

Десмопрессин в диагностике и лечении центрального несахарного диабета

Пигарова Е.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Центральный несахарный диабет (ЦНД) является тяжелым метаболическим заболеванием, при котором из-за недостатка синтеза или секреции вазопрессина (АВП) происходит потеря воды, с выведением больших объемов разбавленной мочи. Причиной заболевания служит целый ряд заболеваний, нарушающих функциональную целостность гипоталамо-нейрогипофизарной системы [6].

У многих пациентов ЦНД вызван деструкцией или дегенерацией нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса [13]. Известно, что причинами этих поражений могут быть местные воспалительные и аутоиммунные заболевания, сосудистые заболевания, гистиоцитоз Лангерганса, саркоидоз, герминома, краниофарингиома, опухоли гипофиза, травмы гипофизарной области в результате операции или несчастного случая, метастазы и нарушения развития срединных отделов головного мозга [4, 9, 11]. В редких случаях причиной заболевания выступают генетические дефекты в гене *AVP* (изолированный ЦНД) или генах *WFS1* и *CISD2* (при ЦНД в рамках синдрома Вольфрама) [8, 12, 14].

Распространенность ЦНД составляет 1:25 000 [7], и менее 5% случаев заболевания связано с наследственными формами [5].

Клиническое обследование и особенности дебюта заболевания могут дать важные ключи к постановке окончательного диагноза. Основными симптомами ЦНД являются постоянная полиурия и полидипсия. Чаще у детей младшего возраста может иметь место сильное обезвоживание, сопровождающееся рвотами, запорами, повышением температуры тела, раздражительностью, нарушениями сна, никтурией/энурезом, задержкой роста и развития.

В плане первого этапа диагностики важна регистрация объемов или сбор суточной мочи для подтверждения полиурии. А также проведение целого ряда базовых исследований, включающих электролиты (натрий, калий, кальций, глюкоза) и осмоляльность плазмы, осмоляльность мочи, оценку функции почек. Очень важно проведение функциональных тестов (пробы с сухоедением и пробы с десмопрессином) в качестве обследования второго этапа [7].

Проба с сухоедением заключается в исследовании реакции организма на ограничение жидкости. У здорового человека должно наблюдаться концентрирование мочи при сохранении параметров крови в диапазоне нормальных. Развитие же дегидратации организма на фоне продолжающейся потери воды с мочой свидетельствует о наличии несахарного диабета. Диагностика ЦНД основана на демонстрации гиперос-

моляльности плазмы (>300 мОсм/кг), при одновременной гипосмляльности мочи (<300 мОсм/кг) [7, 13].

Проба с десмопрессином очень важна для определения центрального или нефрогенного генеза несахарного диабета. Предпочтительно сразу после пробы с сухоедением пациенту дается десмопрессин в таблетках в дозе 0,1 мг под язык до полного рассасывания или 10 мкг десмопрессина интраназально, после чего в анализах мочи через 2 и 4 часа оценивается прирост осмоляльности по сравнению с исходным уровнем. Прирост более 50% свидетельствует о наличии центрального варианта несахарного диабета [3].

Как только диагноз ЦНД установлен, в качестве третьего этапа обследования в обязательном порядке проводится визуализация гипоталамо-гипофизарной области с помощью МРТ. Патогномоничным для ЦНД является отсутствие гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза на сагиттальных T1-взвешенных изображениях без проведения контрастирования [5, 13]. МРТ выявляет опухоли и инфильтративные образования области гипофиза и гипоталамуса, но в ряде случаев на ранних этапах развития опухоли или инфильтративного процесса не выявляется каких-либо патологических изменений, кроме исчезновения сигнала от задней доли гипофиза, что обуславливает необходимость динамического проведения МРТ исследования в первые годы после дебюта ЦНД [7].

Препаратом выбора для лечения несахарного диабета является десмопрессин, синтетический аналог эндогенного гормона вазопрессина, обладающий в 2000–3000 раз меньшей вазопрессорной активностью [10]. Десмопрессин можно применять перорально, интраназально или парентерально. При интраназальном или пероральном приеме максимальная концентрация в плазме крови достигается через 40–60 минут, а клинический эффект наступает через 0,5–2 часа [1, 7]. Длительность действия колеблется от 6 до 24 часов и зависит от индивидуальной чувствительности к препарату и пути применения. Существует широкий разброс индивидуальных доз, необходимых для контроля диуреза. Ежедневные дозы для пероральных препаратов колеблются от 100 до 1600 мкг в два–три–четыре приема, для подъязычных таблеток составляют от 60 до 720 мкг, для интраназальных форм – порядка 10–40 мкг, а для парентеральных – 0,1–1 мкг [2, 5]. Начинать терапию следует с минимальной дозировки и увеличивать дозу по мере необходимости. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что использование десмопрессина во время беременности является безопасным и не имеет отношения к отрицательным последствиям для матери или плода/ребенка [10].

Литература

1. 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: 2–5.
2. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несхарный диабет. *Эндокринология: национальное руководство* под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 673–677.
3. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2006; 10: 42–47.
4. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Васильева Т.О., Манченко О.В., Владимиров В.П. Гиперпролактинемия у пациентки с распространенным раком молочной железы: клинический случай. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012; 2: 30–33.
5. Пигарова Е.А. Заболевания нейрогипофиза (Глава 12. Клиническая нейроэндокринология под ред. И.И. Дедова). М.: УП Принт, 2011. С. 239–256.
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний (учебное пособие под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко) М.: УП Принт, 2011. 28 с.
7. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение (методические рекомендации под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко). М.: ООО «Анита-Пресс», 2010. 36 с.
8. Barrett TG, Bundey SE, Macleod AF: Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458–1463.
9. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M: Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J PediatrEndocrinolMetab* 2005; 18: 631–645.
10. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T Jr, Maghnie M: Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *PediatrEndocrinol Rev* 2004; 2(suppl 1): 115–123.
11. Mikhaylova D., Dzeranova L., Pigarova E., Rozhinskaya L., Grigoriev A., Azizyan V., Ivashenko O. Predictors of Water and Electrolyte Disturbances in Patients Undergoing Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. 15th Congress of the European NeuroEndocrine Association, September 12–15, 2012, Hofburg, Vienna, Austria.
12. Pigarova E., Rozhinskaya L., Dzeranova L., Zenkova T., Tiulpakov A. Familial central diabetes insipidus with extremely high water intake. ICE/ECE 2012, Florence, Italy.
13. Robinson A, Verbalis J. Posterior pituitary; in Kronenberg H, et al (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 11. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008. P. 263–287.
14. Willcutts MD, Felner E, White PC: Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1303–1307.

Пигарова Е.А.

старший научный сотрудник, к.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва