

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема «Несахарный диабет»

Выполнила: ординатор 1-го года
Гаманюк Полина Александровна
Проверила: к.м.н., доцент
кафедры госпитальной терапии и
иммунологии ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2022

Оглавление

Термины и определения.....	3
Этиология	3
Таблица №1. Причины центрального несахарного диабета	4
Патогенез	9
Эпидемиология	10
Классификация.....	10
Таблица №2. Классификация несахарного диабета по этиологии	10
Таблица №3. Классификация НД по тяжести и степени компенсации	11
Жалобы и анамнез	11
Физикальное обследование	13
Лабораторная диагностика	13
Таблица №4. Протокол пробы с сухоядением по G.L. Robertson (2001).....	14
Таблица №5. Протокол теста с десмопрессином по G.L. Robertson (2001)	15
Интерпретация результатов функциональных проб.....	16
Таблица №6. Интерпретация результатов пробы с сухоядением и десмопрессинового теста	17
Инструментальная диагностика.....	17
Медикаментозное лечение.....	18
Таблица №7. Сравнительная характеристика форм выпуска десмопрессина	19
Динамическое наблюдение пациентов с несахарным диабетом	19
Список литературы.....	20

Термины и определения

Центральный несахарный диабет (ЦНД) (синонимы: нейрогенный несахарный диабет, гипоталамический несахарный диабет, гипофизарный несахарный диабет, несахарное мочеизнурение) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

Нейрогипофиз – задняя доля гипофиза, в которой депонируются и секретируются гормоны гипоталамуса – вазопрессин и окситоцин.

Вазопрессин – пептидный гормон паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, основная функция которого – регуляция водного гомеостаза.

Осмоляльность, мОсм/кг – концентрация всех растворенных веществ, которая при несахарном диабете (НД) преимущественно определяется объемом воды в крови и в моче.

Осмолярность, мОсм/л – показатель, аналогичный осмоляльности, расчет которого проводится по формуле $2 \times [\text{Na (ммоль/л)} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$.

Этиология

Основные причины ЦНД представлены в табл. №1. В большинстве случаев этиологию заболевания выявить не удастся. Повышение чувствительности визуализирующих методик и осведомленность о воспалительной, аутоиммунной и сосудистой природе ЦНД позволяют уменьшить число его идиопатических случаев. В 8 - 50% случаев при ЦНД выявляются патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли, инфильтративные изменения и др.). Травмы гипоталамуса, ножки гипофиза, нейрогипофиза при открытых или закрытых травмах головного мозга и ЦНД, возникший после оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области, могут составлять до 6% и 35% общего числа больных

ЦНД соответственно. ЦНД встречается у 15% больных с субарахноидальными кровоизлияниями. Гистиоцитоз Лангерганса, саркоидоз, наследственный ЦНД и другие заболевания (см. табл. №1) составляют менее 15%.

Таблица №1. Причины центрального несахарного диабета

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

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 AVP стимулирует аутофагоцитарный процесс, вызывает нейротоксичность и потерю AVP-секретирующих нейронов. Наличие одного мутантного аллеля в данном случае достаточно для запуска этого процесса. Подобные мутации в гене AVP 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 AVP в мелкоклеточных нейронах, синтезирующих одновременно AVP 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 AVP затрагивают аминокислотные последовательности, не участвующие в его внутриклеточном транспорте, а скорее всего, нарушающие его конечный процессинг, что не вызывает нейротоксичности и гибели 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, нейродегенеративным заболеванием. Проявления этого заболевания не всегда бывают полными, чаще этот синдром дебютирует сахарным диабетом и атрофией зрительных нервов на первой декаде жизни и ЦНД и глухотой – на второй. 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 WFSI (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 септооптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозэнцефалия, 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 черепно-лицевых аномалий. ЦНД вследствие черепно-мозговой травмы или оперативного вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области может иметь некоторые особенности, а именно так называемый «трехфазный ответ». Он характеризуется фазой полиурии-полидипсии, через несколько дней перетекающей в более продолжительную (около недели) фазу антидиуреза, которая, в свою очередь, может заканчиваться выздоровлением или развитием постоянного ЦНД. Эти фазы являются результатом/отражением последовательности патологических изменений в нейрогипофизе: отек/повреждение нейрогипофиза, последующий нерегулируемый выброс AVP из запасов и дальнейшее восстановление/невосстановление функции нейрогипофиза соответственно. Острый послеоперационный ЦНД наблюдается у менее чем 30% пациентов и в более чем половине случаев имеет транзиторный характер. Симптомы послеоперационного ЦНД могут быть замаскированы наличием надпочечниковой недостаточности, поскольку дефицит кортизола снижает выделение воды почками. При этом назначение глюкокортикоидных препаратов приводит к появлению или увеличению полиурии. Некоторые опухоли, такие как краниофарингиома, герминома или пинеалома, характеризуются первичным поражением супраселлярной базальной гипоталамической области (т.е. места отхождения ножки гипофиза от гипоталамуса), в связи с чем довольно часто сочетаются с ЦНД. При этом герминомы могут иметь очень маленький размер и не определяться на МРТ

в течение нескольких лет от начала симптомов ЦНД. Ранняя диагностика герминомы возможна по определению в крови продуктов ее секреции альфа-фетопротеина и бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека, причем последний может вызывать преждевременное половое развитие у мальчиков. Нейрогипофиз более чем в два раза чаще поражается метастазами, чем аденогипофиз, что связано с особенностями его кровоснабжения (артериальное, тогда 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 клиническую картину 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, поражение костного скелета и легких. При гистиоцитозе Лангерганса и саркоидозе клиническая картина 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 задней доли гипофиза лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. 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 позволяют их использовать в диагностических целях. Заболевание нередко возникает при беременности и в послеродовом периоде. Гипофизит может быть частью IgG4-связанного синдрома и достаточно частым осложнением онкоиммунотерапии препаратами-ингибиторами иммунных контрольных точек (анти CTLA-4, анти PD-1). В последнее время как отдельное заболевание распознается аутоиммунный ЦНД, который характеризуется утолщением ножки гипофиза и наличием антител к AVP-секретирующим клеткам гипоталамуса (AVPк-АТ). Титр AVPк-АТ имеет клиническое значение (рост титра антител связан с нарастанием проявлений полиурии), отражающее их патогенетическое действие на развитие ЦНД, но определение их имеет те же ограничения, что и антител 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 AVP. Аналогичный синдром описан также при кровопотерях другого генеза, в том числе и у мужчин. Синдром Шиена – нечастая причина ЦНД, и в последние годы встречается реже. Концентрационная способность почек нередко снижена у женщин с синдромом Шиена, что выражается в частичном дефекте осморегулируемой секреции AVP без выраженной полиурии. При этом заболевании у 35% и 40% пациенток 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 осморецепторной области. В литературе описано возникновение ЦНД при серповидно-клеточной анемии, рассеянном склерозе, нейроинфекциях, синдроме Гийена-Барре, инфарктах и разрыве или клипировании аневризм головного мозга.

Патогенез

ЦНД входит в группу заболеваний НД, которая объединяет заболевания, различные по патогенезу, но проявляющиеся общей симптоматикой полидипсии-полиурии. При НД, за исключением первичной полидипсии, абсолютная (отсутствие/снижение гормона в крови) или относительная (резистентность к действию гормона) недостаточность AVP 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 AVP. 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 потребляет избыточное количество жидкости вследствие компульсивного (маниакального) желания пить, что может наблюдаться при манифестации различных психических расстройств. Объем циркулирующей жидкости в

организме у таких пациентов повышен. Разведение крови проявляется снижением уровней электролитов/осмоляльности, что приводит к физиологическому блоку синтеза и секреции AVP и, таким образом, водному диурезу, целью которого является выведение лишней воды, поступившей в организм.

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.

Классификация

Этиологическая классификация несахарного диабета приведена в табл. №2. Классификация несахарного диабета по степени тяжести представлена в табл. №3.

Таблица №2. Классификация несахарного диабета по этиологии

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ	нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции AVP
ПОЧЕЧНЫЙ	резистентность почек к действию AVP
ПЕРВИЧНАЯ ПОЛИДИПСИЯ	психогенная – компульсивное (маниакальное) потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции AVP дипсогенная – снижение порога чувствительности осморецепторов для жажды
ГЕСТАГЕННЫЙ	во время беременности; повышенное разрушение эндогенного AVP ферментом плаценты аргининаминопептидазой

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ	у детей до года; повышение активности фосфодиэстераз, приводящее к быстрой деактивации рецептора к AVP
ЯТРОГЕННЫЙ	бесконтрольный прием диуретиков, рекомендации врачей пить больше жидкости, прием препаратов, нарушающих действие AVP (демеклоциклин, препараты лития и др.)

Таблица №3. Классификация НД по тяжести и степени компенсации

<i>Классификация НД по тяжести течения:</i>	
легкая	выделение мочи до 6-8 л/сут без лечения
средняя	выделение мочи до 8-14 л/сут без лечения
тяжелая	выделение мочи более 14 л/сут без лечения
<i>Классификация НД по степени компенсации:</i>	
компенсация	при лечении жажда и полиурия не беспокоят
субкомпенсация	при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня
декомпенсация	жажда и полиурия сохраняются

Жалобы и анамнез

Основные симптомы НД у взрослых следующие:

- жажда (полидипсия; количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 л);
- 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).

В дебюте заболевания классические симптомы полиурии и полидипсии, как правило, возникают остро, но в некоторых случаях развитию ЦНД предшествует период полидипсии без снижения максимальной концентрационной способности почек, что может отражать начальную, но не критическую потерю AVP-секретирующих нейронов.

На всех этапах обследования рекомендуется исключать неадекватность жаждоощущения:

- ощущение жажды/сухости при нормальной или низкой осмоляльности/уровня натрия крови или отсутствии объективной сухости слизистой полости рта;
- отсутствие жажды/сухости во рту при гиперосмоляльности и гипернатриемии или объективной сухости слизистой полости рта;
- постоянное чувство жажды/сухости во рту с невозможностью его подавления даже большим объемом выпитой жидкости;
- аномальные ощущения в полости рта – жжение, раздражение, покалывание, горечь и др.

Физикальное обследование

При физикальном осмотре у пациентов на фоне дегидратации отмечается сухость губ, языка, слизистой рта. Систолическое АД нормальное или немного пониженное, диастолическое —повышено.

Лабораторная диагностика

Для несахарного диабета характерны увеличение осмоляльности крови, гипернатриемия, постоянно низкие осмоляльность (<300 мОсм/кг) или относительная плотность мочи (<1005 г/л). Для первичной полидипсии — снижение осмоляльности крови и гипонатриемия на фоне такой же низкой осмоляльности и относительной плотности мочи. Необходим полный клинический анализ мочи, а также определение концентрации калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина для исключения воспалительных заболеваний почек и наиболее частых причин возникновения нефрогенного несахарного диабета.

При отсутствии диагностических маркёров, рекомендуется проведение пробы с сухоядением для исключения первичной полидипсии.

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 AVP при снижении осмоляльности крови ниже пороговых величин и водному диурезу. Различия между НД центрального или нефрогенного генеза и ПП становятся очевидными только в условиях дегидратации, что является целью проведения пробы с сухоядением. Протокол пробы представлен в табл. №4. Проведение пробы при наличии гипернатриемии противопоказано. Длительность пробы с сухоядением зависит от причины и выраженности полидипсии. Пациенты с

НД могут быстро обезвоживаться в течение нескольких часов, тогда как достижение пациентами с ПП целевой осмоляльности мочи, позволяющей исключить наличие НД, может длиться 12–24 ч. При этом более половины пациентов с синдромом полидипсии-полиурии имеют ПП, а возможность оперативного определения уровней электролитов крови не всегда доступна в вечерне-ночные часы. Именно поэтому целесообразно предварительное ограничение приема жидкости для сокращения длительности пробы и переноса пика дегидратации на утренние и дневные часы. Для этого с пациентом обсуждается период, в течение которого он полностью ограничивает питье (как правило, он составляет 12 ч, что является общей рекомендацией подготовки к сдаче большинства анализов крови), чтобы утром на момент начала пробы он испытывал чувство сухости во рту и жажду без значимого нарушения общего самочувствия.

Таблица №4. Протокол пробы с сухоядением по G.L. Robertson (2001)

Фаза дегидратации	
1. взять кровь на осмоляльность и натрий	В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного через 1 или 2 ч повторять пункты 1–4
2. собрать мочу для определения объема и осмоляльности	
3. взвесить больного	
4. измерить АД и пульс	
На пробе больному не разрешается пить, желательно также ограничение пищи, по крайней мере, в течение первых 8 ч проведения пробы; при кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемые углеводы; предпочтительны вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы.	
Проба прекращается:	
1. при потере более 5% массы тела;	
2. невыносимой жажде;	

3. объективно тяжелом состоянии пациента;
4. повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы (ЦНД и ННД);
5. повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг (ПП).

После исключения первичной полидипсии и подтверждения диагноза НД для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного НД рекомендуется проведение теста 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 сухоядением, когда достигнут максимум возможности секреции/действия эндогенного AVP (табл. №5). Пациенту дается или 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания, или 60 мкг в виде подъязычных лиофилизированных таблеток МЕЛТ, или 10 мкг интраназально в виде спрея. Осмоляльность мочи измеряется до приема десмопрессина и через 2 и 4 ч после. 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 сухоядением.

Таблица №5. 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, 60 мкг 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 ч собрать мочу для определения объема и осмоляльности.

Интерпретация результатов функциональных проб

В норме или при ГП на фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 600 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 представлена в табл. №6. Нередко возникают трудности при дифференциальной диагностике между ГП и частичными формами ЦНД и ННД, так как многие пациенты с ГП 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 AVP при ЦНД и ННД соответственно. В таких случаях показано диагностическое назначение низких доз десмопрессина. Определение AVP плазмы крови на фоне пробы с сухоядением не рекомендуется, поскольку сопряжено с многочисленными трудностями, связанными с особенностями забора и хранения крови, применением

экстракции, дороговизны и стандартизации существующих методов его определения.

Таблица №6. Интерпретация результатов пробы с сухоядением и десмопрессинового теста

ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ МОЧИ (мОсм/кг)		ДИАГНОЗ
после дегидратации	после десмопрессина	
>600	>600	Норма ГП
<300	>600	ЦНД
<300	<300	ННД
300 – 600	<600	частичный ЦНД частичный ННД ГП

Инструментальная диагностика

При доказанном центральном генезе НД рекомендуется проведение МРТ головного мозга с контрастированием для исключения объемных образований, с определением интенсивности сигнала на доконтрастных T1-взвешенных изображениях от задней доли гипофиза и оценкой состояния воронки гипофиза. В норме у большинства здоровых людей в гипофизе четко различаются передняя и задняя доли. При этом задняя доля имеет гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ), что связывают с наличием в ней богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих AVP. Отношение интенсивности сигнала от нейрогипофиза по данным МРТ к интенсивности сигнала от моста мозга четко коррелирует с содержанием в нем AVP. После введения контраста сигнал от обеих долей гипофиза и его ножки равномерно усиливается. При ЦНД интенсивность характерного сигнала от нейрогипофиза, как правило, отсутствует в результате нарушения синтеза, транспорта или хранения нейросекреторных гранул. В некоторых случаях наследственного ЦНД сигнал от задней доли

сохраняется, что выявляется очень редко и составляет менее 5% общего числа пациентов с ЦНД.

Медикаментозное лечение

Лечение ЦНД рекомендуется проводить синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином. Основная цель лечения десмопрессином – подбор минимально эффективной дозы препарата для конкретной фармацевтической формы с целью купирования избыточной жажды и полиурии. Не следует считать целью 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.).

В связи с невозможностью прогнозирования дозы препарата в начале лечения десмопрессином рекомендуется индивидуальный подбор ее по одному из двух алгоритмов:

- «средняя доза» – десмопрессин назначается в средней дозе для таблеток подъязычных 60 мкг 3 раза в сутки, таблеток для приема внутрь 0,1 мг 3 раза в сутки, дозированного спрея по 10 мкг (1 доза) 2 раза в сутки с дальнейшей титрацией дозы по клиническим симптомам;
- «по потребности» – десмопрессин назначается в разовой дозе 60 мкг для таблеток подъязычных, 0,1 мг для таблеток обычных, 10 мкг для интраназального спрея; последующая доза принимается при окончании действия предшествующей (появлении полиурии и чувства жажды); через 2–3 дня рассчитывается суточная доза препарата и перераспределяется на удобное время приема.

**Таблица №7. Сравнительная характеристика форм выпуска
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 60 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	-	Заболевания, сопровожающиеся отеком слизистой носа
0,2 мг десмопрессина в таблетках = 120 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках = 10 мкг десмопрессина при интраназальном приеме			

Динамическое наблюдение пациентов с несахарным диабетом

Оценку компенсации ЦНД 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 к 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.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 432с: ил.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2021. – 1112 с.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых 2018 г. – URL: <https://www.endocrincentr.ru>

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии ПО,
Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения
специальности «Эндокринология» Гаманюк Полины Александровны по теме:
«Несахарный диабет».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная / отрицательная

Комментарии рецензента:

Тема раскрыта, использованы современные источники

Дата: 01.06.22

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

доц. Осетрова
Н.Б.
[Подпись]
[Подпись]