

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Несахарный диабет (НД) – это синдром, характеризующийся экскрецией большого количества низкоосмолярной мочи, причинами которого являются две группы патологических состояний, имеющих принципиальные различия как в механизмах возникновения, так и в исходах и принципах терапии. Первая группа заболеваний включает центральный НД, имеющий в своей основе дефицит антидиуретического гормона – аргинин-вазопрессина (АВП), и нефрогенный НД, развивающийся вследствие нарушения биологического действия АВП на почки. Вторая группа представлена состояниями, характеризующимися подавлением продукции АВП в ответ на чрезмерное потребление жидкости, – первичная полидипсия. В обзоре представлены методы дифференциальной диагностики НД. В статье делается акцент на необходимости функциональных тестов и МРТ головного мозга для точной диагностики центрального НД. Также обсуждаются общие алгоритмы лечения НД и управления НД у нейрохирургических пациентов. В статье приведены сравнительные данные по эффективности и безопасности различных фармакологических форм десмопрессина при лечении центрального НД.

Ключевые слова: несахарный диабет, десмопрессин, дифференциальный диагноз, магнитно-резонансная томография, нейрохирургия.

G.R. VAGAPOVA, MD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan
ISSUES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CENTRAL DIABETES INSIPIDUS / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

Diabetes insipidus (DI) is a syndrome characterized by the excretion of abnormally large volumes of diluted urine. It can be caused by two fundamentally different defects that must be distinguished for safe and effective management. First: central DI, due to inadequate production/secretion of vasopressin (AVP) and nephrogenic DI, due to renal insensitivity to AVP. Second: primary polydipsia, due to suppression of AVP secretion by excessive fluid intake. This review provides methods of differential diagnosis of DI. The article highlights the availability of functional tests and pituitary MRI in correct diagnosis of central DI. Common treatment algorithms of DI and management of DI in the neurosurgical patients are also discussed. The article provides comparative data of the efficacy and safety of various pharmacological forms of desmopressin in the treatment of central DI.

Keywords: diabetes insipidus, desmopressin, differential diagnosis, magnetic resonance imaging, neurosurgery.

Несахарный диабет (НД) (Diabetes insipidus) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефицит антидиуретического гормона – вазопрессина или нечувствительность к нему аквапориновых каналов дистального отдела нефрона, проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества низкоосмолярной мочи [1–4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НД

Главный регулятор водно-электролитного гомеостаза – антидиуретический гормон аргинин-вазопрессин (АДГ/АВП) синтезируется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, по аксонам этих клеток в составе гипофизарной ножки поступает в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), откуда секретировается в системный кровоток. Функция АДГ заключается в поддержании объема циркулирующей жидкости и ее осмолярности. Секреция АДГ начинается при осмотическом давлении 280 мОсм/кг и повышается пропорционально его увеличению. Повышение осмолярности крови на 1–2% и падение внутрисосудисто-

го объема на 10% стимулируют секрецию АДГ. АДГ и другие гормоны, в т. ч. предсердный натрийуретический пептид, альдостерон, простагландины, ангиотензин II, контролируют экскрецию или задержку соли и воды почками. АДГ, взаимодействуя со специфическими V₂-рецепторами главных клеток корковых и мозговых собирательных канальцев почек, активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, что вызывает открытие вазопрессин-чувствительных водных (аквапориновых) каналов дистального отдела нефрона, в результате чего вода по осмотическому градиенту поступает из просвета канальца в интерстициальное пространство (реабсорбируется). Снижение секреции АДГ более чем на 80% и/или блокада V₂-рецепторов аквапориновых каналов почек приводит к нарушению реабсорбции воды. В итоге вода, которая должна была реабсорбироваться на последнем этапе прохождения фильтрата по нефрону, уходит в мочу, развивается гипотоническая полиурия. Потеря большого количества воды с полиурией вызывает дегидратацию, жажду и полидипсию [1, 3, 5, 6].

Синдром повышенной потери воды почками вследствие снижения секреции АДГ определяется как центральный несахарный диабет (ЦНД). Причиной возникновения

ЦНД могут быть любые поражения гипоталамо-гипофизарной области. Это воспалительные, аутоиммунные или инфекционные процессы, первичные опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома), метастазы (рак молочной железы, легких, простаты, почек, лимфомы), сосудистые нарушения (апоплексия гипофиза, аневризмы, серповидно-клеточная анемия), гранулематозные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз X, туберкулез), травмы, субарахноидальные кровоизлияния и оперативные вмешательства на гипоталамо-гипофизарной зоне. Если в общей популяции распространенность ЦНД низкая и соответствует 0,004–0,01%, то среди пациентов нейрореанимации часто наблюдаются состояния, сопряженные с транзитным или перманентным нарушением секреции АДГ, что составляет до 40% от всех случаев ЦНД. Высокая частота водно-электролитных нарушений требует обязательного скрининга на ЦНД у этой категории больных. До 5% ЦНД может быть обусловлено наследственно-генетическими причинами, сопряженными с продукцией неполноценного АДГ. Это инактивирующие мутации гена препро-аргинин-вазопрессина – *pprpro-AVP2*, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу, и аутосомно-рецессивный синдром Вольфрама или DIDMOAD: несахарный диабет [Diabetes Insipidus], сахарный диабет [Diabetes Mellitus], атрофия зрительных нервов [Optic Atrophy], глухота [Deafness]. До 1% ЦНД может быть вызвано дефектами формирования среднего мозга и/или гипофиза (первичные хромосомные/генные мутации или вторичные дисплазии мозга: септооптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозэнцефалия). Более чем в 50% случаев причину нарушения секреции АДГ установить не удается, что классифицируется как идиопатический ЦНД [3, 5, 7, 8].

Синдром полиурии вследствие нарушения биологического действия АДГ в результате блокады/повреждения его V2-рецепторов в почках классифицируется как нефрогенный несахарный диабет (ННД). При ННД клинические проявления такие же, что и при ЦНД – полиурия и полидипсия. Но, в отличие от ЦНД, при ННД отсутствуют повреждения гипоталамо-гипофизарной области, и уровень АДГ в крови повышен. ННД развивается при хронических заболеваниях почек (нефрокальциноз, обструкция мочевыводящих путей, поликистоз почек), хронической почечной недостаточности, нарушениях электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкальциемия), серповидно-клеточной анемии (интерстициальный нефрит), алиментарных нарушениях (увеличение приема воды и уменьшение употребления соли), при голодании, воспалительных и дегенеративных заболеваниях почек (саркоидоз, амилоидоз, множественная миелома). Причиной ННД может быть воздействие нефротоксичных веществ (алкоголь, препараты лития, тетрациклины). Транзитный ННД исчезает по мере разрешения синдрома интоксикации. Также выделяют семейный ННД: рецессивный X-сцепленный тип (мутация гена V2-рецептора АДГ) и аутосомно-рецессивный тип (мутация гена аквапорина-2 – *AQP-2*) [3–6].

Наряду с гормональными и почечными механизмами к основным регуляторам водно-электролитного гомеостаза относится чувство жажды, которое контролируется осмо-

рецепторами сосудистого сплетения передней части гипоталамуса. Жажда активируется при более высоком пороговом значении осмотического давления, чем стимуляция секреции АДГ. Рецепторы ротоглотки также играют важную роль в регуляции полидипсии: жажда усиливается при сухости полости рта и, напротив, снижается после приема воды, в количестве, не вызывающем изменения осмотического давления. Уменьшение объема циркулирующей крови, воздействие на барорецепторы, повышение ангиотензина II усиливают полидипсию. Снижение порога чувствительности осморепторов гипоталамического центра жажды (без нарушений секреции или действия АДГ) является причиной развития состояния, которое определяется как дипсогенная первичная полидипсия (ПП). При этом пациент ощущает жажду и принимает воду при нормальной или даже низкой осмолярности крови. Объем циркулирующей жидкости в организме у таких пациентов повышен. Снижение осмолярности крови приводит к физиологическому блоку синтеза и секреции АДГ с развитием компенсаторной полиурии с целью выведения излишка воды из организма. В группу ПП с развитием обратимого нарушения реабсорбции воды в канальцах почек и гипотонической полиурии включают и психогенную полидипсию (компульсивное потребление жидкости при неврозах, маниакально-депрессивном синдроме, шизофрении), и ятрогенную полидипсию (прием лекарств, вызывающих сухость во рту и жажду: антихолинергические препараты, клофелин, фенотиазиды) [3, 5–7, 9].

Важно понимать принципиальное различие в механизмах возникновения полидипсии и полиурии при ПП, с одной стороны, и ЦНД/ННД – с другой. При ПП полиурия – результат полидипсии (развивается вследствие блокады синтеза и секреции АДГ в ответ на чрезмерный прием жидкости). При ЦНД и ННД полидипсия является следствием полиурии (развивается вследствие абсолютного или относительного дефицита АДГ). Для ПП характерны гиперволемиа и гипоосмолярность крови, а для ЦНД и ННД – гиповолемиа и гиперосмолярность крови. Поэтому если ограничение приема жидкости при ПП не несет в себе потенциальной угрозы, то при ЦНД и ННД попытка ограничить прием жидкости может быстро привести к формированию гиповолемии и гипернатриемии. Сохранная питьевая мотивация (жажда) при ЦНД спасает пациента от жизнеугрожающих водно-электролитных нарушений. Снижение питьевой мотивации или невозможность ее реализации (нарушение сознания, седация и др.), напротив, являются ключевыми факторами в формировании гиповолемии и гипернатриемии. Питьевая мотивация может быть снижена у пожилых больных, может отсутствовать при повреждении диэнцефальной области у пациентов с онкологическими, травматическими или сосудистыми заболеваниями ЦНС. Запоздалая диагностика ЦНД у пациентов со сниженной (вследствие любых причин) питьевой мотивацией крайне опасна, поскольку выраженная гиповолемиа и гипернатриемия могут привести к фатальным последствиям [1, 7–9].

При легком и среднетяжелом течении ЦНД благодаря компенсаторной полидипсии, когда больной получает

жидкость пропорционально ее потере, уровень натрия в плазме может длительно поддерживаться в нормальных пределах. Попытка ограничить прием жидкости у таких пациентов может быстро привести к гиповолемии и гипернатриемии. Поэтому с точки зрения безопасности, до установления причины полиурии и до определения уровня натрия в плазме ограничивать прием воды больному с подозрением на НД не следует. При тяжелом течении ЦНД в результате трудновосполняемой потери жидкости возможно развитие гиповолемии и гипернатриемии. Гипернатриемия констатируется при повышении концентрации натрия в крови более 145 мОсм/л или более 145 ммоль/л, или более 145 мэкв/л. Основные симптомы гипернатриемии при ЦНД связаны с дегидратацией, уменьшением объема головного мозга. Если снижение общего содержания воды в организме развивается быстрее, чем могут отреагировать адаптационные механизмы мозга, то происходит его обезвоживание, сморщивание, отделение от твердой мозговой оболочки с разрывом сосудов и внутрочерепными кровотечениями, повышением внутрочерепного давления с компрессионными повреждениями ствола головного мозга. Клинически это проявляется патологическими неврологическими симптомами в виде слабости, возбуждения, летаргического состояния, спутанности сознания, сонливости, судорог, угнетения дыхания, паралича и смерти [1, 4].

Таким образом, на основании ведущих клинических проявлений (полиурии и полидипсии) в группу болезней, которая классифицируется как НД, включены совершенно разные по патогенезу и требующие принципиально отличающихся подходов в терапии состояния: ЦНД и ННД (гиповолемия и гиперосмолярность крови), ПП (гиперволемию и гипоосмолярность крови). С этих позиций понятно, насколько важной для прогноза является дифференциальная диагностика разных типов НД.

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. Определить истинную распространенность других типов НД крайне сложно – хотя они и не так редко встречаются в клинической практике, но, как правило, носят стертый и транзиторный характер, поэтому редко диагностируются. Клиницисты часто сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики НД, поскольку абсолютный или относительный дефицит АДГ может наблюдаться при множестве патологических и физиологических состояний. Это полиурия во время беременности из-за повышенной активности фермента плаценты аргининаминопептидазы, разрушающей АДГ (гестационный НД), полиурия у детей первого года жизни вследствие незрелости концентрационного механизма почек и повышенной активности фосфоэстеразы 5 типа, вызывающей быструю дезактивацию рецепторов АДГ (функциональный НД). Развитие полиурии возможно при приеме лекарственных препаратов, вызывающих снижение секреции АДГ (резерпин, этанол, налоксан, фенотиазины, глюкокортикоиды, катехоламины, галоперидол, антигистаминные средства, фенитоин и сосудосуживающие

средства) или подавляющих биологическое действие АДГ (диметилхлортетрациклин, метоксифлуран, препараты лития, ацетогексамид, толазамид, глибурид, пропоксифен, амфотерицин, колхицин, винбластин, простагландин E₂, простаглицлин, сольвентные диуретики, фуросемид, этикриновая кислота). Помимо этого, полиурия может быть результатом осмотического диуреза при повышении концентрации глюкозы в моче при сахарном диабете, мочевины – в период восстановления функции почек после почечной недостаточности, при приеме осмодиуретиков, массивной инфузии сольвентов [1, 3, 6, 7].

Проводить дифференциальную диагностику в группе НД сложно, поскольку выраженность водно-электролитных нарушений зависит от степени (полная или частичная) недостаточности секреции или биологического действия АДГ, которое, в свою очередь, может быть перманентным или транзиторным и комбинироваться друг с другом. Так, возможно сочетание ЦНД и ННД, а в некоторых случаях ПП могут блокироваться не только синтез и секреция АДГ, но и его рецепторы в почках. При полном дефиците АДГ или полной блокаде его эффектов в почках клинические проявления не отличаются (полиурия и полидипсия). При частичном снижении секреции АДГ или его биологического действия клиническая симптоматика может быть стертой и проявляться только в условиях пищевой депривации или повышенных потерь жидкости (физические нагрузки, гипертермия). Особую сложность в диагностике и лечении представляет адипсическая форма НД, при которой вследствие снижения чувствительности гипоталамического центра жажды отсутствуют опорные клинические симптомы НД – жажда и полидипсия, несмотря на выраженную дегидратацию и гиперосмолярность крови. Патология центра жажды может наблюдаться как самостоятельное нарушение и проявляться в виде гипер-, гипо- или адипсии, так и сочетаться с ЦНД [3, 5, 7–9].

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НД

Основной лабораторный симптом НД – гипотоническая полиурия присутствует при всех основных типах НД (ЦНД, ННД и ПП). Клинико-лабораторные диагностические критерии гипотонической полиурии следующие: выделение более 3 л мочи в сутки / более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки / темп диуреза более 250 мл/ч; осмолярность мочи менее 300 мОсм/кг или относительная плотность менее 1005 г/л во всех порциях разовой мочи или анализа мочи по Зимницкому [1, 4–7]. Для ЦНД и ННД характерны отсутствие повышения концентрации мочи выше 300 мОсм/л в условиях дегидратации; гиперосмолярность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л), жажда и полидипсия (3–18 л/сут) при отсутствии психических нарушений; развитие дегидратации и гипернатриемии при отсутствии возмещения потерь воды и адекватной терапии; сухость кожи и слизистых, снижение слюно- и потоотделения; нормальное или сниженное систолическое и повышенное диастолическое АД. При ПП наряду с гипотонической полиурией и полидипсией определяется снижение осмо-

лярности крови, нормо- или гипонатриемия [1, 5]. Первый этап лабораторной диагностики НН – это подтверждение персистирующей гипотонической полиурии – базисного симптома НД. Далее в рамках диагностического алгоритма рекомендуется исключение наиболее частых причин осмотической и нефротической полиурии: гипергликемии, глюкозурии, гиперкальциемии, гиперкальциурии, гипокалиемии, почечной недостаточности. Вторым этапом (при отсутствии четких лабораторных критериев ЦНД или ННД (гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг)), позволяющих отдифференцировать их от ПП) с целью исключения ПП рекомендуется проведение пробы с сухоедением, поскольку дегидратация делает более очевидными различия в клинических проявлениях и лабораторных показателях между ЦНД и ННД, с одной стороны, и ПП – с другой. Третьим этапом, после подтверждения присутствия НД с помощью пробы с сухоедением, показано проведение теста с десмопрессинном для дифференциального диагноза между ЦНД и ННД. При необходимости проведения дифференциальной диагностики частичных форм ЦНД и ННД, с одной стороны, и ПП в сочетании с умеренным снижением концентрационной функции почек – с другой, показано пробное непродолжительное назначение низких доз десмопрессина. У больных ПП после пробного лечения десмопрессинном отмечается восстановление фильтрационной функции почек, появляется нормальный ответ на пробу с сухоедением [1, 2, 5, 6].

ПРОТОКОЛ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРОБЫ С СУХОЕДЕНИЕМ

Перед началом пробы проводится забор крови на осмоляльность и уровень натрия, анализ мочи для определения ее объема и осмоляльности; измеряются вес пациента, АД и пульс. В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного (через 1 или 2 ч) перечисленные исследования повторяются. Во время пробы пациенту не разрешается пить, ограничивается прием пищи, по крайней мере в течение первых 8 ч проведения пробы; разрешенная к приему пища не должна содержать много воды и легко усвояемые углеводы. Проба прекращается при: потере более 3–5% массы тела; невыносимой жажде; объективно тяжелом состоянии пациента; повышении уровня натрия и осмоляльности крови выше границ нормы; повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг. Продолжительность пробы с сухоедением зависит от причины и выраженности симптомов НД. Больные с ЦНД и ННД могут быстро обезвоживаться в течение нескольких часов, тогда как пациентам с ПП может понадобиться до 12–24 ч, чтобы произошло повышение осмоляльности мочи, достаточное для исключения НД. В норме и при ПП на фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 600 мОсм/кг, при этом осмоляльность и уровень натрия в крови остаются в пределах нормальных значений, самочувствие пациентов не ухудшается. У боль-

ных ЦНД или ННД осмоляльность мочи на фоне дегидратации не повышается и остается ниже 300 мОсм/кг, а осмоляльность и концентрация натрия в крови возрастают, появляются выраженная жажда, симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых, общая слабость, тахикардия, гипотензия, головная боль, в тяжелых случаях – гипернатриемия, тошнота/рвота, лихорадка, судороги, психомоторное возбуждение [1, 2, 5, 6].

ПРОТОКОЛ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРОБЫ С ДЕСМОПРЕССИНОМ

Проба проводится для определения степени чувствительности V2-рецепторов почек к десмопрессину. Тест начинается сразу после окончания пробы с сухоедением, на фоне максимума секреции и/или биологического действия эндогенного АДГ, который был достигнут во время дегидратации. Пациент принимает 0,1 мг десмопрессина обычной таблетированной форме или 60 мкг в десмопрессина в виде подъязычных лиофилизированных таблеток, или 10 мкг в виде интраназального спрея, или 2 мкг десмопрессина в/в, в/м или п/к. Объем и осмоляльность мочи измеряются до и через 2 и 4 ч после приема десмопрессина. В ходе теста пациенту разрешается принимать жидкости в количестве не более 1,5-кратного объема мочи, выделенной во время пробы с сухоедением. Если прирост осмоляльности мочи относительно величин, достигнутых на фоне пробы с сухоедением, составит более 50%, то чувствительность V2-рецепторов почек считается сохранной и констатируется ЦНД. Если прирост осмоляльности мочи менее 50%, то это указывает на снижение чувствительности почек к десмопрессину и соответствует ННД. При ПП десмопрессин практически не повышает осмоляльность мочи, поскольку на фоне дегидратации уже были достигнуты ее максимальные значения [1, 2, 5, 6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЧАСТИЧНЫХ ФОРМ НД И ПП

Частичные формы НД характеризуются сохранением остаточной секреции АДГ при ЦНД и неполной блокадой V2-рецепторов почек при ННД. У пациентов с ПП возможно умеренное снижение концентрационной функции почек в результате вымывания минеральных веществ и мочевины из интерстиция мозгового вещества почек вследствие полиурии. С целью дифференциального диагноза частичных форм НД и ПП назначаются малые дозы десмопрессина: по 0,1 мг 2–3 р/сут в обычной таблетированной форме или 60 мкг подъязычных лиофилизированных таблеток МЕЛТ 2–3 р/сут, или интраназально в виде спрея 10 мкг/сут в течение 5–7 дней. До и во время пробного лечения оцениваются: концентрация натрия в крови, осмоляльность крови и мочи, суточный диурез и самочувствие пациента. У больных ЦНД отмечается положительная динамика клинико-лабораторных показателей, при ННД существенных изменений не происходит. У пациентов с ПП могут развиваться гипотоническая гиперво-

лемия и гипонатриемия. Непродолжительный прием малых доз десмопрессина у больных с ПП со снижением почечной фильтрации может восстановить осмотический градиент почек, при повторной пробе с сухоедением у таких пациентов будет получен нормальный прирост осмоляльности и концентрации мочи [3, 6].

МРТ В АЛГОРИТМЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЦНД

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением (КУ) показано всем пациентам с подтвержденным ЦНД [3, 5]. В норме на МР-томограммах в сагиттальной проекции на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ) без КУ нейрогипофиз визуализируется в виде очагового гиперинтенсивного сигнала за аденогипофизом. Гиперинтенсивный сигнал нейрогипофиза связывают с депонированием в нем богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих АДГ. Отношение интенсивности МР-сигнала нейрогипофиза к интенсивности сигнала мозга коррелирует с содержанием в нем АДГ. Отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза многими экспертами рассматривается как неспецифический признак его патологии. Отмечено, что при ЦНД гиперинтенсивный сигнал нейрогипофиза, как правило, не визуализируется, что объясняется истощением запаса АДГ вследствие нарушения его синтеза и/или транспорта из гипоталамуса [5]. У пациентов с ЦНД также возможно отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза в результате высокой скорости секреции АДГ без его депонирования в задней доле гипофиза [6]. Снижение депо АДГ в нейрогипофизе описано также у пожилых лиц, у пациентов на программном гемодиализе, у больных нервной анорексией и при септическом шоке. Часто истощение запасов АДГ в нейрогипофизе наблюдается при некомпенсированном сахарном диабете, что обусловлено гиперсекрецией АДГ в ответ на гиперосмоляльность крови из-за гипергликемии [5]. С другой стороны, присутствие сигнала от нейрогипофиза, например, при аутосомном доминантном ЦНД (мутация гена *rrgroAVP2*) не означает сохранение функциональной целостности оси гипоталамус – нейрогипофиз. А отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза, которое нередко наблюдается у пациентов с синдромом пустого турецкого седла, часто не сопровождается развитием ЦНД. В ряде случаев, в т. ч. и при ЦНД, может сложиться ситуация, когда скопление костного мозга / жира в спинке турецкого седла, обладающего гиперинтенсивным сигналом на T1ВИ, может быть неверно принято за нейрогипофиз. Для исключения такого рода ошибки рекомендуется использование метода подавления жира (*fat saturation*). У детей с идиопатическим ЦНД примерно в 30–60% случаев на T1ВИ без КУ обнаруживается утолщение проксимальной части ножки гипофиза более 3 мм по сравнению с ее дистальной частью [4]. С другой стороны, при объемных образованиях хиазмально-селлярной области, сдавливающих ножку гипофиза, описан феномен «застаивания» (*dimming-up*), который проявляется отсутствием сигнала от нейрогипофиза и появлением

гиперинтенсивного сигнала от утолщенной ножки гипофиза (за счет скопления в ней АДГ). Секреция АДГ в системный кровоток при этом не нарушается, ЦНД не развивается. У части больных с ЦНД вследствие повреждения/пересечения ножки гипофиза со временем может сформироваться эктопический нейрогипофиз, способный к секреции АДГ, степень которой коррелирует с его размерами. На T1ВИ без КУ эктопический нейрогипофиз выглядит как гиперинтенсивное образование, локализованное в области проксимального конца пересеченной ножки гипофиза. При достаточном размере эктопического нейрогипофиза клиника ЦНД может регрессировать. [5]. Перечисленные состояния, проявляющиеся гиперинтенсивностью и утолщением гипофизарной ножки на T1ВИ без КУ, необходимо дифференцировать с лимфоцитарным инфундибуло-нейрогипофизитом. Клинически гипофизит проявляется симптомами гипопитуитаризма и/или ЦНД. На МРТ гипофизит сопровождается значительным утолщением ножки гипофиза, которая на T1ВИ без КУ имеет сигнал, идентичный сигналу аденогипофиза. После КУ утолщенная ножка гипофиза приобретает равномерный гиперинтенсивный сигнал [10]. Таким образом, дифференциальная МР-диагностика ЦНД является сложной: только на основании присутствия или отсутствия гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на МР-томограммах нельзя ни отрицать, ни подтверждать наличие ЦНД [6]. Основной целью проведения МРТ головного мозга является выявление патологии гипоталамо-гипофизарной зоны (врожденные аномалии, опухоли, аденомы и т. п.) как причины ЦНД. При идиопатической форме ЦНД рекомендуется проведение МРТ головного мозга в динамике через 6 мес. и далее ежегодно в течение 5–7 лет после дебюта заболевания [5].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦНД

При ЦНД назначается терапия синтетическим аналогом АДГ десмопрессином (1-дезамино-8-D аргинин-вазопрессин), обладающим высокой селективностью связывания с V2-рецепторами и более выраженным и продолжительным антидиуретическим действием по сравнению с эндогенным АДГ.

Основной целью лечения ЦНД десмопрессином является подбор минимальной дозы препарата, позволяющей купировать полидипсию и полиурию. Целью лечения не является повышение относительной плотности мочи во всех пробах, поскольку не у всех пациентов с ЦНД на фоне клинической компенсации заболевания достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.). В РФ десмопрессин доступен в виде нескольких фармакологических форм: обычная таблетированная форма для перорального приема (начальная доза – 0,1 мг 2–3 р/сут); сублингвальная таблетированная форма – оральная лиофилизат десмопрессина (начальная доза – по 60 мкг 2–3 р/сут); интраназальный спрей (10 мкг в 1 дозе, начальная доза – по 1 дозе 2 р/сут); интраназальные капли (5 мкг в 1 капле, начальная доза – по 1 капле 2–3 р/сут).

Обычная таблетированная форма десмопрессина имеет самую низкую биодоступность, что компенсируется увеличением содержания активного вещества в таблетке, которое измеряется в мг. При приеме вместе с пищей биодоступность этой формы десмопрессина снижается еще на 40%. Поэтому обязательным условием для обычной таблетированной формы является прием за 30–40 мин до еды или через 2 ч после еды, что доставляет определенные неудобства пациентам. Таблетированные формы препарата более удобны при небольшой (до 0,4 мг/сут) потребности пациента в десмопрессине. Интраназальный спрей обладает высокой биодоступностью и продолжительностью действия, что несет в себе потенциальный риск передозировки препарата. Интраназальная форма удобна для больных с высокой потребностью в десмопрессине (более 40 мкг/сут), такие случаи составляют около 10% от всех случаев ЦНД. Однако при любых заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой носа (в т. ч. в течение нескольких недель после трансназальной хирургии), эффективность интраназального десмопрессина резко снижается, и может потребоваться переход на инсуффляцию его в полость рта, но с 1,5–2-кратным увеличением дозы, либо перевод на таблетированные формы препарата. Сублингвальная лиофилизированная форма десмопрессина выгодно отличается от других фармакологических форм препарата. Ее биодоступность на 60% выше обычной таблетированной формы; нет необходимости приема натощак; она быстро растворяется во рту, не требует запивания водой и поэтому может применяться у любой категории больных, в т. ч. и у пациентов со сниженным уровнем сознания (например, находящихся в отделениях интенсивной терапии); клинический эффект наступает быстро – через 15–45 мин после приема; выпускается в виде различных дозировок (60, 120 и 240 мкг) с возможностью деления таблеток на части, что позволяет тщательно титровать дозы и практически исключает риск передозировки препарата; не содержит крахмала и лактозы, что исключает развитие глютенной энтеропатии и явлений непереносимости лактозы. Клиническая эффективность 0,2 мг десмопрессина в обычных таблетках соответствует 120 мкг десмопрессина в сублингвальной форме или 10 мкг десмопрессина в виде спрея для интраназального применения [1, 4–6]. Терапия десмопрессином должна быть индивидуализированной. Лечение частичных форм НД (объем выделяемой мочи – менее 4 л/сут) может проводиться без медикаментозной терапии, путем потребления адекватных количеств жидкости, либо в виде однократного приема минимальной дозы десмопрессина перед ночным сном. В связи с высоким риском развития передозировки с гиперволемией и гипонатриемией на этапе подбора дозы десмопрессина лечение начинают с короткодействующих аналогов АДГ под контролем показателей водно-электролитного обмена. Для инициации терапии не рекомендуется применять интраназальную форму десмопрессина, которая имеет более высокую дозу и продолжительность действия по сравнению с таблетированными формами и вызывает передозировку у 25–35% пациентов с ЦНД [2, 4–6]. Для снижения риска водной интоксикации

и гипонатриемии на фоне приема десмопрессина рекомендуется обучение пациентов соблюдению правильного питьевого режима (пить только при возникновении чувства жажды, не выпивать за один прием более 250–300 мл жидкости); определять индивидуальную продолжительность действия десмопрессина и подбирать кратность его приема путем увеличения интервала времени до следующего приема препарата, пока не появятся чувство жажды и полиурия. Длительность антидиуретического действия таблетированных форм десмопрессина составляет 8–12 ч, а у интраназального спрея продолжается до 8–24 ч. Предлагаются два алгоритма инициации приема препарата. При применении алгоритма «средней дозы» препарат назначается в средней дозе 0,1 мг 3 р/сут в форме обычных таблеток для приема внутрь или по 60 мкг 3 р/сут в форме подъязычных лиофилизированных таблеток, или по 10 мкг (1 доза) 2 р/сут в форме спрея. В дальнейшем титрация дозы проводится по клиническим симптомам. Более безопасным в отношении возникновения передозировки десмопрессина является алгоритм «по потребности», когда препарат назначается в разовой дозе 60 мкг в форме лиофилизированных подъязычных таблеток или 0,1 мг в форме обычных таблеток для приема внутрь, или 10 мкг интраназального спрея. Последующая доза принимается по окончании действия предшествующей (при появлении полиурии и чувства жажды); через 2–3 дня рассчитывается суточная доза препарата и перераспределяется на удобное время приема [2, 5, 6, 8].

Пациентам с ЦНД и нарушением функции центра жажды титрация дозы десмопрессина и объема принимаемой жидкости должна проводиться в условиях стационара под контролем уровня натрия в крови, массы тела, объема принимаемой жидкости и выделяемой мочи. Пациенты с ЦНД и адипсией находятся в группе риска жизнеугрожающей гипернатриемии, а пациенты с гипердипсией – гипонатриемии. Показан ежедневный прием десмопрессина, по крайней мере 2 раза в день, чтобы обеспечить контролируемый антидиурез. Пациентам рекомендуется фиксированный прием жидкости – приблизительно 2 л воды в день (точное количество жидкости может меняться в зависимости от условий). В стационаре титруется количество потребляемой жидкости, определяется вес пациента, при котором поддерживается нормальный уровень натрия в крови. Если у пациента с адипсией вес снижается на 0,5 кг ниже веса, при котором поддерживалась эунатриемия, то он должен принять дополнительно 0,5 л жидкости. Пациентам с гипердипсией рекомендуется периодически (например, 1 раз в неделю) пропускать приемы десмопрессина для индукции полиурии с целью удаления избытка жидкости из организма [2, 5, 6, 9].

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЦНД ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ХИАЗМАЛЬНО-СЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

Всем пациентам, находящимся в нейрореанимации с черепно-мозговыми травмами или после нейрохирургических вмешательств на гипоталамо-гипофизарной области, рекомендуется контроль водно-электролитного баланса:

определение объема введенной жидкости и выделенной мочи каждый час; удельного веса мочи – каждые 4 ч или при повышении темпа диуреза свыше 250 мл/ч; уровня натрия плазмы, осмолярности плазмы – каждые 6 ч [1, 4, 8]. Выделяют три типа течения ЦНД после травмы гипоталамо-гипофизарной области: транзиторный (встречается наиболее часто – до 75%), перманентный и трехфазный ЦНД (встречается наиболее редко – до 3–5%). Транзиторный ЦНД проявляется умеренно выраженной полидипсией и полиурией, без дегидратации и гипернатриемии, клинические симптомы регрессируют в течение первых 12–36 ч после операции. Перманентный ЦНД характеризуется длительным, как правило, пожизненным нарушением водно-электролитного баланса. Однако менее чем у трети пациентов клинические проявления ЦНД могут спонтанно регрессировать в течение 12 мес. Трехфазный ЦНД наблюдается в основном при травме гипоталамической области. Трехфазное течение ЦНД является клиническим отражением последовательности патологических изменений в нейрочитах гипоталамуса и сопряженных с ними нарушений секреции АДГ. Первая фаза характеризуется полидипсией и полиурией вследствие снижения продукции АДГ в результате повреждения диэнцефальных структур, продолжается от 12–36 ч до нескольких дней. Вторая фаза начинается, когда гибель клеток гипоталамуса приводит к нерегулируемому высвобождению АДГ в течение последующих 4–5 сут. В это время наблюдается транзиторный регресс клиники ЦНД либо синдром неадекватной секреции АДГ с развитием гиперволемии и гипонатриемии. В случае запоздалой диагностики этой фазы ЦНД и продолжения приема десмопрессина создается риск острой гипонатриемии. В третьей фазе на фоне значительного снижения или отсутствия продукции АДГ возвращаются симптомы НД, который уже приобретает перманентный характер [1, 5, 6, 8].

Особенности клинического течения ЦНД у больных после хирургии хиазмально-селлярной области увеличивают риск передозировки десмопрессина с развитием угрожающей гипонатриемии в раннем послеоперационном периоде. Поэтому не рекомендуется досрочное (профилактическое) назначение препаратов АДГ в течение первых 7–10 дней после операции в связи с высокой вероятностью либо ремиссии транзиторного ЦНД, либо развития синдрома неадекватной секреции АДГ в этом

периоде [2]. Инициация терапии десмопрессином показана пациентам с диурезом более 3000 мл или при повышении его темпа свыше 300 мл/ч, при отсутствии гипонатриемии, гипокалиемии и гипергликемии более 10 ммоль/л. Для начала терапии НД рекомендуется использование короткодействующих аналогов АДГ в режиме «по потребности», что более безопасно в случаях спонтанной ремиссии НД [5, 8]. При подтверждении перманентного течения ЦНД через 3–4 нед. назначается постоянная терапия десмопрессином в подобранной дозе. Пациентам показано периодическое увеличение интервалов между приемами десмопрессина или еженедельные перерывы в приеме препарата для провокации полиурии с целью удаления избытка воды из организма и профилактики гипонатриемии. С учетом высокой вероятности ремиссии ЦНД через 3–6 мес. после операции при выписке пациенты должны быть информированы о необходимости периодических попыток отмены десмопрессина сначала на короткое время, а затем на недели/месяцы для определения состояния функции нейрогипофиза и ремиссии НД [2, 8]. Следует помнить, что ЦНД часто сочетается с гипопитуитаризмом. Надпочечниковая недостаточность может маскировать полиурию при НД. Это обусловлено тем, что дефицит глюкокортикоидов вызывает нарушение клиренса свободной воды в почках. С другой стороны, глюкокортикоиды тормозят секрецию эндогенного АДГ. Поэтому на фоне инициации заместительной терапии глюкокортикоидами может произойти манифестация ранее скрытого ЦНД. Старт терапии глюкокортикоидами может потребовать увеличения дозы десмопрессина пациентам с компенсированным НД. И, наоборот, пациенты со спонтанной ремиссией ЦНД должны быть протестированы на возможное развитие НН [2, 6, 8]. Оценку компенсации ЦНД рекомендуется проводить не менее 1 раза в год у пациентов со стабильным течением заболевания. Она должна включать: общий анализ мочи (отсутствие признаков мочевой инфекции, глюкозурии); частоту мочеиспусканий ночью; количество и продолжительность периодов жажды в течение суток; диурез; определение в сыворотке крови уровней натрия, калия, глюкозы, креатинина [1, 2, 5].



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. М.: АКЦИОМ ГРАФИКС ЮНИОН, 2015. 332 с./ Savin IA, Goryachev AS. Water-electrolyte disorders in neuroreanimation. Moscow: AXIOM GRAPHICS UNION, 2015. 332 pp.
2. Fliseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 3888-3921.
3. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет. В кн. Эндокринология. Национальное руководство. Ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Гл. 14: 804-809./ Dzeranova LK, Pigarova EA. Diabetes insipidus. In the book *Endocrinology. National guidelines*. Edited by Dedov II, Melnichenko GA. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. Ch. 14: 804-809
4. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr*, 2012, (77): 69-84.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. *Ожирение и метаболизм*, 2014, 4: 48-55./ Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2014, 4: 48-55
6. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30(2): 205-218.
7. Лукьянчиков В.С. Несахарный диабет и коморбидные нарушения водно-электролитного обмена. *Медицинский совет*, 2017, 3: 89-94./ Lukyanchikov VS. Diabetes insipidus and comorbid disturbances of water-electrolyte metabolism. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, 3: 89-94.
8. Garrahy A, Sherlock M, Thompson CJ. Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *European Journal of Endocrinology*, 2017, 176: 217-233.
9. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary*, 2017, 20(3): 372-380.
10. Sugihara H. Review on Recent Topics in Hypophysitis. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(5): 201-208.