от барорецепторов исходит от рецепторов низкого давления, расположенных в предсердиях сердца и крупных венах грудной клетки, и рецепторов высокого давления, находящихся в каротидном теле и дуге аорты. Эти волокна оканчиваются в группе клеток ствола мозга, откуда, переключаясь, направляются в заднемедиальное ядро гипоталамуса и, наконец, в SON и PVN. Сильный стимулирующий эффект тошноты и/или рвоты на выброс АДГ, по-видимому, опосредуется через возвратный нерв.

Осмотический контроль АДГ и жажды является главным фактором поддержания водного баланса у человека. Медленная инфузия гипертонического раствора приводит к линейному повышению осмоляльности плазмы, которое стимулирует выброс АДГ и жажду. И наоборот, снижение осмоляльности плазмы, вызванное приемом большого объема воды подавляет секрецию АДГ до неопределяемых концентраций и подавляет жажду. При обычных условиях осмоляльность плазмы поддерживается в узком диапазоне 282-295 мОсм/кг, а концентрация АДГ варьирует между 0,3 и 4,0 пмоль/л, что позволяет формировать максимально разведенную и концентрированную мочу, соответственно. Порог для секреции АДГ индивидуален для каждого человека, и находится в диапазоне 281-284 мОсм/кг, но может и меняться, например, в сторону снижения во время беременности или во вторую фазу менструального цикла.

Вторым механизмом выброса АДГ, как уже упоминалось ранее, является барорецепторный. Резкое падение артериального давления (АД) и гиповолемия приводят к экспонентному повышению концентраций АДГ плазмы. Небольшие колебания АД (до 10%) оказывают очень небольшой эффект на концентрацию АДГ. При снижении АД более чем на 40%, концентрация АДГ повышается в 100 раз от базальных значений.

1.2. Осмоляльность

Осмотическая концентрация – это суммарная концентрация всех растворённых частиц. Может выражаться как осмолярность (осмоль на литр раствора) и как осмоляльность (осмоль на кг растворителя). Различиями между осмоЛЯРностью и осмоЛЯЛЬностью является способ получения этой величины: расчетный, по концентрациям основных электролитов в измеряемой жидкости – для осмолярности, или с помощью прибора осмометра по снижению точки замерзания жидкости – для осмоляльности.

Осмоль – единица осмотической концентрации, равная осмоляльности, получаемой при растворении в одном кг растворителя одного моля электролита. Соответственно, раствор электролита с концентрацией 1 моль/л имеет осмолярность 1 осмоль/литр. Осмолярность электролита зависит от его концентрации, коэффициента диссоциации и числа ионов, на которые он диссоциирует. Формула для расчета осмолярности жидкостей организма включает основные осмолы, присутствующие в жидкостях тела и выглядит следующим образом:

Осмолярность = $2 \times [\text{Na} (\text{ммоль/л}) + \text{K} (\text{ммоль/л})] + \text{глюкоза} (\text{ммоль/л}) + \text{мочевина} (\text{ммоль/л}) + 0,03 \times \text{общий белок} (\text{г/л})$

Применительно к жидкостям организма, где растворителем является вода, для которой литр и килограмм равнозначны, некоторые авторы не разделяют эти понятия и говорят об осмоляльности вне зависимости от того, каким методом получен показатель. Но различия все же существуют, так как биохимический анализ не может определить/учесть все растворенные в жидкости вещества и точную меру их диссоциации. В обычных условиях разница между осмоляльностью и осмолярностью составляет менее 10-15 мОсм/кг. Её повышение отмечается при различных отравлениях спиртами, этиленгликолем, при кетоацидозе, приеме маннитола, выраженной гиперлипидемии и гиперпротеинемии, а также присутствии других веществ, не включенных в формулу расчета осмолярности. Таким образом, измерение осмоляльности предпочтительнее ее расчетного аналога.

Измерение осмоляльности крови и мочи при ЦНД имеет первостепенное значение, так как именно этот показатель влияет на секрецию АДГ и является косвенным показателем его действия на V2 рецепторы почек (вазопрессинозные рецепторы 2 типа). В норме осмоляльность крови составляет 280-300 мОсм/кг, ночной или максимально концентрированной порции мочи – 600-1200 мОсм/кг. Определение относительной плотности мочи менее специфично для ЦНД и имеет некоторые ограничения, представленные в таблице 2.



Таблица 2. Преимущества осмоляльности перед относительной плотностью мочи для диагностики несахарного диабета.

	Осмоляльность/ Осмолярность	Относительная плотность
Диапазон клинических значений	>1200	30
Объем пробы для анализа	50 мл	>50 мл*
Возможность определения в плазме крови	Да	нет
Влияющие факторы	Нет	присутствие в моче клеточных и неклеточных элементов (клеток крови, эпителия, бактерий)

* - для определения относительной плотности мочи ареометром; измерение методом тест-полосок и рефрактометрии, требует меньших объемов проб, но подвержено систематическим ошибкам измерения.

1.3. Действие антидиуретического гормона

Основное физиологическое действие АДГ – концентрирование мочи. АДГ связывается с рецепторами клеток различных частей нефрона: медуллярной части толстой восходящей дуги петли Генле, внутренней медуллярной части нефрона и собирательных трубочках, являющихся основным местом действия АДГ. Взаимодействие АДГ с V2 рецептором на главных клетках собирательных трубочек приводит к активации протеинкиназы А, которая стимулирует встраивание белков водных каналов, аквапорина-2 (AQP-2) в апикальную мембрану клеток, что обеспечивает транспорт воды из просвета собирательных трубочек в клетку и далее через находящиеся на базолатеральной мембране AQP-3 и AQP-4 в межклеточное пространство и, в конечном итоге, обратно в кровеносные сосуды. Движущей силой для транспорта воды является осмотический градиент, создаваемый гипотоничностью мочи и гипертоничностью почечного интерстиция. Отсутствие данного градиента, развивающееся при использовании диуретиков или принудительном избыточном приеме жидкости, может обуславливать снижение действия АДГ. В дистальном нефроне существуют также АДГ-регулируемые транспортеры мочевины, концентрирующие мочевины в интерстиции почек, что увеличивает осмотический градиент.

По мере повышения уровня циркулирующего АДГ, повышается осмоляльность мочи, достигая максимума 800-1200 мОсм/кг при концентрации АДГ 2-4 пмоль/л, тогда как максимальный диурез наблюдается при концентрации АДГ крови менее 0,3 пмоль/л.

ГЛАВА 2. ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

2.1. Исторические данные

Термин «Несахарный диабет» происходит от греческого diabaino – «проходить сквозь» и латинского insipidus - «безвкусный» в отличие от сладкого вкуса мочи у пациентов с сахарным диабетом.

Термин «диабет» (diabaino) ввел Аретеус из Каппадокии в I в.н.э., однако лишь в 1670-х годах была заложена основа для разделения двух основных типов диабета (сахарного и несахарного), когда профессор университета Оксфорда Томас Уиллис заметил отличия во вкусе мочи пациентов с полиурией по сравнению со здоровыми добровольцами и сообщил о своем наблюдении, что остаток испаренной диабетической мочи был «чудесно сладкий и на вкус, как мед». Он использовал термин «диабет» в общем смысле, означаящем полиурию. Тем не менее, именно его наблюдение привело к разделению сахарного и несахарного диабета столетие спустя.

В 1769 году шотландский врач и знаменитый химик Уильям Каллен впервые описал мочу у пациента с диабетом, которая была «безвкусна». В 1794 году Иоганн Петр Франк из Павийского Университета описал пациента «с продолжительным ненормальным увеличенным выделением не содержащей сахара мочи без сопутствующей патологии почек» и ввел термин «несахарный диабет». В 1892 году Уильям Ослер в своем учебнике связал причину несахарного диабета с «нервным происхождением», сообщил об экспериментальной «нейрогенной полиурии», вызванной повреждением головного мозга, и патологических поражениях в основании головного мозга (опухоли, сифилис, туберкулез и травма), которые были связаны с системными (эндокринными) нарушениями, включая несахарный диабет.

Альфред Франк в 1912 г. связал несахарный диабет с поражением нейрогипофиза, описав пациента с огнестрельным ранением, у которого при рентгенографии была обнаружена пуля, застрявшая в задней части турецкого седла. Второе подтверждение этой связи принадлежит Морису Симмондсу, наблюдавшему женщину с раком молочной железы и несахарным диабетом, у которой на аутопсии был обнаружен метастаз опухоли в область турецкого седла с разрушением задней доли гипофиза и интактной передней долей.

2.2. 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.

2.3. Этиология

Основные причины ЦНД представлены в таблице 3. В большинстве случаев (30-50%) этиологию заболевания выявить не удастся. Повышение чувствительности визуализирующих методик и осведомленность о воспалительной и аутоиммунной природе ЦНД, позволяет уменьшить число его идиопатических случаев. В 8-50% случаев при ЦНД выявляются патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли, инфильтративные изменения и др.). Травма гипоталамуса, ножки гипофиза, нейрогипофиза при открытых или закрытых травмах головного мозга, и ЦНД, возникший после оперативного лечения опухолей этой области, могут составлять до 6% и 35% от общего числа больных ЦНД, соответственно. Гистиоцитоз Лангерганса, саркоидоз, наследственный ЦНД и другие приведенные в таблице 3 заболевания, составляют менее 15%.

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 АДГ стимулирует аутофагоцитарный процесс, вызывает нейротоксичность и потерю АДГ-секретирующих нейронов. Наличие одного мутантного аллеля в данном

Таблица 3. Классификация и этиология ЦНД.

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 инфундибулонейрогипофизит, аутоиммунный ЦНД, инфекции, менингит, энцефалит, синдром Гийена-Барре
	Сосудистый	аневризма, инфаркт, синдром Шиена (апоплексия гипофиза), серповидно-клеточная анемия

случае достаточно для запуска этого процесса. Подобные мутации в гене АДГ 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 АДГ в мелкоклеточных нейронах, синтезирующих одновременно АДГ 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 АДГ затрагивают аминокислотные последовательности, не участвующие в его внутриклеточном транспорте, а, скорее всего, нарушающие его конечный процессинг, что не вызывает нейротоксичность и гибель крупноклеточных нейронов.

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, прогрессивным нейродегенеративным заболеванием. Экспрессия заболевания не всегда бывает полной, но чаще этот синдром дебютирует сахарным диабетом и атрофией зрительных нервов на первой декаде жизни и ЦНД и глухотой на второй декаде. 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 *WFS1* (локусы p16.1 и q22-24 на хромосоме 4), который кодирует 890 аминокислотный гликопротеин (вольфрамин), обнаруживаемый в эндоплазматическом ретикулуме. В других случаях заболевание вызывается делециями в митохондриальном геноме.

Врожденные анатомические дефекты развития среднего и промежуточного мозга, такие как септо-оптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозенцефалия, 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 краниофасциальных аномалий.

Особенности патогенеза, течения и диагностики **ЦНД вследствие оперативного вмешательства или черепно-мозговой травмы** мы подробно описали в главах 5 и 6.



Такие **опухоли**, как краниофарингиома и герминативно-клеточные, характеризуются первичным поражением супраселлярной базальной гипоталамической области (т.е. места отхождения ножки гипофиза от гипоталамуса), в связи, с чем довольно часто сочетаются с ЦНД.

Краниофарингиома - это доброкачественная эпителиальная опухоль, возникающая из остатков клеток кармана Ратке, соединяющего в эмбриональном периоде полости первичной ротовой трубки с гипофизом. Предполагается, что краниофарингиома развивается в результате метаплазии эпителиальных клеток в гипоталамо-гипофизарной области и может формироваться в любом месте в проекции остатков краниофарингеального хода. Наиболее часто опухоли образуются по ходу ножки гипофиза от турецкого седла до гипоталамуса. Чаще всего краниофарингиомы проявляют себя в двух возрастных группах: у детей в 5–14 лет (5,6–13% среди интракраниальных образований) и у взрослых в возрасте 50–74 лет, составляя 2–5%. Клиническая картина включает нарушения зрения за счет компрессии хиазмы и зрительных нервов, а также при выраженном супраселлярном росте могут отмечаться симптомы, связанные с повышенным внутричерепного давления. НД и гипопитуитаризм являются частыми проявлениями краниофарингиомы. Частота НД до операции варьирует от 16 до 55%, в то время как после операции постоянная форма НД составляет до 80% случаев; транзиторная отмечается в 13% случаев. Нарушение функции гипоталамуса после полного пересечения ножки гипофиза является распространенным вариантом, чаще характеризующимся классическим трехфазным течением НД. Основным методом лечения краниофарингиомы является хирургическое, нередко в сочетании с лучевым.

Герминативно-клеточные опухоли (ГКО) ЦНС, встречается в основном в детском и молодом возрасте, преобладает у лиц мужского пола и обладают высокой склонностью к метастазированию по ликворным путям. Обычно ГКО локализуются в пинеальной/супраселлярной областях, редкая локализация – базальные ганглии, гипофиз. При ГКО супраселлярной области самым частым симптомом является НД. Также выявляется гиперпролактинемия и дефицит гормонов аденогипофиза. Гистологически все разновидности этих опухолей идентичны аналогичным семиночным и несеминочным опухолям яичка и яичника. По клиническому течению, формирующему подходы к лечению, разделяют герминому (устоялся также термин «чистая герминома») и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли. Последние характеризуются повышением в плазме крови опухолевых маркеров (альфа-фетопrotein - АФП и/или бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека - β -ХГЧ), поэтому при подозрении на опухоль рекомендовано выполнение анализов крови на данные маркеры.

Герминома гипоталамо-гипофизарной области возникает главным образом из нейрогипофиза и его ножки, не продуцирует характерных для других герминогенных опухолей гормонов, поэтому содержание в крови АФП и/или β -ХГЧ остается в пределах нормы. Герминома может иметь очень маленький размер и не определяться на МРТ в течение нескольких лет от начала симптомов ЦНД. Утолщение ножки гипофиза обнаруживается в 78–100% случаев и может быть единственной находкой при проведении МРТ. МРТ головного мозга с контрастным усилением в динамике у пациентов с НД и утолщением ножки гипофиза (каждые 3–6 месяцев в течение первых двух лет) может сократить время диагностики герминомы. Биопсия ножки гипофиза обязательна при наличии его прогрессирующего поражения. Лечение ГКО ЦНС включает в себя хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию.

Нейрогипофиз более чем в два раза чаще поражается **метастазами**, чем аденогипофиз, что связано с особенностями его кровоснабжения (артериальное, а не 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 клинику 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.

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

Лимфоцитарный инфундибулонеурогипофизит (ЛИН) характеризуется утолщением ножки гипофиза и инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами задней доли гипофиза. 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 позволяет их использовать в диагностических целях. Заболевание нередко возникает при беременности и послеродовом периоде.

В последнее время как отдельное заболевание распознается **аутоиммунный ЦНД**, который характеризуется утолщением ножки гипофиза и наличием антител к вазопрессин-секретирующим клеткам гипоталамуса (АВПк-АТ). Титр АВПк-АТ имеет клиническое значение (рост титра антител связан с нарастанием проявлений полиурии), отражающее их патогенетическое действие на развитие ЦНД, но их определение имеет те же ограничения, как и антитела к гипофизу при ЛИН. Предполагается, что ЛИН и аутоиммунный ЦНД являются частью одного патологического процесса, проявляющегося аутоиммунным поражением структур гипоталамо-гипофизарной области.

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 АДГ. Аналогичный синдром описан также при кровопотерях другого генеза, в том числе и у мужчин. Синдром Шиена не частая причина ЦНД и в последние годы встречается реже. Но все же концентрационная способность нередко снижена у пациентов с синдромом Шиена, что выражается в частичном дефекте осморегулируемой секреции АДГ без выраженной полиурии. При этом заболевании у 35% и 40% пациентов обнаруживаются антитела к гипофизу и гипоталамусу, соответственно, что может свидетельствовать об ошибочной диагностике синдрома Шиена при наличии лимфоцитарного гипофизита 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.

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.

2.4. Патогенез

ЦНД входит в группу заболеваний несахарного диабета, который объединяет заболевания различные по патогенезу, но проявляющиеся общей симптоматикой полидипсии-полиурии. Классификация несахарного диабета приведена в таблице 4.

Таблица 4. Классификация несахарного диабета.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ	нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции АДГ
ПОЧЕЧНЫЙ	резистентность почек к действию АДГ
ПЕРВИЧНАЯ ПОЛИДИПСИЯ	психогенная – компульсивное (маниакальное) потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции АДГ дипсогенная – снижение порога чувствительности осморецепторов для жажды
ГЕСТАГЕННЫЙ	во время беременности; повышенное разрушение эндогенного АДГ ферментом плаценты аргининаминопептидазой
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ	у детей до года; повышение активности фосфодиэстеразы 5 типа, приводящее к быстрой деактивации рецептора к АДГ
ЯТРОГЕННЫЙ	бесконтрольный прием диуретиков, рекомендации врачей пить больше жидкости, прием препаратов, нарушающих действие АДГ (демеклоциклин, препараты лития и др.)

При несахарном диабете, за исключением первичной полидипсии, абсолютная (отсутствие/снижение гомона в крови) или относительная (резистентность к действию гормона) недостаточность АДГ 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 осморецепторов гипоталамуса и возникновению жажды.

При первичной полидипсии (ПП) не выявляется какого-либо дефицита секреции или действия АДГ. 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 избыточный прием жидкости вследствие компульсивного (маниакального) желания пить, что может наблюдаться при манифестации различных психиатрических заболеваний. Объем циркулирующей жидкости в организме у таких пациентов повышен. Разведение крови проявляется снижением уровней



электролитов/осмоляльности, что приводит к физиологическому блоку синтеза и секреции АДГ и, таким образом, водному диурезу, целью которого является выведение лишней воды, поступившей в организм.

2.5. Клиническая симптоматика

Основные симптомы несахарного диабета у взрослых следующие:

- жажда (полидипсия; количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 литров);
- обильное, учащенное мочеиспускание (полиурия), ночное мочеиспускание (никтурия);
- общая дегидратация (сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения), при неадекватности 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).

У новорожденных и младенцев клиническая картина заболевания значительно отличается от таковой у взрослых, поскольку они не могут выразить свое желание в повышенном потреблении жидкости, что затрудняет своевременную диагностику и может приводить к развитию необратимых повреждений головного мозга. У таких пациентов может наблюдаться потеря массы тела, сухая и бледная кожа, отсутствие слез и потоотделения, повышение температуры тела. Они могут предпочитать грудному молоку воду, и иногда заболевание становится симптоматическим только после отнятия ребенка от груди. Осмоляльность мочи низкая и редко превышает 150-200 мОсм/кг, но полиурия появляется только в случае повышенного потребления ребенком жидкости. У детей такого раннего возраста очень часто и быстро развивается гипернатриемия и гиперосмоляльность крови с судорогами и комой.

У детей более старшего возраста на первый план в клинической симптоматике могут выходить жажда и полиурия, при неадекватности потребления жидкости возникают эпизоды гипернатриемии, которые могут прогрессировать в коматозные состояния и судороги. Дети плохо растут и прибавляют в весе, у них часто бывает рвота при приеме пищи, отсутствие аппетита, наблюдаются гипотонические состояния, запоры, задержка психического развития. Явная гипертоническая дегидратация возникает только в случаях отсутствия доступа к жидкости.

В дебюте заболевания, классические симптомы полиурии и полидипсии, как правило, возникают остро, но в некоторых случаях развитию ЦНД может предшествовать период полидипсии без снижения максимальной концентрационной способности почек, что может отражать начальную, но не критическую потерю АДГ-секретирующих нейронов. Первым проявлением ЦНД у детей также может служить ночной энурез.

У пациентов с ПП, как уже упоминалось ранее, 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. Жалобы на жажду иногда подменяются больными с ПП 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. Подозрительным на первичную патологию центра жажды является также постоянность жажды и отсутствие облегчения даже от приема больших объемов жидкости.

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

3.1. Этапы диагностики

Как правило, в клинической практике приходится проводить дифференциальную диагностику между: центральным несахарным диабетом (ЦНД), нефрогенным несахарным диабетом (ННД) и первичной полидипсией, разделение которых крайне важно для назначения патогенетического лечения, предупреждения потенциально опасных побочных эффектов неправомерно назначенного лечения и проведения дальнейшего направленного



поиска причин, вызвавших заболевание. Дифференциальная диагностика базируется на трех основных этапах (см. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома полиурии-полидипсии – Приложение 1):

- **На первом этапе** подтверждают наличие гипотонической полиурии – выделение мочи более 2 л/м² в сутки или более 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых с относительной плотностью менее 1005-1010 г/л или осмоляльностью менее 300 мОсм/кг в наиболее концентрированной порции мочи. Для этого используются проба по Зимницкому с определением относительной плотности или осмоляльности, сбор суточной мочи. На этом же этапе рекомендуется провести общий анализ мочи и определение параметров биохимического анализа крови (глюкоза, натрий, калий, кальций общий, кальций ионизированный, креатинин, мочевины, общий белок), что позволит исключить наиболее частые причины нефрогенного несахарного диабета (сахарный диабет, гиперкальциемия, гипокалиемия, воспалительные заболевания почек), выявить противопоказания к проведению пробы с сухоедением (гипернатриемия);
- **На втором этапе** проводят функциональные пробы: пробу с сухоедением (исключение первичной полидипсии) и десмопрессин-тест (дифференциальная диагностика центрального и нефрогенного типов несахарного диабета);
- **На третьем этапе** – активный поиск причин, вызвавших заболевание. При ЦНД проводится визуализация структур головного мозга, методом выбора при этом является магнитно-резонансная томография (МРТ).

3.2. Проба с сухоедением

(синонимы: проба с ограничением жидкости, дегидратационный тест)

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 АДГ при снижении осмоляльности крови ниже пороговых величин и водному диурезу. Различия между несахарным диабетом центрального или нефрогенного генеза и ПП становятся очевидными только в условиях дегидратации, что является целью проведения пробы с сухоедением. Протокол пробы представлен в таблице 5. Проведение пробы при наличии гипернатриемии противопоказано.

Таблица 5. Протокол пробы с сухоедением по G.L. Robertson (2001).

Проба с сухоедением:**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 часа повторять пункты 1-4

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

Проба прекращается при:

1. потере более 5% массы тела
2. невыносимой жажде
3. объективно тяжелом состоянии пациента
4. повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы

3.3. Тест с десмопрессином

Тест с десмопрессином 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 сухоедением, когда достигнут максимум возможности секреции/действия эндогенного АДГ (табл. 6). Пациенту дается или 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания, или 10 мкг интраназально в виде спрея. Осмоляльность мочи измеряется до приема десмопрессина и через 2 и 4 часа после. В случае 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 сухоедением.

Таблица 6. Протокол теста с десмопрессином по G.L. Robertson (2001).

Тест с десмопрессином:

1. попросить больного полностью опорожнить мочевой пузырь
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
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 часа собрать мочу для определения объема и осмоляльности



3.4. Интерпретация результатов функциональных проб

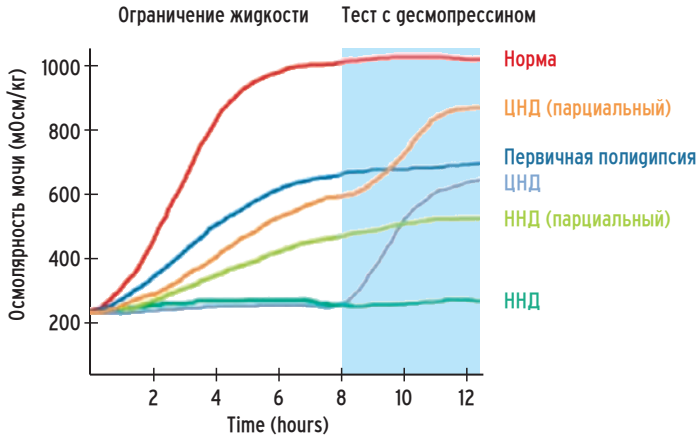
В норме или при ПП на фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 600-700 мОсм/кг, осмоляльность и натрий крови остаются в пределах нормальных значений, самочувствие существенно не меняется. Десмопрессин практически не увеличивает осмоляльность мочи, так как уже достигнут максимальный уровень 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 суммирована в таблице 7 и на рисунке 3.

Таблица 7. Интерпретация результатов пробы с сухоедением 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 АДГ, при ЦНД и ННД соответственно. В таких случаях показано диагностическое назначение низких доз десмопрессина (смотри ниже). Определение АДГ плазмы крови на фоне пробы с сухоедением не может быть рекомендовано, поскольку сопряжено с многочисленными трудностями, связанными с особенностями забора и хранения крови, применением экстракции, дороговизны и стандартизации существующих методов его определения.

Рисунок 3. Осмоляльность мочи при тестах с ограничением жидкости и десмопрессинном (Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus Sriram Gubbi, 2019).



3.5. Диагностическое лечение низкими дозами десмопрессина

Применяется при дифференциальной диагностике частичных форм несахарного диабета и первичной полидипсии, сопровождающейся умеренным снижением концентрационной функции почек. Десмопрессин назначается в низких дозах 0,1 мг 2-3 раза в сутки перорально или 10 мкг в сутки интраназально в течение 5-7 дней. Осмоляльность и натрий крови, осмоляльность мочи, суточный диурез и самочувствие регистрируются 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 дипсигенной ПП может развиваться гипотоническая гипонатриемия (табл. 8). Как правило, при ПП такое лечение может восстановить осмотический градиент почек к эндогенному АДГ, и повторной пробе с сухоедением достигается нормальный уровень концентрации мочи.

Таблица 8. Интерпретация результатов диагностического лечения низкими дозами десмопрессина.

СИМПТОМЫ	ВЕС	ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ МОЧИ	ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ КРОВИ	ДИАГНОЗ
улучшение	↑	↑↑	без изменений или немного ↓	ЦНД
без изменений	без изменений	без изменений	без изменений	ННД
минимальные изменения, возникновение отечности	↑↑	↑↑	↓↓	ПП

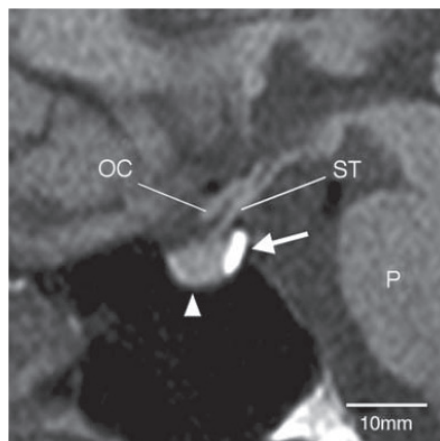


3.6. Магнитно-резонансная томография

ЦНД считается маркером патологии гипоталамо-гипофизарной области. МРТ головного мозга является выбором 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-изображениях, что связывают с наличием в ней богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих АДГ (рис. 4). Отношение интенсивности нейрогипофиза по данным МРТ к интенсивности моста мозга четко коррелирует с содержанием в нем АДГ. После введения контраста, сигнал от обеих долей гипофиза и его ножки равномерно усиливается.

Рисунок 4. 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.



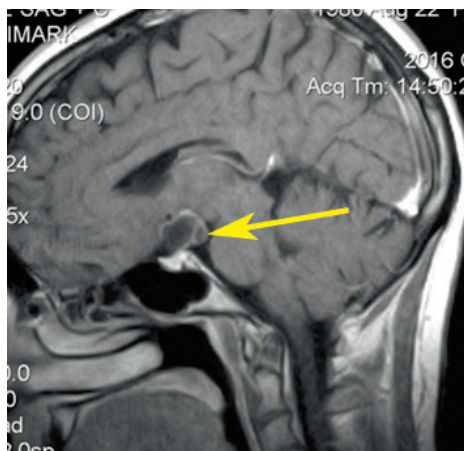
При ЦНД интенсивность характерного сигнала от нейрогипофиза, как правило, отсутствует в результате нарушения синтеза, транспорта или хранения нейросекреторных гранул (рис. 5). В некоторых случаях наследственного ЦНД сигнал от задней доли сохраняется, что выявляется очень редко, и составляет менее 5%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

Проведение МРТ головного мозга обязательно для всех пациентов с диагностированным ЦНД для выявления патологии гипоталамо-гипофизарной области, обнаруживаемой до 50% таких пациентов. МРТ исследование может выявить опухолевые или воспалительные образования, а также аномалии развития этой области.

Рисунок 5. Вид гипоталамо-гипофизарной области при ЦНД. Р – мост головного мозга; полной стрелкой указан нейрогипофиз без характерного гиперинтенсивного сигнала; наконечник стрелки указывает на аденогипофиз.



Рисунок 6. МР – картина стебельной краниофарингиомы (визуализируется супраселлярная кистозная опухоль, растущая из ножки гипофиза).



На рисунках представлены МРТ пациентов с манифестацией ЦНД при краниофарингиоме (рис.6), герминативно-клеточной опухоли (рис.7), метастазе рака молочной железы в гипоталамо-гипофизарную область (рис.8) и лимфоцитарном гипофизите (рис.9).

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.



Рисунок 7. МР – картина супраселлярной герминативно-клеточной опухоли (визуализируется опухоль в области передних отделов III желудочка и ножки гипофиза).

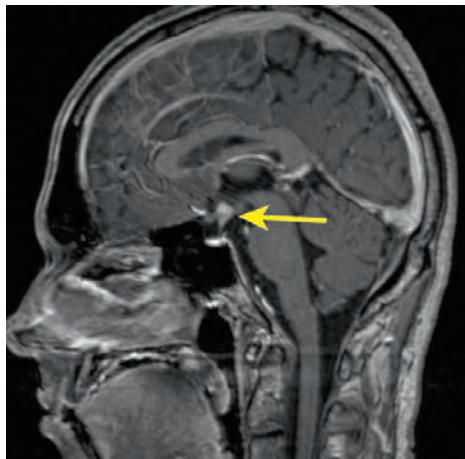
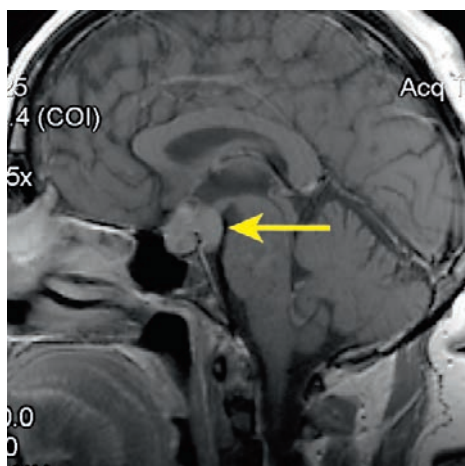


Рисунок 8. МР – картина метастаза рака молочной железы в гипоталамо-гипофизарную область (визуализируется эндо-супра-ретроселлярная опухоль).



МРТ может также выявить истощение запасов АДГ, эктопическое расположение задней доли гипофиза или феномен «скапливания» АДГ выше места сдавления его транспортирующих путей (рис. 10).

Истощение запасов АДГ 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 АДГ в ответ на гиперосмоляльность плазмы крови за счет повышения содержания глюкозы крови.

Рисунок 9. МР – картина лимфоцитарного гипопизита (для гипопизита характерно значительное утолщение ножки гипопиза, которая после контрастного усиления приобретает гиперинтенсивный сигнал на Т1ВИ. Дифференциальная диагностика проводится с феноменом «застаивания», который оценивается на Т1ВИ без контрастного усиления).

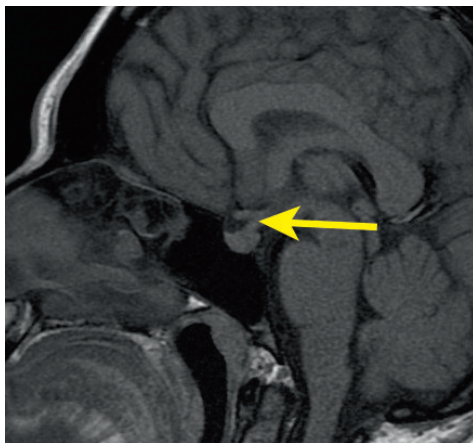
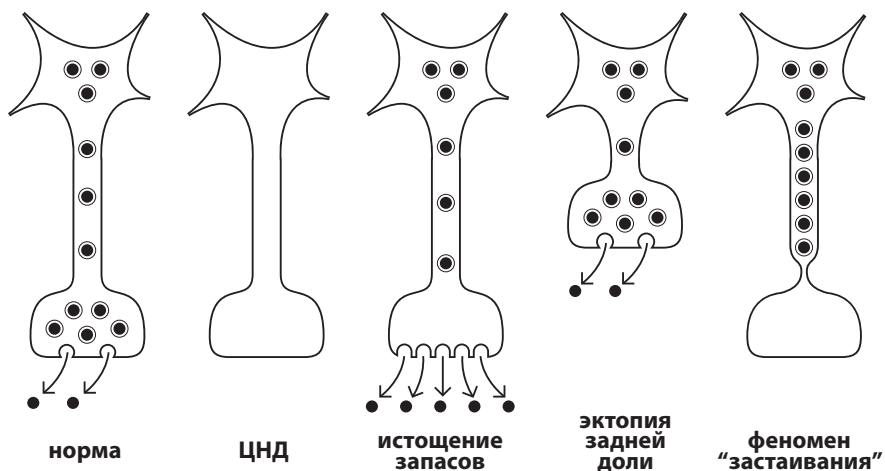


Рисунок 10. Схематическое изображение ножки и задней доли гипопиза при различных состояниях.



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



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 АДГ 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 изображениях как небольшой узел с характерным гиперинтенсивным сигналом у проксимального конца пересеченной ножки гипофиза, причем адекватность секреторной функции эктопической доли коррелирует с её размером и при больших размерах полностью восстанавливается (рис.11).

Рисунок 11. МР-картина формирования эктопической задней доли гипофиза после удаления краниофарингиомы с пересечением ножки гипофиза у пациента с регрессом ЦНД через 18 мес после операции (в супраселлярной области визуализируется утолщение дистального конца пересеченной ножки гипофиза – указано стрелкой, в области турецкого седла послеоперационные изменения, гипофиз не визуализируется).



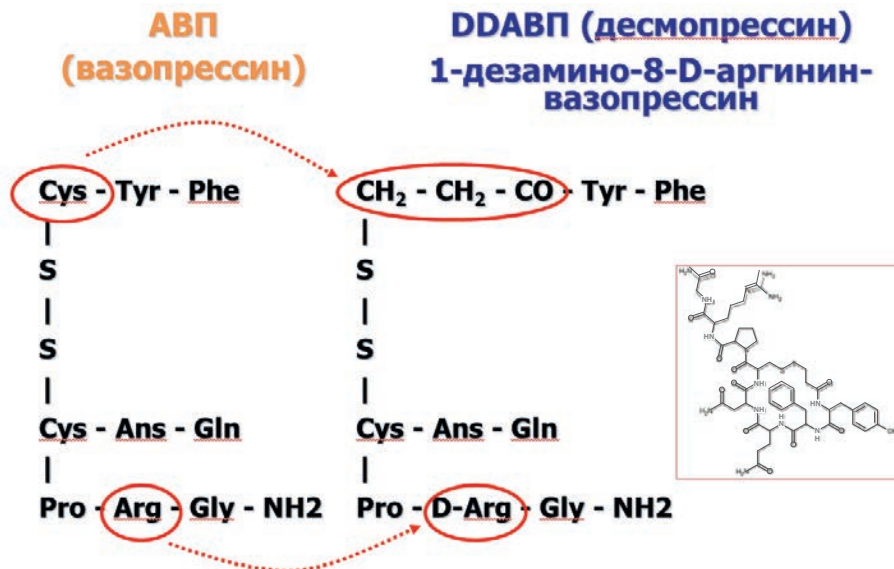
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

4.1. Лечение центрального несахарного диабета

История *лечения центрального несахарного диабета* берет свое начало с 1912 года, с первого применения при этом заболевании вытяжки задней доли гипофиза. В 1954 году американский биохимик Vincent du Vigneaud описал структуру и синтезировал АДГ, годом позже за эти успехи ему была присуждена Нобелевская премия. Препараты синтетического АДГ

обладали тем же недостатком, что и эндогенный АДГ – очень низкой эффективностью и продолжительностью действия, частыми побочными явлениями при интраназальном применении. Таннат АДГ (Питрессин), максимальная длительность действия которого составляла 5-6 дней, на то время считался наиболее эффективным из препаратов. Причиной ограничения его применения были болезненность в/м инъекций, развитие абсцессов в месте введения, частые эпизоды передозировки препарата. Переломным моментом стало появление в 1974 году десмопрессина, синтетического аналога природного АДГ, специфического агониста V2 рецепторов, лишённого сосудосуживающей активности и обладающего более выраженным и продолжительным антидиуретическим эффектом (рис. 12).

Рисунок 12. Молекулярные отличия в строении АДГ и десмопрессина.



Более 30 лет в качестве заместительной терапии ЦНД применялся препарат десмопрессин интраназально в каплях (Адиуретин). В настоящее время в России согласно Приказу Министерства здравоохранения России от 24.12.2012 № 1402н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при несахарном диабете» и Клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение несахарного диабета», утвержденными Министерством здравоохранения РФ в 2018 г, единственным методом лечения центрального несахарного диабета является заместительная терапия синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином. Препараты десмопрессина выпускаются в таблетированной и интраназальной формах.



Сейчас имеются три формы десмопрессина: таблетки для приема внутрь, таблетки подъязычные и интраназальный спрей. Сравнительные характеристики МНН Десмопрессин по формам выпуска представлены в табл. 9.

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 – натощак, 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 выдерживать 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. При простудных или аллергических заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой носа и нарушением носового дыхания, эффективен при интраназальном введении с предварительным закапыванием сосудосуживающих капель в нос, также может применяться в полость рта (сублингвально, на слизистую щек) в дозах, превышающих интраназальные в 1,5–2 раза.

При ЦНД терапия десмопрессином назначается пациентам в начальной дозе:

- для обычных таблеток: 0,1 мг 2-3 раза в сутки внутрь за 30-40 минут до еды (или через 2 часа после еды);

Таблица 9. Сравнительная характеристика препаратов 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 50 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	препарат необходимо принимать через некоторое время после еды, так как прием пищи снижает абсорбцию десмопрессина и его эффективность, не запивать водой	заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой носа

- для подъязычных таблеток: по 60 мкг 2-3 раза под язык до полного рассасывания (желательно ограничить прием жидкости и пищи в течение 5-10 минут после приема таблетки под язык);
- для интраназального спрея: по 10 мкг 2 раза в сутки.

Средние дозы препарата для лечения ЦНД широко варьируют от 0,1 мг до 1,6 мг внутрь, от 60 мкг до 960 мкг в сутки для подъязычных таблеток, от 10 мкг до 40 мкг для интраназального спрея в сутки, что обусловлено индивидуальной чувствительностью к препарату и особенностями кишечного, подъязычного или назального всасывания. Потребность в препарате зачастую не коррелирует с объемом выпиваемой/выделяемой жидкости без лечения, индексом массы тела или полом пациента. Однако отмечено, что наименьшая потребность в препарате 0,1-0,2 мг в сутки характерна для пациентов с послеоперационным и травматическим генезом ЦНД, а самая высокая потребность, до 1,2-2,4 мг в сутки в 5-6 приемов, для пациентов с идиопатическим вариантом ЦНД.

Согласно инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов МНН Десмопрессин, существенными отличиями спрея назального дозированного от таблетированных форм являются:

- возможность применения у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжёлой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин);
- отсутствие отрицательного воздействия на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, тогда как применение препаратов таблетированных форм предусматривает возможность развития таких нежелательных реакций, как головная боль и головокружение, которые могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

У десмопрессина в форме спрея меньше противопоказаний для применения и самая низкая дозировка* – 10 мкг/доза по сравнению с остальными препаратами этого МНН (60 мкг, 120 мкг, 200 мкг, 240 мкг) т.е. достижение максимального терапевтического эффекта за счёт применения минимально возможной дозы лекарственного препарата.

Основная цель лечения десмопрессином – подбор минимально эффективной дозы препарата (для конкретной фармацевтической формы) для купирования избыточной жажды и полиурии.

* дозировка – содержание одного или нескольких действующих веществ в количественном выражении на единицу дозы, или единицу объема, или единицу массы в соответствии с лекарственной формой либо для некоторых видов лекарственных форм количество высвобождаемого из лекарственной формы действующего вещества за единицу времени (п. 5.1 ст. 4, 61-ФЗ)



В случае необходимости смены одной формы десмопрессина на другую, для сохранения клинической эффективности, можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы:

0,2 мг десмопрессина в таблетках = 120 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках = 10 мкг десмопрессина при интраназальном приеме

Согласно Клиническим рекомендациям, не желательна замена препаратов в лекарственной форме «спрей назальный дозированный» на таблетированные препараты у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и низкой комплаентностью к приему обычного таблетированного препарата натошак.

Не следует рассматривать целями 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 концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.).

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).

Залог успеха лечения ЦНД заключается в адекватной чувствительности центра жажды, нарушения которой могут сопутствовать и осложнять течение ЦНД. При изменении функционального состояния центра жажды в сторону снижения порога чувствительности, гипердипсии, пациенты предрасположены к развитию такого осложнения терапии десмопрессином как водная интоксикация, являющаяся потенциальным жизнеугрожающим состоянием. Таким пациентам рекомендуется периодически пропускать приемы препарата для выделения задержанного избытка жидкости или фиксированный прием жидкости.

Состояние адипсии при ЦНД может проявляться чередованием эпизодов гипо- и гипернатриемии. Ведение таких пациентов осуществляется при фиксированном ежедневном объеме потребления жидкости или с рекомендациями приема жидкости по объему выделенной мочи + 200-300 мл жидкости дополнительно. Пациентам с нарушением ощущения жажды требуется особый динамический контроль состояния с ежедневным, а в некоторых случаях и чаще, определением осмоляльности и натрия крови.

4.2. Лечение несахарного диабета у беременных

Несахарный диабет, возникающий при беременности, нередко выделяют как отдельный тип – гестагенный, диагностика и лечение которого не отличаются от ЦНД. Его причиной служит разрушение эндогенного АДГ активными ферментами плаценты – вазопрессиназами. В норме при индукции беременности уровни вазопрессиназы начинают увеличиваться и достигают максимальных значений к 22–24 неделям. Это сопровождается компенсаторным увеличением секреции АДГ, что приводит к нормальным уровням вазопрессина в сыворотке.

Гестагенный НД обычно возникает в третьем триместре, и эти женщины, как правило, имеют значительно более высокие уровни вазопрессиназы в сравнении со здоровыми беременными женщинами, и поэтому разрушение АДГ не может быть компенсировано повышением его секреции. Это происходит чаще при многоплодной беременности. У пациентов с гестагенным НД уровень АДГ в крови снижен. Полиурия начинается обычно в III триместре, а после родов спонтанно исчезает. Полиурия не реагирует на введение обычного АДГ, но хорошо поддается лечению десмопрессинном.

Гестагенный НД является очень редким осложнением беременности (1 случай на 300 000 беременностей), наиболее часто встречается декомпенсация ЦНД и ННД на фоне беременности, что обуславливает необходимость проведения полного спектра методов дифференциальной диагностики.

Критериями развития НД во время беременности является полиурия (обычно $>2,5$ л), низкая осмоляльность мочи (<300 мосм/кг), высокая осмоляльность сыворотки (≥ 300 мосм/кг) и гипернатриемия.

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 десмопрессина [31, 32].

4.3. Лечение нефрогенного несахарного диабета

При первичной форме заболевания лечение 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 его первоначальных значений. Также очень много вопросов вызывает безопасность такой терапии, поскольку и тиазидные диуретики и препараты группы НПВС при хронической терапии обладают рядом серьезных побочных эффектов. Применяются гидрохлоротиазид 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 заболевания (гиперпаратиреоза, гипокалиемии, сахарного диабета 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.

4.4. Лечение первичной полидипсии

При психогенной полидипсии в части случаев происходит «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 в сутки, облегчение жажды может наблюдаться не сразу, а развиваться постепенно в течение месяца, но прием препарата при отсутствии его положительного влияния более 1-2 месяцев не может быть рекомендован. 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.

ГЛАВА 5. ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВСЛЕДСТВИЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

5.1. Послеоперационный центральный несахарный диабет

Наиболее распространенной причиной развития ЦНД у взрослых является нейрохирургическое вмешательство в гипоталамо-гипофизарной области.

Ежегодно в ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ проводится оперативное лечение 8000 пациентам с различной нейрохирургической патологией. Согласно статистическим данным несахарный диабет наблюдается у 30% пациентов после удаления опухолей хиазмально-селлярной области. В 70-90% случаев оперированных краниофарингиом и 3-5% аденом гипофиза транзиторная форма несахарного диабета переходит в постоянную. Симптоматика несахарного диабета развивается непосредственно после операции и возникает необходимость раннего назначения препаратов десмопрессина с возможностью применения препарата в любом положении больного.

При удалении краниофарингиом, особенно стебельной формы, частота развития постоянной формы ЦНД гораздо выше и составляет до 80% случаев.

Риск развития послеоперационного ЦНД выше при наличии следующих критериев:

- после удаления краниофарингиом (особенно, стебельной формы);
- после удаления гормонально-активных микро- и небольших аденом гипофиза (чаще развитие транзиторного ЦНД);
- после удаления инвазивных аденом гипофиза больших размеров (чаще развитие постоянного ЦНД);
- при пересечении ножки гипофиза в ходе оперативного вмешательства;
- при развитии интраоперационной ликвореи;
- при повторных операциях.

5.1.1. Патогенез послеоперационного центрального несахарного диабета

В ходе нейрохирургических операций в гипоталамо-гипофизарной области возможно прерывание транспорта АДГ из гипоталамуса, нарушение его высвобождения из нейрогипофиза или ретроградного повреждения

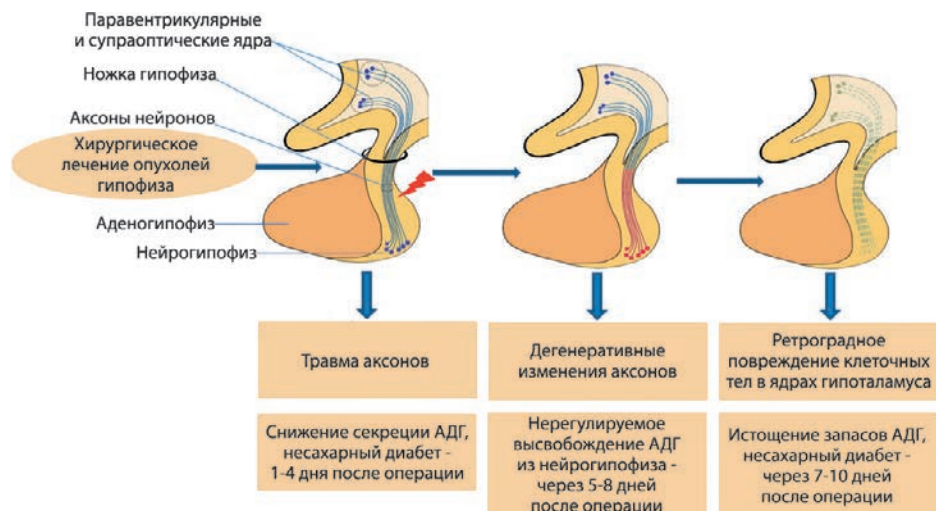


клеточных тел в ядрах гипоталамуса. В результате аксоны временно или хронически утрачивают способность к проведению нейрофизиологических потенциалов и, как следствие, высвобождению вазопрессина. Потеря АДГ приводит к двум основным клиническим проявлениям: полидипсии и полиурии. Послеоперационный НД имеет свои особенности развития в зависимости от степени и характера повреждения гипоталамо-гипофизарной области.

Наиболее часто (до 75% случаев) развивается **транзиторный несахарный диабет** через 24-48 ч. после операции, который разрешается в следующие 7-10 дней. Его развитие обусловлено транзиторной дисфункцией нейронов в результате травмы, полученной в ходе операции или уменьшением кровоснабжения ножки и задней доли гипофиза. Состояние разрешается в случае восстановления нейронами своей нормальной функции.

В 3-5% случаях, особенно при хирургическом повреждении ножки гипофиза, нарушается секреция и транспорт АДГ в нейрогипофиз и развивается так называемый **трехфазный несахарный диабет** (рис. 13).

Рисунок 13. Патогенез трехфазного течения послеоперационного ЦНД.



Первая фаза обусловлена травмой аксонов и прекращением секреции вазопрессина. Клинически она проявляется классическими симптомами и может продолжаться в течение 1-4 суток. В основе второй фазы, которая развивается в последующие 5-8 суток, лежит нерегулируемое высвобождение АДГ из аксонов задней доли гипофиза вследствие дегенеративных изменений. В этом периоде возникает уменьшение диуреза и, нередко, гипонатриемия. Третья фаза, которая наступает обычно позднее 7-10 суток

после операции после высвобождения всего запаса АДГ, когда НД возникает вновь и может иметь либо постоянный характер, либо разрешиться с течением времени (обычно до 1 года) с нормализацией водного баланса. Может встречаться развитие только первых двух фаз. При развитии *постоянного несахарного диабета* повреждается около 85-90% нейронов супраоптических и паравентрикулярных ядер.

5.1.2. Клиническая симптоматика послеоперационного центрального несахарного диабета

Симптоматика не отличается от проявлений НД другой этиологии, это жажда, полидипсия, увеличение темпов диуреза и суточной экскреция мочи, однако имеет свои особенности в виде:

- острого начала, связанного с нейрохирургическим лечением;
- нередко сочетается с гипопитуитарными нарушениями в виде вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза и гипогонадизма, СТГ-дефицита;
- симптомы послеоперационного ЦНД могут быть замаскированы наличием вторичной надпочечниковой недостаточности, поскольку дефицит кортизола снижает выделение воды почками; при этом назначение глюкокортикоидных препаратов приводит к появлению или увеличению полиурии;
- применение НПВС в послеоперационном периоде также может приводить к маскированию полиурии вследствие простагландин-ассоциированной задержке выделения воды почками.

5.1.3. Диагностика послеоперационного центрального несахарного диабета

В лабораторных исследованиях отмечается гиперосмоляльность плазмы >300 мОсм/кг, гипернатриемия более 150 ммоль/л, снижение осмоляльности мочи менее 300 мОсм/кг и относительной плотности мочи менее 1003–1005 г/л. Объем мочи более 300 мл в час в течение 2 часов подряд без применения инфузионной терапии также является подозрением на НД. У пациентов без повреждения гипоталамуса и сохраненным чувством жажды тяжелая дегидратация, гипернатриемия и гиперосмоляльность довольно редки, однако высокий риск их развития имеют дети и пожилые люди, а также пациенты с нарушением сознания.

Наличия клинической симптоматики, гипернатриемии и гиперосмоляльности достаточно для постановки диагноза. Редко требуется ограничение воды на несколько часов с последующей оценкой диуреза и анализа натрия крови для подтверждения диагноза.



Особенности визуализации гипофиза и его ножки при НД в виде отсутствия типичной гиперинтенсивности на T1-взвешенных МР-томограммах не являются критерием диагноза, однако может косвенно оценить прогноз длительности течения ЦНД в позднем послеоперационном периоде.

Таким образом, ввиду высокой распространенности ЦНД как послеоперационного осложнения, всем пациентам после оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области рекомендован учет потребляемой жидкости, диуреза, контроль веса, мониторинг уровня электролитов крови. Измерение уровня электролитов в сыворотке крови рекомендуется проводить непосредственно после операции и ежедневно до выписки.

В некоторых случаях ЦНД может развиваться отсрочено от 2-х недель до 3-х мес после операции, в том числе трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза. Поэтому целесообразно продолжать учет потребляемой жидкости и диуреза после выписки из стационара. Одной из возможных причин отсроченного развития ЦНД может быть постепенное распространение воспалительного процесса на ножку гипофиза.

Наличие полиурии после операций в гипоталамо-гипофизарной области может быть обусловлено причинами, отличными от НД, например:

- осмотическая полиурия: из-за наличия глюкозурии у пациентов с гипергликемией;
- послеоперационное парентеральное введение жидкостей. Как правило, при этом отмечается нормо- или гипонатриемия без полидипсии. Постоянный учет введенной и потребляемой жидкости и данных суточного диуреза должен способствовать правильной диагностике.

Целью **лечения** является восстановление или поддержание осмотического гомеостаза, купирование избыточной жажды и полиурии. Препаратом выбора является десмопрессин в виде таблеток для перорального приема, подъязычных таблеток или интраназального спрея.

У пациентов с диурезом более 300 мл в час в течение 2 часов подряд без применения инфузионной терапии при отсутствии гипонатриемии, гипокалиемии и гипергликемии более 10 ммоль/л, рекомендуется назначение препаратов десмопрессина в режиме «по потребности» в небольших дозировках, начиная с табл. в дозе 0,1 мг, таблетки подъязычные 60 мкг, спрей назальный 10 мкг. Каждые 1–3 дня оценивается необходимость приема препарата: пропускается очередная доза, контролируется возобновление симптомов жажды и полиурии.

В связи с возможным развитием трехфазного течения ЦНД, при развитии гипонатриемии рекомендовано временное ограничение жидкости до 800-1000 мл в сутки с оценкой электролитов крови и диуреза. В тяжелом случае водной интоксикации с выраженной гипонатриемией

возможно применение гипертонического раствора (3% NaCl), фуросемида. Обязательным условием является назначение глюкокортикоидных гормонов при выявлении надпочечниковой недостаточности. Далее при увеличении темпов диуреза более 300 мл в час в течение 2-х часов подряд без применения инфузионной терапии в течение нескольких часов и/или развития гипернатриемии рекомендовано возобновление терапии десмопрессинном.

Через 3-4 недели назначается постоянная терапия в подобранной дозе. У пациентов, принимающих десмопрессин после выписки, необходим ежедневный учет выпитой и выделенной жидкости, еженедельный мониторинг натрия крови. Учитывая вероятность ремиссии послеоперационного ЦНД, которая обычно приходится на 3-6-й месяцы после операции, необходимо проинформировать пациента о симптомах водной интоксикации (отеки, повышение АД, головная боль, сонливости, гипонатриемии), возможности периодического прекращения приема препарата или снижение его дозы, возможному приему фуросемида при тяжелом случае водной интоксикации.

5.1.4. Особенности течения центрального несахарного диабета с адипсией и гиподипсией

Довольно редко послеоперационный ЦНД может возникнуть одновременно с адипсией или гиподипсией. Это происходит при повреждении осморецепторов гипоталамуса, которые регулируют жажду и секрецию АДГ. Когда поражение гипоталамуса более обширное, чувство жажды теряется и не происходит секреции АДГ в ответ на любой стимул, тем самым увеличивается риск обезвоживания и тяжелой гипернатриемии. Диагностика при таком течении заболевания вызывает затруднения, так как чувство жажды является ключевым в регуляции водного баланса.

Диагноз адипсии/гиподипсии может быть установлен, когда пациент с гипернатриемией или гиперосмоляльностью отрицает жажду и/или не пьет самопроизвольно или даже имеет отвращение к жидкостям. Избыточное потребление жидкости, когда АДГ не подавлен или во время лечения аналогами АДГ, может способствовать водной интоксикации и гипонатриемии.

К тому же оба этих состояния могут вызвать сонливость, слабость, раздражительность, тошноту, рвоту, судороги и кому. ЦНД у таких пациентов, как правило, постоянный, но со временем может появиться жажда, либо заболевание разрешается в течение около 1 года после операции. Предполагается, что это связано с тем, что осморецепторы, контролирующие чувство жажды в отличие от клеток, секретирующих АДГ, сохраняют некоторую способность к восстановлению.



Чаще такое состояние встречается у пациентов с краниофарингiomой, причем может встречаться как до оперативного лечения, так и после него.

При лечении ЦНД с адипсией/гиподипсией рекомендован подбор дозы десмопрессина по уровню натрия, осмоляльности крови и мочи. Наиболее широко применяется прием фиксированных доз десмопрессина при стойкой нормонатриемии на фоне подобранной терапии, а также рекомендовано ограничение жидкости до 1-1,5 л, контроль веса. Однако резкие колебания натрия крови не исключаются, особое внимание требуется в условиях, в которых повышается возможность потери воды, например, гипертермия, интеркуррентные заболевания, интоксикация. У пациентов с нарушениями функционирования центра жажды обязательны контроль диуреза, осмоляльности и натрия крови 1 раз в 1–3 месяца и, при необходимости, чаще.

5.2. Особенности течения центрального несахарного диабета у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ)

Частота возникновения ЦНД после ЧМТ составляет 15-28% случаев. ЦНД чаще развивается при тяжелой травме. Пациенты с нарушением сознания, а также с когнитивными нарушениями не могут предъявлять жалобы на жажду, в связи с этим у них может развиваться тяжелая гипернатриемия из-за невозможности восполнить потерю жидкости при полиурии. Было показано, что НД и гипернатриемия были связаны с худшим прогнозом и повышенной смертностью после ЧМТ.

НД обычно манифестирует с 4 по 7 сутки после ЧМТ. Поскольку сознание пациента может быть нарушено, основным критерием диагностики является гипотоническая полиурия. В остром периоде ЧМТ могут применяться следующие критерии НД после исключения гипергликемии, терапии маннитолом или полиурией после инфузионной терапии:

1. полиурия (объем мочи >2 мл/кг/час или >300 мл/час в течение двух последовательных часов);
2. снижение осмоляльности мочи <300 мОсм/кг;
3. повышение осмоляльности плазмы >300 мОсм/кг (более надежный критерий у пациентов с острой стадией ЧМТ);
4. натрий >145 ммоль/л.

ЦНД после ЧМТ может иметь трехфазное течение, аналогичное течению ЦНД после нейрохирургических операций. Раннее контузионное повреждение гипоталамических нейронов, ножки гипофиза приводит к манифестации острого ЦНД (I фаза) с последующим нерегулируемым высвобождением АДГ из окончаний аксонов нейрогофиза, что может

приводить к уменьшению диуреза и гипонатриемии разведения (II фаза) с последующим развитием ЦНД вследствие глиоза большинства поврежденных гипоталамических нейронов (III фаза).

Всем пациентам в остром периоде ЧМТ рекомендуется ежедневный контроль водного баланса и электролитных показателей крови (натрий, калий, глюкоза).

В большинстве случаев постравматический ЦНД носит транзиторный характер и регрессирует в течение 7–10 дней, однако может сохраняться в последующие 6 мес после ЧМТ. Только у 6% выживших больных сохраняется постоянная форма ЦНД, большинство из которых имеет легкое течение заболевания.

Было показано, что манифестация ЦНД является прогностическим фактором более позднего развития гипопитуитаризма, поэтому все пациентам с ЦНД после ЧМТ целесообразно проведение гормонального исследования для скрининга функции аденогипофиза.

5.3. Эффективность и безопасность применения препарата Вазомирин у пациентов с нейрохирургической патологией

В 2010 году в ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ было проведено исследование, целью которого явилось изучение эффективности и безопасности препарата десмопрессина в форме назального спрея у пациентов после удаления опухолей хиазмально-селлярной области (ХСО). Оценка эффективности и безопасности препарата Вазомирин проводилась в раннем послеоперационном периоде во время госпитализации пациента (в течение 7-14 дней после операции) и в отдаленном периоде после выписки больного из стационара (от 25 дней до 3 месяцев).

Обследовано 23 пациента (12 женщин, 11 мужчин, возраст 19-64 года) с опухолями хиазмально-селлярной области (11 краниофарингиом, 10 аденом гипофиза, 1 хордома основания черепа, 1 менингиома ХСО) с несахарным диабетом после нейрохирургического лечения. Большинство были оперированы трансназальным доступом (17 больных) и 6 пациентов – транскраниальным доступом.

До операции у 4-х больных с краниофарингиомой был диагностирован несахарный диабет, эти пациенты при поступлении в НИИ Нейрохирургии получали таблетированную форму десмопрессина. У 21 больного симптоматика несахарного диабета в виде жажды и полиурии от 4200 до 9300 мл в сутки отмечена непосредственно после операции. Все пациенты получали терапию препаратом Вазомирин. На фоне лечения суточный диурез составил 2400-3800 мл.



Учитывая возможный спонтанный регресс несахарного диабета (в результате транзиторного или трехфазного течения), Вазомирин назначался ситуационно в зависимости от темпов диуреза. На фоне приема препарата и адекватного питьевого режима (не менее 2 л в сутки) у всех больных отмечена нормализация уровня натрия в крови. Не было зафиксировано ни одного эпизода гипонатриемии, которое представляет жизнеугрожающее состояние, приводящего к летальному исходу вследствие вторичного поражения головного мозга. Препарат хорошо переносился всеми пациентами.

4 пациента с краниофарингиомой, получавших до операции десмопрессин в таблетированной форме, после выписки из стационара отдали предпочтение Вазомирину в виде назального спрея, аргументируя свой выбор более удобной формой препарата, не связанной с приемом пищи, быстрым терапевтическим эффектом (действие наступает через 15 минут), а также более пролонгированным эффектом действия. Кроме того, у данных больных был поставлен диагноз пангипопитуитаризм и требовался постоянный прием таблетированных форм глюкокортикоидных препаратов и левотироксина. Поэтому все пациенты предпочитали интраназальную форму как альтернативу таблетированной, отмечая положительный психологический эффект «уменьшения количества принимаемых таблеток».

Таким образом, в проведенном в ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ исследовании было показано, что Вазомирин эффективен и безопасен в лечении центрального несахарного диабета у больных после удаления опухолей гипоталамо-гипофизарной области различной гистологической природы (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, менингиомы и хордомы) и может применяться как в раннем послеоперационном периоде, так и после выписки пациентов из стационара. Вазомирин (десмопрессин спрей назальный) применяется в учреждении в ежедневной рутинной клинической практике у больных с диагнозом несахарный диабет с различной нейрохирургической патологией как до, так и после оперативного лечения.

Вазомирин незаменим у пациентов с центральным несахарным диабетом, развившемся вследствие нейрохирургических операций, черепно-мозговой травмы, находящихся в реанимационных отделениях, с нарушением сознания, дисфагией. Благодаря высокой биодоступности, лекарственный препарат в форме спрея назального обладает пролонгированным действием и обеспечивает достижение стойкой компенсации несахарного диабета у большинства пациентов путем введения 1-2 кратного приема в сутки.

ВАЗОМИРИН



МНН Десмопрессин

Спрей назальный дозированный, 10 мкг/доза,
50 доз во флаконе с дозирующим устройством, 5 мл



ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

**ЭФФЕКТИВНОЕ
И БЕЗОПАСНОЕ
СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА**

Начало действия



Клинически значимая концентрация



Концентрация остается высокой



www.vazomirin.ru



GENFA MEDICA S.A.
High Quality Essential Medicinal Products



ОБЕСПЕЧИВАЕТ

ПОДБОР МИНИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ ДЕСМОПРЕССИНА

**НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА
10 МКГ**

**ВСАСЫВАНИЕ НЕ ЗАВИСИТ
ОТ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ЖКТ И ПРИЕМА ПИЩИ**

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



Уполномоченная организация по фармаконадзору
и принятию претензий от потребителей
ООО «Медицинская исследовательская компания «МИК»
117246, г. Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1, офис 207
Email: safety@med-iss.com
Тел.: 8 (499) 959-87-07 Горячая линия: 8 (800) 234-02-14

НА ПРАВАХ
РЕКЛАМЫ

ГЛАВА 6. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ с ЦЕНТРАЛЬНЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЦНД оценку компенсации рекомендуется проводить не менее 1 раза в год у пациентов со стабильным течением заболевания. Она должна включать:

- 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.

При декомпенсированном ЦНД, дополнительно рекомендуется проводить:

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

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.

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.

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);
- у пациентов с диурезом более 300 мл в час в течение 2 последовательных часов без применения инфузионной терапии при отсутствии гипонатриемии, гипокалиемии и гипергликемии более 10 ммоль/л рекомендуется назначение препаратов десмопрессина в режиме «по потребности»;
- при выписке из стационара пациентов с послеоперационным/посттравматическим ЦНД рекомендуется обучение с объяснением:
 - 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 приёме 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

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 развитии диснатриемии.

Центральный несахарный диабет и COVID-19

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020 г изменились возможности регулярного очного динамического наблюдения врача и лабораторного мониторинга.

В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с ЦНД необходимо продолжение приема препаратов десмопрессина в ранее подобранных дозировках, а также придерживаться, как и прежде, питьевого режима «по жажде», избегая избыточного приема жидкости; регулярно измерять массу тела.

Пациенты с ЦНД, поступившие в больницу с COVID-19, имеют повышенный риск осложнений вследствие развития обезвоживания и гипернатриемии при гипертермии, учащенном дыхании, использовании диуретиков.

В случае экстренной ситуации, связанной с тяжелой формой COVID-19, госпитализацией в отделение интенсивной терапии, необходимы:

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Мужчина В. 19 лет. Обратился с жалобами на обильное и учащенное мочеиспускание, почти прозрачный цвет мочи, необходимость вставать ночью для мочеиспускания и питья (в среднем два-три раза), сухость кожи.

Указанные жалобы появились в течение последних 3-х мес. У пациента не было в анамнезе ЧМТ, постоянный прием каких-либо лекарственных препаратов отрицал. Наследственный анамнез не отягощен.

Объективный статус. Сознание ясное. Рост – 1,74 см, вес – 68 кг, ИМТ – 23 кг/м². Кожные покровы обычной окраски. Видимые слизистые светло-розовой окраски. АД 110/70 мм рт ст. Пульс 72 уд в мин.

В базальных условиях на фоне свободного питьевого режима в биохимическом анализе крови выявлены нормальные концентрации основных электролитов (табл. 10). Суточный диурез составил 4,8 литра с осмоляльностью мочи 286 мОсм/кг.

Таблица 10. Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови у пациента В.

Показатель	Значение	Ед. измерения	Норма
Глюкоза	4,3	ммоль/л	3,1-6,1
Натрий	145	ммоль/л	135-145
Кальций ионизированный	1,18	ммоль/л	1,03-1,29
Осмоляльность	286	мОсм/кг	275-295

Больному была проведена проба с сухоедением, в ходе которой максимальная осмолярность мочи составила 288 мОсм/кг, что подтверждало наличие несахарного диабета. После достижения конечной точки фазы дегидратации, был начат тест с десмопрессином в виде спрея (Вазомирин) 10 мкг 1 доза назально, на фоне свободного питьевого режима через 2 часа после введения спрея отмечено повышение осмоляльности мочи до 710 мОсм/кг, что подтверждает центральный генез несахарного диабета.

Пациенту проведено МРТ головного мозга, которое не выявило изменений, в том числе гипоталамо-гипофизарной области, однако отмечено незначительное утолщение ножки гипофиза.

Диагностирован идиопатический ЦНД. Был назначен Вазомирин-спрей, начиная с 1 дозы (10 мкг) на ночь интраназально. При этом состояние значительно улучшилось, нормализовался сон, пациент перестал мочиться ночью. Однако учитывая сохраняющееся чувство жажды в течение дня, доза Вазомирин увеличена до 1 дозы (10 мкг) × 2 р в сутки (утром и вечером) интраназально, на этом фоне у пациента не было жажды, суточный



диурез составил 2000-2500 мл. Было рекомендовано проведение МРТ головного мозга через 6 мес.

Однако через 3 мес у пациента отмечено снижение веса на 5 кг, появились жалобы на нарушение эректильной функции. При гормональном обследовании крови диагностированы умеренная гиперпролактинемия, пангипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипогонадизм и СТГ-дефицит), в связи с чем были назначены препараты гидрокортизона перорально и левотироксина (табл.11).

Таблица 11. Результаты гормонального анализа крови.

Показатель	Значение	Ед. измерения	Норма
ПРЛ	780	мЕд/л	90-360
ТТГ	2,3	мЕд/л	0,4-4,0
Св.Т4	8,7	пмоль/л	11,5-22,7
Кортизол	78	нмоль/л	119-618
Тестостерон	5	нмоль/л	12-35
ИРФ-1	43	нг/мл	49-550

При МРТ исследовании выявлена супраселлярная опухоль. Дополнительно были исследованы уровни альфа-фетопротеина и бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), являющимися маркерами герминативно-клеточных опухолей ЦНС, показатели которых были в пределах нормы.

При проведении стереотаксической биопсии опухоли диагностирована первичная («чистая») герминома; назначено комплексное химио-лучевое лечение. Эффективность такого лечения достигает 90% в отношении 10-летней безрецидивной выживаемости. После проведенного лечения было отмечено восстановление тиреотропной и кортикотропной функции аденогипофиза, в связи с чем были отменены препараты глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов. Однако у пациента сохранялась симптоматика ЦНД, в связи с чем терапия Вазомирином была продолжена.

В представленном клиническом случае ЦНД был первым проявлением манифестации злокачественной опухоли – герминомы ЦНС, что подтверждает необходимость проведения раннего диагностического поиска причин ЦНД на аппаратах МРТ с высокой напряженностью магнитного поля для визуализации структур гипоталамо-гипофизарной области.

Клинический пример 2

Женщина А., 41 года. Обратилась с жалобами на снижение зрения, головные боли, отсутствие менструаций.

Из анамнеза: Аменорея в течение 8 мес. В течение последних 3-х мес снижение зрения, головные боли, в связи с чем было проведено МРТ головного мозга, которая обнаружила наличие эндо-супраселлярной краниофарингиомы. При обследовании выявлены зрительные нарушения в виде битемпоральной гемианопсии и снижения остроты зрения; вторичные гипотиреоз и гипогонадизм, умеренная гиперпролактинемия (ПРЛ 980 мЕд/л).

Пациентке проведено удаление стебельной краниофарингиомы из переднего расширенного трансфеноидального эндоскопического эндоназального доступа. Удаление опухоли сопровождалось пересечением раздутой опухолью ножки гипофиза.

В послеоперационном периоде проводилась терапия гидрокортизоном (25 мг в сутки перорально), L-тироксина в дозе 100 мкг. На 2-ые сутки после операции развился ЦНД, что проявлялось жаждой и полиурией до 5600 мл в сутки, гипернатриемией (натрий – 149-151 ммоль/л). Учитывая возможное трехфазное течение ЦНД, к терапии был добавлен Вазомирин-спрей в режиме по «потребности» интраназально, то есть при повышении темпов диуреза более 300 мл в час в течение 2-х часов подряд. На фоне терапии Вазомирином 10 мкг 1 доза 2-3 раза в сутки у пациентки значительно уменьшилась жажда и диурез до 3000-3500 мл в сутки. Однако на 6-ые сутки после операции появились жалобы на слабость, тошноту. На фоне приема 2800 мл жидкости отмечено уменьшение диуреза до 1200 мл в сутки, в связи, с чем Вазомирин был отменен. При контроле уровня натрия отмечено его снижение до 129 ммоль/л. Учитывая развитие второй фазы послеоперационного ЦНД, было рекомендовано ограничение приема жидкости до 800-1000 мл, прием фуросемида, увеличение потребления соли перорально. На фоне терапии на 10-ые сутки после операции отмечена нормализация уровня натрия, вновь появились жажда и полиурия, которые потребовали возобновления терапии десмопрессином.

Данными гормонального исследования крови был подтвержден пангипопитуитаризм. Пациентка была выписана с рекомендациями продолжить заместительную терапию вторичной надпочечниковой недостаточности (Гидрокортизон 10 мг утром и 5 мг после обеда), вторичного гипотиреоза (L-тироксин 100 мкг), несахарного диабета (Вазомирин 10 мкг 2 раза в сутки интраназально), а также гипогонадизма (Фемостон).

Пациентка повторно обследована через 6 месяцев после хирургического лечения. Она предъявляла жалобы на увеличение веса на 5 кг, выделение мочи более 5000 мл/сутки при пропуске Вазомирин. Регулярно наблюдалась менструально-подобная реакция на фоне ЗГТ. По клинико-биохимическим показателям достигнута компенсация питуитарной недостаточности. Контрольная МРТ не выявила явных остатков опухоли.



В представленном случае удаление стебельной краниофарингиомы привело к нарушению транспорта АДГ из гипоталамуса в нейрогипофиз в результате пересечения ножки гипофиза, что сопровождалось манифестацией ЦНД с трехфазным течением с последующим переходом в постоянную форму, требующей регулярной терапии препаратами десмопрессина.

Клинический пример 3

Женщина К., 35 лет обратилась с жалобами на головные боли, появление отечности, огрубение черт лица, выраженную потливость. Жалоб на жажду, частое и/или обильное мочеиспускание не было. При обследовании выявлено повышение уровня ИРФ-1 до 448 нг/мл (40-280), отсутствие подавления уровня СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста (СТГ надир 4,1 нг/мл). При МРТ выявлена эндоселлярная аденома гипофиза. Диагностирована акромегалия, активная фаза. Пациентке проведена трансфеноидальная аденомэктомия. В 1-ые сутки после операции отмечено снижение уровня СТГ до 0,8 нг/мл, что является прогностическим маркером радикального удаления опухоли гипофиза.

На 2-ые сутки после операции у пациентки появились симптомы ЦНД (жажда, полиурия 4500 л, повышение уровня натрия до 148 ммоль/л), глюкоза 6,2 ммоль/л, в связи чем назначен Вазомирин в режиме по «потребности», то есть при повышении темпов диуреза более 300 мл в час в течение 2-х часов подряд. На фоне приема введения препарата в дозе 10 мкг 1-2 раза в сутки интраназально уменьшились жажда, диурез до 2700-3200 мл, отмечена нормализация уровня натрия (143-141 ммоль/л). Пациентка выписана на 5-ые после операции с рекомендациями продолжить прием десмопрессина под контролем водного баланса и необходимости контроля натрия крови. Кроме того проведено обучение с объяснением вероятности транзиторного характера ЦНД; возможности пробной отмены десмопрессина под контролем водного баланса (табл. 12).

Таблица 12. Результаты измерения диуреза, уровня натрия и дозировки десмопрессина после операции у пациентки К.

Время после операции (сутки)	Диурез в сутки, мл	Уровень натрия, ммоль/л	Количество доз десмопрессина-спрея в сутки (1 доза-10 мкг)
2-ые сутки	4600	148	-
4-ые сутки	2700	141	2
1 мес	2300	141	1
1 мес	3400	-	пробная отмена
2 мес	2300	142	-

После операции сохранялась полиурия, полидипсия при пропуске дозы Вазомира. Через 1,5 мес пациентка уменьшила прием Вазомира до 1 дозы в 2-3 дня с последующей его отменой. При контрольном осмотре через 2 мес на фоне отмены препарата отмечен регресс симптомов ЦНД. По данным гормонального анализа крови - ремиссия акромегалии: ИРФ-1 – 140 нг/мл (40-280), СТГ надир в ходе орального глюкозотолерантного теста 0,3 нг/мл.

Данный клинический пример демонстрирует развитие транзиторного ЦНД, вероятнее всего в результате травматизации нейрогипофиза в ходе трансфеноидального радикального удаления эндосellarной аденомы гипофиза с последующим регрессом ЦНД и отменой десмонпрессина.

Клинический пример 4

Пациент М., 49 лет, направлен для исключения ЦНД. При обращении предъявлялись жалобы на постоянную выраженную жажду и сухость во рту, не проходящие после приема жидкости, общую слабость, снижение массы тела на 10 кг за последние 5 лет.

Анамнез жизни примечателен периодом хронического алкоголизма с эпизодом тяжелой этаноловой интоксикации 10 лет назад, после которого больной больше алкоголь не принимает и с которым пациент связывает появление жажды. С течением времени выраженность жажды постепенно нарастала. Курит 2-3 пачки сигарет в сутки на протяжении 25 лет.

По месту жительства неоднократно проводился общий анализ мочи и анализ мочи по Зимницкому, где определялась низкая плотность мочи – до 1010 г/л, в остальном – без патологии. В биохимическом анализе крови без изменений. В проведенном МРТ исследовании выявлен атрофический процесс головного мозга, гипоталамо-гипофизарная область – без патологии (снимки не представлены).

Объективно: рост – 176 см., вес – 50 кг, ИМТ – 16,7 кг/м². Астенический тип телосложения. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Слизистая рта светло-розовой окраски, влажная; язык обложен коричневым налетом. АД – 120/80 мм рт. ст., пульс 78 уд. в мин. Перкуссия и пальпация внутренних органов – без патологии.

В исходных анализах: суточный диурез – 3000 мл, осмоляльность крови – 282 мОсм/кг, утренней мочи – 330 мОсм/кг, относительная плотность мочи – менее 1005 г/л, осадок - без патологии.

При пробе с сухоедением в амбулаторных условиях, продолжавшейся 11 часов, отмечено повышение осмоляльности мочи до 760 мОсм/кг на фоне постоянной умеренной жажды и нормального общего самочувствия. Осмоляльность крови на пике дегидратации – 286 мОсм/кг.



Учитывая результаты пробы с сухоедением и полное отсутствие чувства насыщения жидкостью, больному поставлен диагноз дипсогенной полидипсии.

Клинический пример 5

Пациент К., 16 лет, направлен с жалобами на полиурию в объеме 5 литров в сутки, никтурию 1-2 раза за ночь. При детальном расспросе жалоб на жажду не предъявляет. По данным анализа мочи по Зимницкому относительная плотность мочи в большинстве порций менее 1005 г/л, в двух, утренней и дневной, 1015 и 1018 г/л, соответственно. В неоднократных клинических анализах мочи плотность мочи постоянно низкая, осадок без патологии. Биохимические показатели крови: глюкоза, натрий, калий, кальций, билирубин общий, билирубин прямой, трансаминазы, креатинин, мочевины, холестерин, триглицериды – норма.

Объективный статус без особенностей.

При обследовании проведена амбулаторная проба с сухоедением. Период обезвоживания длился 10 часов, осмоляльность мочи составила 687 мОсм/кг, осмоляльность крови – 281 мОсм/кг, самочувствие оставалось хорошим, жажда не беспокоила, в связи с чем, диагноз ЦНД был отвергнут.

Объяснение клинической картины данного пациента - он ученик автослесарного техникума, в дневное время суток он посвящал учебе, во время которой не имел возможности и желания пить. В свободное от учебы время употреблял пиво и другие слабоалкогольные напитки, которые подавляют секрецию АДГ и способствуют дегидратации организма. Дома пациент также имел привычку пить много жидкостей в виде чая и соков. При этом основной объем жидкости пациент выпивал на ночь, что и обуславливало низкий удельный вес утренних порций мочи при обследовании.

Приводя этот клинический случай, хотелось обратить внимание, что режим жизни и привычки пациентов могут нарушать диагностическую ценность проводимых лабораторных обследований.

Клинический пример 6

Пациент А., 53 лет, обратился с жалобами на периодическую жажду, сухость во рту, избыточное выделение светлой мочи, несмотря на прием таблетированного десмопрессина в дозе 0,1 мг 2 раза в сутки; общую слабость, снижение работоспособности.

Из анамнеза известно, что ЦНД дебютировал в возрасте 7 лет на фоне лечения гистиоцитоза Лангерганса лонной и ветви седалищной кости справа (диурез – 10 литров в сутки). Назначался Адиурекрин (высушенные задние доли гипофиза крупного рогатого скота) в дозе 0,025 г 1 раз в сутки с положительным эффектом – выделение мочи сократилось

до 3-5 литров в сутки, но эффективность лечения была не постоянной с периодами более выраженной полиурии, особенно в ночное время (никтурия 2-4 раза за ночь).

В возрасте 18 лет Адиурекрин заменен на препарат десмопрессина в виде интраназальных капель в дозе 1-2 капли (5-20 мкг) 2 раза в сутки, на фоне которого компенсация проявлений полидипсии-полиурии улучшилась – уменьшилась вариабельность диуреза до 3,5-4 литров, количество ночных мочеиспусканий снизилось до 2 раз, но пациент отмечал трудности в дозировании препарата, заключавшиеся в невозможности отмерить одинаковые по размеру капли, частом вытекании препарата из носа.

В возрасте 42 лет - переведен на таблетки десмопрессина по 0,1 мг 2 раза в сутки, на фоне которого диурез составлял 5-6,5 литров, никтурия – 2 раза, чаще в утренние часы. При повышении дозы препарата до 0,1 мг 3 раза в сутки пациент отмечал головные боли.

При обследовании в возрасте 48 лет с целью компенсации ЦНД с учетом предыдущего неудачного опыта повышения дозы таблетированного десмопрессина, была предпринята попытка изменить время приема препарата (0,1 мг утром и 0,1 мг на ночь) с обязательным приемом строго натощак, что, как было выяснено, не всегда соблюдалось больным, особенно, вечером. Изменение режима терапии таблетированным десмопрессином привело к стабилизации диуреза на уровне 5 литров в сутки, никтурии 0-1 раз за ночь.

Через 5 лет назначен десмопрессин интраназальный спрей в дозе 10 мкг 1 раз в сутки с подбором оптимального времени приема для больного в 10-11 часов утра. При данной терапии диурез снизился до 1,5 литров в сутки, прекратилась никтурия. В течение 2 месяцев наблюдения АД стабильно нормальное, головных болей и снижения натрия крови не наблюдалось. Общее состояние со слов больного значительно улучшилось за счет нормализации сна, так как исчезла необходимость ночных пробуждений. Больной также отметил повышение работоспособности, поскольку род профессиональной деятельности требовал от него частых длительных поездок.

Таким образом, подбор адекватной терапии для лечения ЦНД нередко является сложной задачей для лечащего врача. В представленном клиническом случае на протяжении всего 46-летнего периода болезни пациент находился в состоянии декомпенсации по ЦНД. Достижение компенсации стало возможным только при применении интраназального спрея десмопрессина, что подтверждает необходимость индивидуализированного подхода к подбору терапии заболевания.



ПРИМЕНЕНИЕ ДЕСМОПРЕССИНА В ФОРМЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ В ЛЕЧЕНИИ ЦНД

В России с 2009 г. в лечении ЦНД применяется десмопрессин-спрей интраназальный (ВАЗОМИРИН) GENFA MEDICA, S.A. (Швейцария).

Препарат является синтетическим аналогом природного антидиуретического гормона аргинин-вазопрессина. Антидиуретическая активность проявляется через 15-30 минут после введения дозы, достигает клинически значимой в течение 1 ч и остается высокой в течение 8 ч после введения дозы.

Биодоступность десмопрессина при интраназальном введении составляет 10%. После введения 20 мкг десмопрессин обнаруживается в плазме через 15 мин. Стах после интраназального введения достигается через 1 ч. Десмопрессин связывается с белками в очень незначительной степени. Выводится с грудным молоком человека в низкой концентрации. Десмопрессин, подобно вазопрессину, метаболизируется в основном в печени и почках. Однако, дезаминирование цистеина-1 придает ему устойчивость к ферментативному распаду, что выражается в значительно более продолжительном $T_{1/2}$ десмопрессина. $T_{1/2}$ составляет около 4 ч.

Доза подбирается индивидуально. Средняя суточная доза у взрослых составляет 10-40 мкг, у детей – 10-20 мкг (одно или два нажатия на дозирующее устройство (10-20 мкг) один или два раза в сутки. Суточная доза может даваться однократно (при суточной дозе 10-20 мкг) или может быть разделена на 2-3 приема (при суточной дозе более 20 мкг).

Препарат хранится при комнатной температуре, имеет удобное дозирующее устройство.

Показания препарата Вазомирин

- несахарный диабет центрального генеза;
- диагностический тест на концентрационную способность почек.

Препарат эффективен у пациентов с ЦНД различной этиологией заболевания: как при первичном ЦНД (наследственном, идиопатическом), так и вторичном ЦНД (у пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области, вследствие оперативного вмешательства, черепно-мозговой травмы, пациентов с гранулематозными заболеваниями, лимфоцитарным инфундибулонеиригофизитом и др).

В ФГАУ НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко МЗ РФ проводилось исследование по оценке эффективности и безопасности терапии препаратом Вазомирин у пациентов с ЦНД после удаления опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Было показано, что Вазомирин:

1. эффективен и безопасен в лечении ЦНД у больных после удаления опухолей гипоталамо-гипофизарной области различной гистологической природы (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, менигиомы и хордомы);
2. может применяться как в раннем послеоперационном периоде (в режиме «по потребности»), так и после выписки пациента;
3. при постоянной форме ЦНД применяется планово;
4. у пациентов с нарушением носового дыхания эффективен при интраназальном введении с предварительным закапыванием сосудосуживающих капель в нос; также может применяться сублингвально;
5. оптимальным алгоритмом перевода пациентов с терапии таблетированной формы десмопрессина на назальный спрей Вазомирин является перерасчет суточной дозы препарата с учетом следующей формулы:

$$0,2 \text{ мг десмопрессина в таблетках} = 10 \text{ мкг интраназального спрея.}$$
6. переносимость препарата была «отличной» у большинства пациентов
7. показан положительный психологический эффект «уменьшения количества принимаемых таблеток» у пациентов с гипопитуитаризмом, нуждающихся в постоянной терапии глюкокортикоидными и тиреоидными таблетированными препаратами

Преимущества препарата Вазомирин

1. Минимальная лекарственная нагрузка на организм пациента (меньше в 20 раз по сравнению с таблетированной формой).
2. Биодоступность назального спрея в 2 раза выше, чем таблетированной формы,
3. и не зависит от приема пищи и сопутствующей патологии ЖКТ.
4. Достижение клинически значимой концентрации в плазме крови через 1 час после приема назального спрея и сохранение высокой концентрации в течение 8 часов.
5. Возможность применения в неотложных состояниях (послеоперационный период, острые сосудистые состояния, черепно-мозговая травма).
6. Значительная экономия бюджетных средств.

Таблица 13. Потребность препарата Вазомирин на 6 и 12 месяцев, при использовании различных суточных доз спрея.

Средняя суточная доза (Вазомирин, спрей назальный, 10 мкг №50)	Потребность на 6 месяцев, упак.	Потребность на 12 месяцев, упак.
20 мкг (2 дозы в день)	8 упаковок	15 упаковок
30 мкг (3 дозы в день)	11 упаковок	22 упаковки
40 мкг (4 дозы в день)	15 упаковок	29 упаковок



ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Выделяют следующие типы несахарного диабета, за исключением:
 - а) центрального
 - б) гестагенного
 - в) почечного
 - г) кардиального
2. В диагностике центрального несахарного диабета выделяют следующие этапы, за исключением:
 - а) анализа мочи по Зимницкому/сбору суточной мочи
 - б) пробы с сухоедением и десмопрессинового теста
 - в) МРТ головного мозга
 - г) инсулиновой пробы
3. Наиболее частой причиной центрального несахарного диабета являются:
 - а) нейрохирургические операции
 - б) синдром Вольфрама
 - в) лимфоцитарный гипопизит
 - г) туберкулез
4. Какие заболевания не являются причиной центрального несахарного диабета:
 - а) лимфоцитарный гипопизит
 - б) краниофарингиома
 - в) черепно-мозговая травма
 - г) хронический гломерулонефрит
5. Какие препараты применяются для лечения центрального несахарного диабета:
 - а) препараты десмопрессина
 - б) тиазидные диуретики
 - в) НПВС
 - г) ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа
6. Какие опухоли гипоталамо-гипофизарной области чаще сопровождаются центральным несахарным диабетом на момент манифестации:
 - а) краниофарингиомы
 - б) менингиомы
 - в) аденомы гипофиза
 - г) хордомы

7. В раннем послеоперационном периоде при манифестации несахарного диабета после нейрохирургических операций препараты десмопрессина назначаются:

- а) в режиме «по потребности»
- б) в постоянном режиме
- в) не назначаются
- г) в виде внутривенных инфузий

8. Десмопрессин назначается в следующих лекарственных формах, за исключением:

- а) интраназального спрея
- б) таблеток подъязычных
- в) обычных таблеток
- г) внутривенных инфузий

9. Критерием нефрогенного несахарного диабета при проведении десмопрессинового теста является:

- а) отсутствие изменения осмоляльности мочи
- б) повышение осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг
- в) повышение уровня натрия
- г) снижение осмоляльности крови

10. Первичную полидипсию характеризуют следующие признаки, за исключением:

- а) отсутствия дефицита секреции или действия АДГ
- б) повышения объема циркулирующей крови
- в) повышения осмоляльности мочи выше 600-700 мОсм/кг при проведении пробы с сухоедением
- г) эффективности терапии десмопрессином

11. Антидиуретический гормон продуцируется:

- а) в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса
- б) в передней доле гипофиза
- в) в задней доле гипофиза
- г) в мозжечке



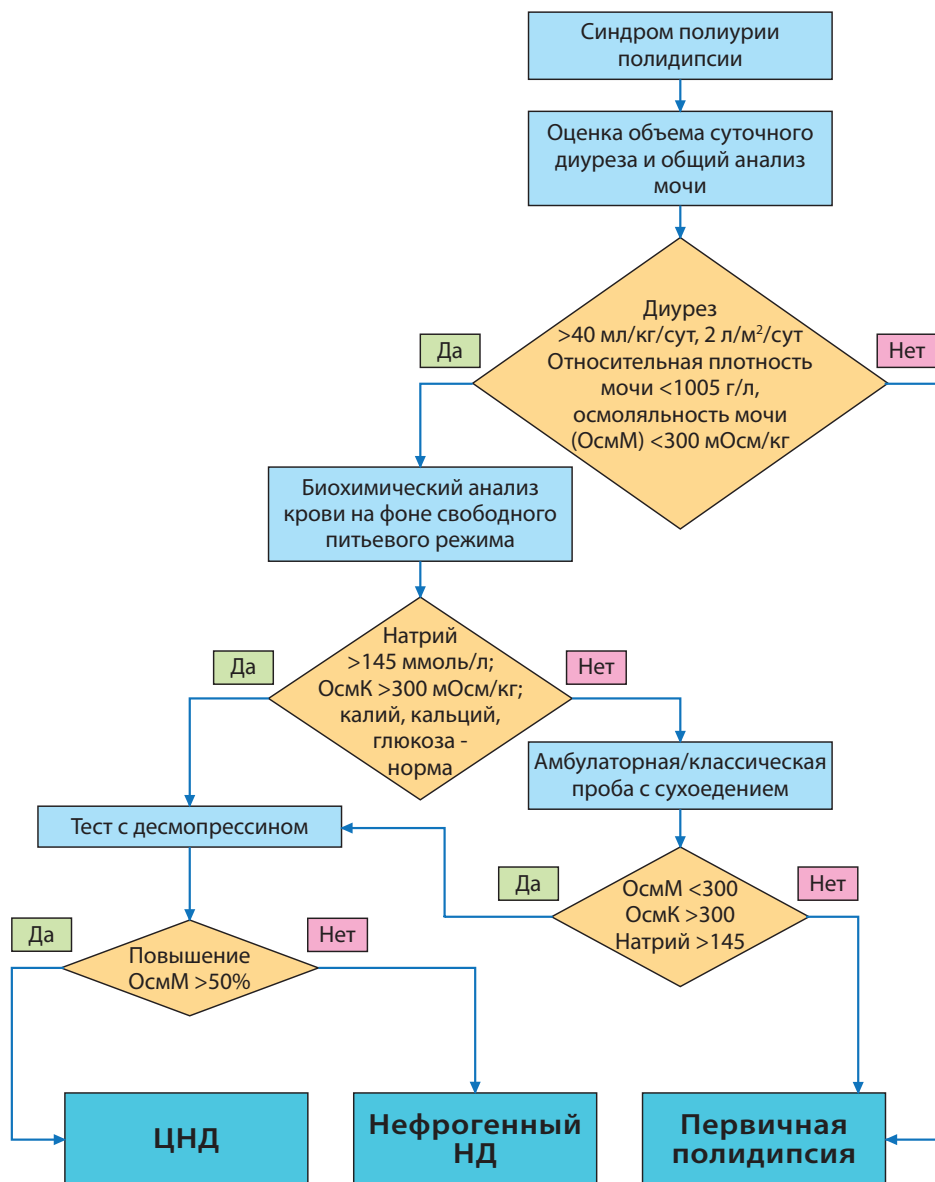
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсаямова О.В., Бекашев А.Х., Голянов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н. с соавт. Клинические рекомендации «Первичные опухоли центральной нервной системы» 2018. Электронный ресурс <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Анциферов М.Б., Маркина Н.В. Центральный несахарный диабет: современные представления и лечебные подходы // Фарматека. – 2011. – №3. – С.60-64.
3. 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. – №4. – С. 61-69 doi: 10.17116/neiro201781461-69.
4. 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: фармакоэкономические аспекты // Лечащий врач. – 2010. – №9. – С. 2-5
5. Дедов И.И., Мельничко Г.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Пржиялковская Е.Г., Белая Ж.Е., Григорьев А.Ю., Воронцов А.В., Луценко А.С., Астафьева Л.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых//Ожирение и метаболизм. 2018. Т.15, № 2, с. 56–71
6. 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. Лечащий врач, 2010; 9:2-5
7. 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. – №5. – С. 61-62. doi: 10.14341/probl201662561-62
8. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2009
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. – №1. – С. 60-65
10. Пигарова Е.А. Первичные и вторичные синдромы гипо- и гипернатриемии в эндокринологии, их современная диагностика и лечение: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва; 2019
11. 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. – № 10. – С. 68–75
12. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – №4. – С. 48-55. doi: 10.14341/omet2014448-55
13. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Лечение центральной формы несахарного диабета вследствие нейросаркоидоза//Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №1. – С. 20-26
14. Стребкова Н.А., Писарева Е.А. Несхарный диабет у детей// Фарматека. – 2011. – №16. – С. 85-87
15. Adams JR, Blevins LS, Allen GS, et al. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: A single institution's experience. Pituitary. 2006;9(2):93-99. doi: 10.1007/s11102-006-9276-2
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
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, Chavance P. Management of neurogenic diabetes insipidus. Ann. Endocrinol. (Paris). 2011;72(6):496-499. doi: 10.1016/j.ando.2011.09.001

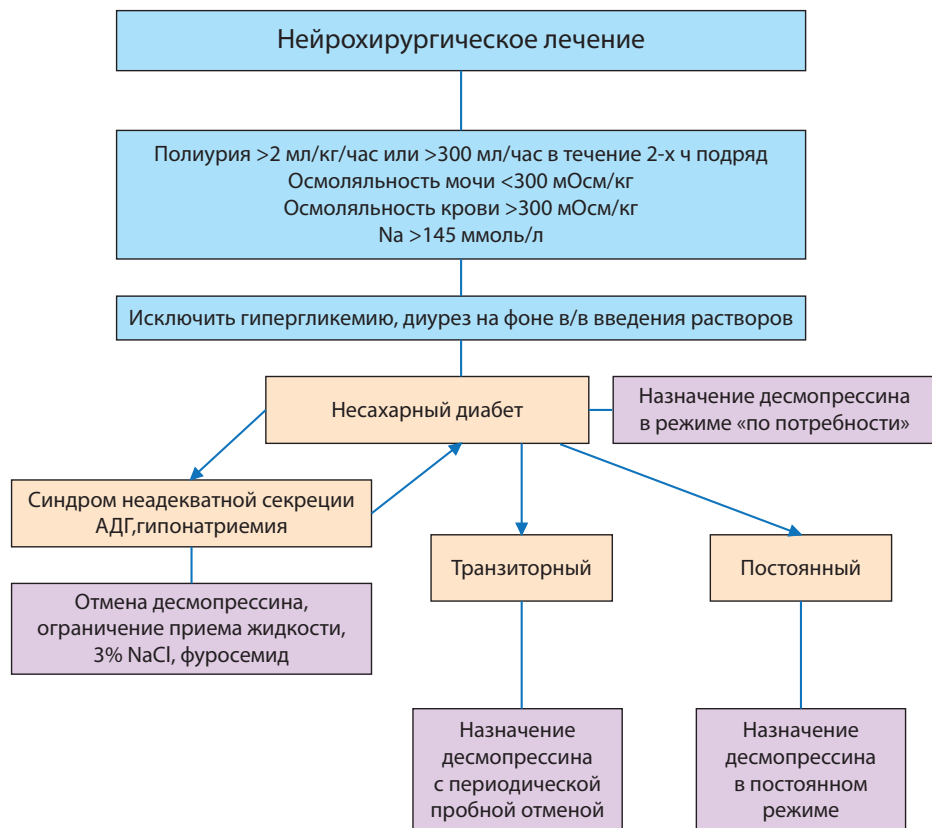
22. Chang L-S, Yialamas MA. Checkpoint Inhibitor-Associated Hypophysitis. *J. Gen. Intern. Med.* 2017;33(1):125-127. doi: 10.1007/s11606-017-4135-6
23. De Bellis A, Colao A, Bizzarro A, et al. Longitudinal Study of Vasopressin-Cell Antibodies and of Hypothalamic-Pituitary Region on Magnetic Resonance 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
24. Eknoyan G. A History of Diabetes Insipidus: Paving the Road to Internal Water Balance. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010;56(6):1175-1183
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
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. 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
31. 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
32. Nemerlut 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017 Mar;8(3):33-48
37. 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
38. 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
39. Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary.* 2019 Jun;22(3):296-304.
40. 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
41. de Vries F, Lobatto DJ, Verstegen MJT, van Furth WR, Pereira AM, Biermasz NR, de Vries F, et al. Postoperative diabetes insipidus: how to define and grade this complication? *Pituitary.* 2021 Apr;24(2):284-291. doi: 10.1007/s11102-020-01083-7
42. Garrahy A, Thompson CJ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep;34(5):101385. doi: 10.1016/j.beem.2020.101385
43. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., Еремкина А.К., Пигарова Е.А., Мельниченко Г.А. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):7-13. <https://doi.org/10.14341/probl12376>



Приложение 1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома полиурии-полидипсии. (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению НД).

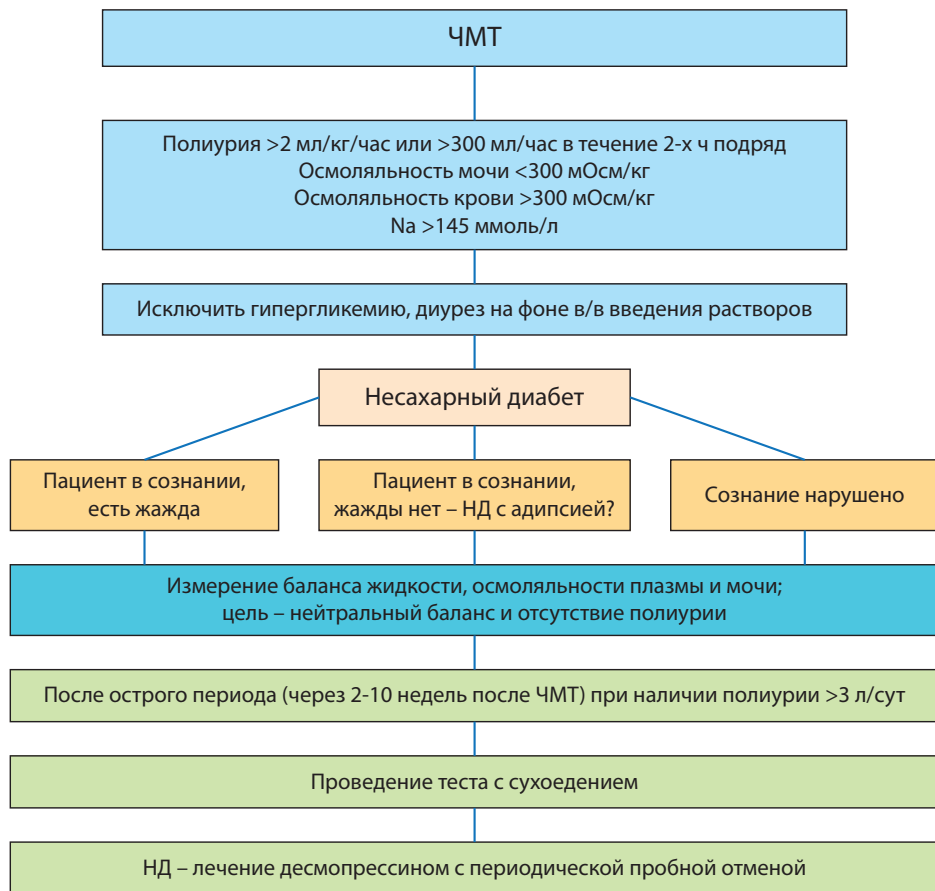


Приложение 2. Алгоритм диагностики и лечения центрального несахарного диабета после нейрохирургических операций.





Приложение 3. Алгоритм ведения пациентов с центральным несахарным диабетом после черепно-мозговых травм (ЧМТ).



Издатель Астафьева Л.И.
Тираж 1000 экз. Заказ № НТ 1215
Отпечатано в ИП Овсянников Дмитрий Георгиевич
г. Нижний Новгород, ул. Совнаркомовская, 34, 121

ISBN 978-5-600-03246-0



