

Диагностика и лечение центрального несахарного диабета

Пигарова Е.А.* , Дзеранова Л.К.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Несахарный диабет представляет собой тяжелое заболевание, резко нарушающее привычный образ жизни пациентов вследствие необходимости постоянного восполнения потерь теряемой с мочой жидкости, которое происходит на фоне дефицита синтеза, секреции или действия гипоталамического гормона вазопрессина. Основной трудностью представляется дифференциальная диагностика типов несахарного диабета у пациентов с синдромом полидипсии-полиурии, от чего напрямую зависит безопасность и эффективность дальнейшего лечения. В данной лекции представлены современные представления об этиологии, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении центральной формы несахарного диабета. Даются сравнительные характеристики различных препаратов десмопрессина для лечения центральной формы заболевания. Рассматриваются также особенности ведения пациентов при беременности и лактации, патологии центра жаждоощущения, после черепно-мозговых травм и нейрохирургических вмешательств.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, вазопрессин, десмопрессин, осмоляльность, проба с сухоедением, десмопрессин-новый тест, подъязычные таблетки, копедин, гипернатриемия, водная интоксикация.

Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus

Pigarova E.A.*, Dzeranova L.K.

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulyanova St., 11, Moscow, Russia 117036

Diabetes insipidus represents a serious disease that dramatically interferes with the everyday life of patients due to the need to constantly replenish of fluid lost in the urine, which comes amid shortage of synthesis, secretion or action of pituitary hormone vasopressin. The main difficulty is the differential diagnosis of types of diabetes insipidus in patients with the syndrome of polydipsia-polyuria as the correct differential diagnosis of these forms predetermine the safety and efficacy of further treatment. This lecture presents the current concepts of etiology, diagnosis and treatment of central diabetes insipidus (CDI). We give the comparative characteristics of various preparations of desmopressin for the treatment of the central form of the disease. We also consider the features of the management of selected patient populations with CDI: during pregnancy and lactation, pathology of the thirst sensation, after traumatic brain injury and neurosurgery.

Keywords: central diabetes insipidus, vasopressin, desmopressin, osmolality, dehydration test, desmopressin test, sublingual tablets, copeptin, hypernatremia, water intoxication.

*Автор для переписки/Correspondence author – kpigarova@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2014448-55

Центральный несахарный диабет (ЦНД; синонимы: нейрогенный несахарный диабет, гипоталамический несахарный диабет, гипоталамический 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.

Популяционная распространенность ЦНД в России составляет 0,004%, но отмечается тенденция к ее росту за счет повышения числа проводимых оперативных вмешательств на головном мозге, а также числа черепно-мозговых травм, при которых развитие ЦНД наблюдается до 30% случаев.

Считается, что ЦНД немного чаще страдают женщины, чем мужчины, в соотношении 2:1. Пик заболеваемости приходится на вторую–третью декады жизни.

Основными симптомами ЦНД являются:

- *жажда* (полидипсия; количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 литров);
- *обильное, учащенное мочеиспускание* (полиурия; соответствующая объему выпитой жидкости);
- *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 психомоторными возбуждениями);

Таблица 1

Причины ЦНД		
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
ПЕРВИЧНЫЙ	Наследственный	Аутосомно-доминантная мутация в гене <i>AVPR</i> Аутосомно-рецессивная мутация в гене <i>AVPR</i> Синдром Вольфрама (син. – синдром DIDMOAD) – мутация в гене <i>WFS1</i> или митохондриальном геноме
	Нарушения развития мозга	Септо-оптическая дисплазия, голопрозэнцефалия, микроцефалия
	Идиопатический	–
	Травматический	Черепно-мозговая травма, после операции (транскраниальной, трансфеноидальной)
ВТОРИЧНЫЙ	Опухолевый	Краниофарингиома, пинеалома, герминома, макроаденома гипофиза, метастазы в гипофиз других опухолей
	Воспалительный	Саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, лимфоцитарный инфундибулонейрогипофизит, аутоиммунный ЦНД, инфекции, менингит, энцефалит, синдром Гийена–Барре
	Сосудистый	Аневризма, инфаркт, синдром Шиена, серповидно-клеточная анемия

• **желудочно-кишечные проявления** (постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта, запорам).

При наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, вызвавшего ЦНД, могут также выявляться:

- **эндокринные нарушения** (недостаток/избыток гормонов передней доли гипофиза);
- **зрительные нарушения** (сужение полей зрения, атрофия зрительного нерва, диплопия и др.);
- **неврологическая симптоматика** (головные боли, птоз, косоглазие, анизокория и др.).

Заболевание возникает, как правило, остро. Основные причины описаны в таблице 1. Около половины случаев ЦНД связано с патологией гипоталамо-гипофизарной области, при этом дебют ЦНД может на несколько лет опережать выявление каких-либо изменений этой области, что требует регулярного динамического МРТ контроля у пациентов без выявленной этиологии заболевания. ЦНД, возникший после оперативного вмешательства на головном мозге или черепно-мозговой травмы, в 50–75% имеет транзиторное течение. При других этиологических причинах ремиссии заболевания не наблюдается.

В клинической практике, как правило, приходится проводить дифференциальную диагностику между: ЦНД, нефрогенным несахарным диабетом и первичной полидипсией. Разделение этих состояний 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 (рис. 3).

- **На первом этапе** необходимо подтвердить, что пациент выделяет избыточное количество разведенной мочи, т.е. более 2 л/м² в сутки или более 40 мл на кг веса 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 могут быть использованы проба по Зимницкому с определением относительной плотности или осмоляльности мочи, а также сбор суточной мочи или ведения дневника времени и объема мочеиспускания. 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).

Осмоляльность. Измерение осмоляльности крови и мочи при проведении дифференциальной диагностики ЦНД имеет первостепенное значение, так как именно этот показатель влияет на секрецию вазопрессина через осморорецепторы гипоталамуса и является косвенным показателем действия гормона на V₂-рецепторы почек. 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 несахарного диабета и имеет некоторые ограничения, такие, как невозможность измерения этого показателя в крови, выраженная зависимость результата от присутствия клеточных и неклеточных элементов (клеток крови, эпителия, бактерий и др.). Осмоляльность может измеряться специальным прибором, осмометром, по снижению точки замерзания жидкости или рассчитываться по формуле из показателей биохимического анализа крови или мочи, которая имеет следующий вид: **Осмолярность = 2 × [Na (ммоль/л) + К (ммоль/л)] + глюкоза (ммоль/л) + мочевины (ммоль/л) + 0,03 × общий белок (г/л).**

Проба с сухоедением. 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 нефрогенном несахарном диабете. При этом функциональные резервы организма также в большинстве случаев не допускают развития водной интоксикации (гипонатриемии и гипоосмоляльности) при избыточном потреблении жидкости у пациентов

с первичной полидипсией, что происходит благодаря резкому снижению секреции вазопрессина при снижении осмоляльности крови ниже пороговых величин и, таким образом, выделению излишков жидкости. Различия между несахарным диабетом центрального или нефрогенного генеза и первичной полидипсией становятся очевидными только в условиях дегидратации, что является целью проведения пробы с сухоедением. Проведение пробы при наличии гипернатриемии противопоказано и не имеет клинического смысла, так как уже позволяет подтвердить обезвоживание, характерное для несахарного диабета.

Проба начинается утром натощак: берутся исходные анализы крови на осмоляльность и натрий, мочи на осмоляльность, пациент взвешивается. 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 легкоусвояемые углеводы, допустимы вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы.

На пробе каждые 1–2 часа собирается накопленная моча с определением ее объема и осмоляльности; анализ крови на осмоляльность и натрий берется через 2–3 часа или только на фоне максимальной дегидратации; оцениваются симптомы дегидратации (например, наличие сухости языка). После каждого мочеиспускания пациент взвешивается, при этом объем выделенной мочи должен соответствовать потере массы тела, при несоответствии, после исключения ошибок взвешивания/измерения объема, можно заподозрить аггравационное поведение пациента – разбавление мочи водой и/или пероральный прием жидкости.

Проба прекращается при достижении одного из нижеисследующих критериев: потере массы тела на 5% и более, невыносимой жажде, объективно тяжелом состоянии пациента, развитии обезвоживания (гиперосмоляльность крови или гипернатриемия), повышении осмоляльности мочи до более 650 мОсм/кг.

Если наблюдается повышение осмоляльности мочи более 650 мОсм/кг, то такой результат подтверждает нормальную секрецию вазопрессина и, таким образом, наличие первичной полидипсии и исключает любой генез несахарного диабета.

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 вазопрессина.

Больного просят полностью опорожнить мочевой пузырь, после чего ему вводится десмопрессин 10 мкг интраназально, или 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания, или 120 мкг десмопрессина в виде таблеток подъязычных. Пациенту разрешается есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать объема выделенной мочи во время фазы дегидратации). Через

2 и 4 часа собирается моча для определения объема и осмоляльности.

Интерпретация результатов функциональных проб.

В норме или при первичной полидипсии на фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 650 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 нефрогенном несахарном диабете 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%).

Нередко возникают трудности при дифференциальной диагностике между первичной полидипсией и частичными формами центрального и нефрогенного несахарного диабета, так как многие пациенты с первичной полидипсией 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 вазопрессину, при ЦНД и нефрогенном несахарном диабете соответственно. В таких случаях показано диагностическое назначение низких доз десмопрессина.

Диагностическое лечение десмопрессином. Десмопрессин назначается в низких дозах 0,1 мг 2–3 раза в сутки перорально или 60 мкг 2–3 раза в сутки под язык в течение 5–7 дней. Осмоляльность и натрий крови, осмоляльность мочи, суточный диурез и самочувствие регистрируются до и на фоне проведения пробного лечения. При этом у пациентов с ЦНД наблюдается исчезновение симптомов, у пациентов с нефрогенной формой состояние в целом не меняется, а у пациентов с первичной полидипсией может развиться гипонатриемия.

Определение вазопрессина в крови на фоне пробы с сухоедением не может быть рекомендовано, поскольку сопряжено с многочисленными трудностями, связанными с особенностями забора и хранения крови, применением экстракции, дороговизной и отсутствием стандартизации существующих методов его определения. Но в настоящее время появился тест определения копептина (части молекулы препро-вазопрессина), который секретируется в нейрогипофизе вместе с вазопрессином, но характеризуется значительно большей стабильностью. Не все методы определения копептина надежные, единственным, оправдавшим доверие, является BRAHMS CT-proAVP для автоматического анализатора Kryptor. Для диагностики несахарного диабета определение копептина проводится в обязательном по-

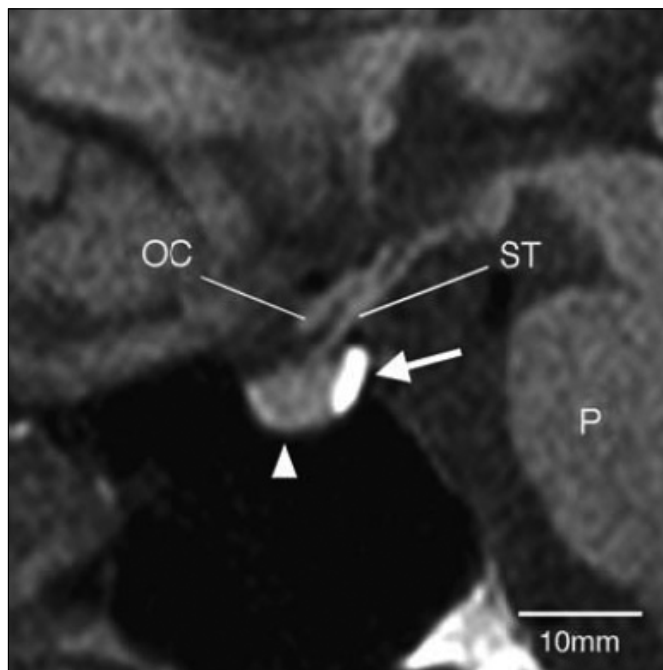


Рис. 1. Вид гипоталамо-гипофизарной области в норме.

OC – перекрест зрительных нервов; ST – ножка гипофиза; P – мост головного мозга; толстой стрелкой указан гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза; тонкой стрелки указывает на аденогипофиз.

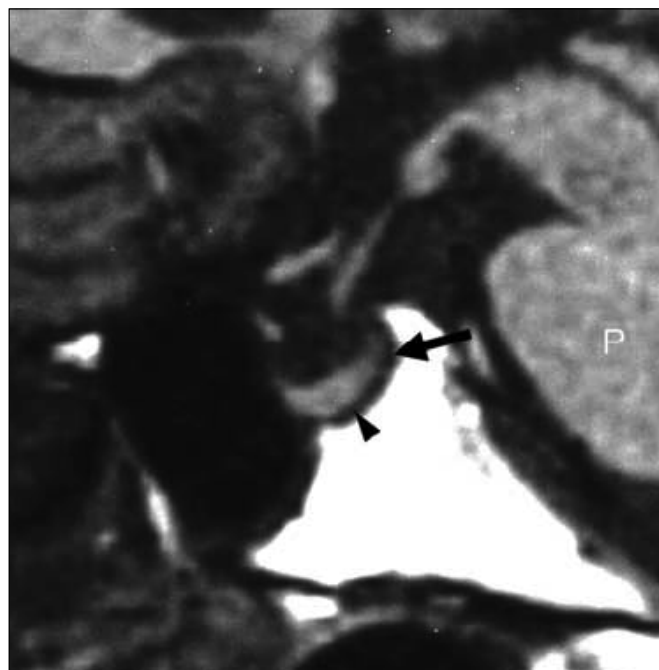


Рис. 2. Вид гипоталамо-гипофизарной области при ЦНД.

P – мост головного мозга; толстой стрелкой указан нейрогипофиз без характерного гиперинтенсивного сигнала; тонкой стрелки указывает на аденогипофиз.

рядке на фоне 8-часового ограничения жидкости: значения менее 2,6 пмоль/л характерны для ЦНД, более 20 пмоль/л – для нефрогенного ННД, значения $\geq 2,6$ и до 20 пмоль/л требуют дополнительного 8-часового обезвоживания с расчетом индекса копеппина по предлагаемой формуле $[(\Delta \text{копеппин } 8-16 \text{ часов})/(\text{уровень Na в крови на 16 часов обезвоживания})] \times 1000$. Если индекс копеппина остается менее 20, то ставится диагноз ЦНД, если же повышается до 20 и более, то первичной полидипсии.

Магнитно-резонансная томография в диагностике ЦНД. 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 АВП (рис. 1). Отношение интенсивности нейрогипофиза, по данным МРТ, к интенсивности моста мозга четко коррелирует с содержанием в нем АВП. 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 (рис. 2). 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 у до 50% таких пациентов. МРТ-исследование может выявить опухолевые или воспалительные образования, а также аномалии развития этой области. При отсутствии патологических изменений по данным МРТ рекомендуется проведение этого исследования в динамике, так как нередки случаи, когда ЦНД появляется за несколько лет до обнаружения опухоли.

Лечение ЦНД. При ЦНД назначается терапия синтетическим аналогом вазопрессина, десмопрессином (1-дезамино-8-D аргинин-вазопрессин), обладающим селективностью воздействия на V2-рецепторы, отвечающие за концентрацию мочи в почках, который по сравнению с эндогенным вазопрессином обладает более выраженным и продолжительным антидиуретическим действием и практически лишен сосудосуживающего влияния.

Основной целью лечения десмопрессином является подбор минимально эффективной дозы препарата для купирования избыточной жажды и полиурии. 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 достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.).

Потребность в десмопрессине зачастую не коррелирует с объемом выпиваемой/выделяемой жидкости без лечения, индексом массы тела или полом пациента, но может умеренно повышаться в первые годы после дебюта заболевания как проявление продолжающегося снижения функции нейрогипофиза. Вариабельность

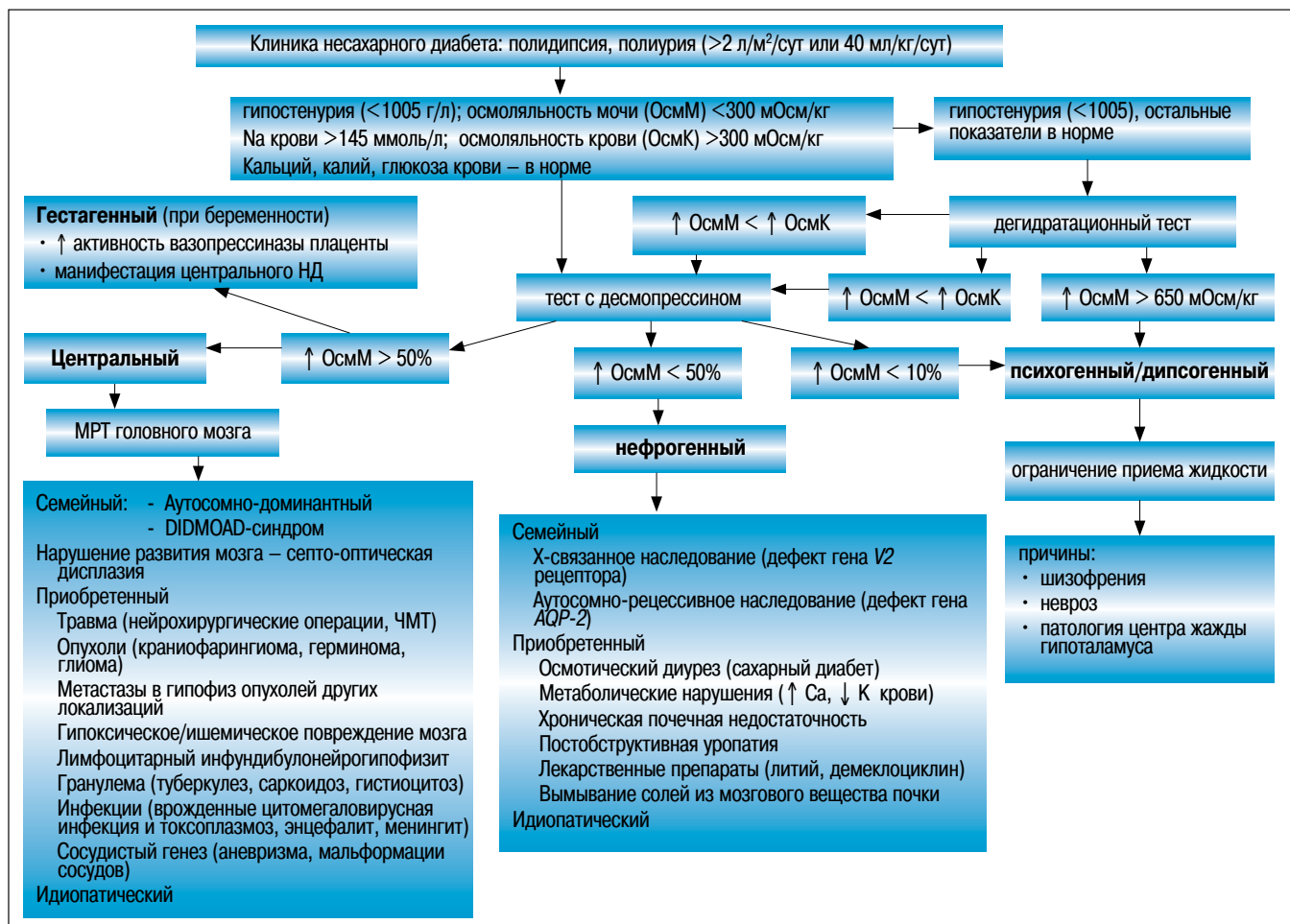


Рис. 3. Схема дифференциальной диагностики несахарного диабета (ОсмМ – осмоляльность мочи, ОсмК – осмоляльность крови).

суточной потребности в десмопрессине у пациентов также обусловлена индивидуальной чувствительностью к препарату и в меньшей степени особенностями кишечного или назального всасывания.

Десмопрессин доступен в виде различных фармакологических форм, основные различия между которыми представлены в таблице 2.

Начальные дозы десмопрессина для лечения ЦНД:

- *обычные таблетки десмопрессина (Минирин, Натива):* 0,1 мг 2–3 раза в сутки внутрь за 30–40 минут до еды (или через 2 часа после еды);
- *подъязычные таблетки (Минирин таблетки подъязычные):* по 60 мкг 2–3 раза в сутки под язык;
- *интраназальный спрей (Пресайнекс, Вазомирин):* по 10 мкг (1 доза) 2 раза в сутки;
- *интраназальные капли:* по 5 мкг (1 капля) 2–3 раза в сутки.

При приеме внутрь десмопрессин характеризуется низкой биодоступностью, а прием с пищей снижает биодоступность еще на 40%, поэтому он обязательно должен приниматься натощак с выдерживанием интервала до приема пищи 30–40 минут.

При простудных или аллергических заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой носа, эффективность интраназального применения десмопрессина резко снижается и может требоваться переход на таблетированные формы.

Подъязычная форма десмопрессина сочетает в себе лучшие качества появившихся ранее на рынке обыч-

ной таблетированной и интраназальной форм выпуска десмопрессина, а именно:

- быстрое наступление клинического эффекта после приема препарата;
- отсутствие необходимости соблюдения приема натощак;
- биодоступность подъязычных форм на 60% выше обычных таблеток препарата;
- эффективна у пациентов при ОРВИ, хронических и аллергических поражениях слизистой носа;
- наличие различных дозировок препарата и возможность деления таблетки на части (легко делится с помощью ножниц) позволяют подобрать терапию практически всем пациентам с ЦНД, быстро скорректировать дозу при временном повышении/снижении потребности в препарате, что, в свою очередь, проявляется в снижении вероятности развития побочных эффектов, связанных с водной интоксикацией.

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, но могут у некоторых пациентов с низкой чувствительностью к десмопрессину быть и выше. Средняя длительность антидиуретического эффекта после приема дозы препарата составляет 8–12 часов, но может у некоторых пациентов продолжаться до 24 часов при интраназальном применении.

Таблица 2

Препараты десмопрессина для лечения ЦНД

Форма выпуска	капли назальные	таблетки	таблетки подъязычные	спрей назальный дозированный
Дозировка	0,1 мг в 1 мл объем 5 мл	0,1 и 0,2 мг 30 таб.	60, 120 и 240 мкг 30 таб.	10 мкг/доза 60 доз в флаконе
Начало действия	30–60 мин	1–2 часа	15–45 мин	15–30 мин
Длительность действия	8–12 часов	8–12 часов	8–12 часов	8–24 часа
Ограничения в применении	раздражение, отек или атрофия слизистой носовых путей	низкая биодоступность при приеме с пищей, патологии ЖКТ	–	заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой носа

В случае необходимости смены одной формы десмопрессина на другую можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы: **клиническая эффективность 0,2 мг десмопрессина в таблетках = 120 мкг десмопрессина в виде подъязычных таблеток = 10 мкг десмопрессина при интраназальном приеме.**

Обучение пациентов. При лечении десмопрессином необходимо инструктировать пациентов пить ТОЛЬКО при жажде и избегать приема избыточных объемов жидкости (не пить более 300 мл напитков за один прием). При возникновении симптомов водной интоксикации (отечности, стойкого повышения АД, головной боли, сонливости, гипонатриемии и т.д.) рекомендовать пропустить очередную дозу препарата до начала отхождения светлой мочи и появления умеренной жажды.

Лечение ЦНД при беременности и лактации. Лечение проводится десмопрессином в дозах, подобранных до беременности. Увеличение дозы препарата может наблюдаться у некоторого числа пациенток, но истинное повышение потребности в препарате необходимо четко дифференцировать с частым мочеиспусканием, характерным для I и III триместров беременности, при котором жажда, как правило, не повышается. Не отмечено повышения риска каких-либо нежелательных явлений на течение беременности, формирование и рост плода у женщин, принимавших десмопрессин для лечения ЦНД во время беременности по сравнению с практически здоровыми беременными. Лактация при лечении десмопрессином также не противопоказана, поскольку десмопрессин даже в очень высоких дозах (300 мкг интраназально) не поступает в грудное молоко в достаточных количествах для влияния на диурез у ребенка.

При гестагенном несахарном диабете (1 случай на 30 000–600 000 беременностей; этиология — повышение активности вазопрессиназы плаценты и повышенное разрушение вазопрессина; дебютирует во II–III триместрах; часто сочетается с многоплодной беременностью, жировым гепатозом, эклампсией; после родов самостоятельно проходит в течение 1–2 недель) также эффективно лечение препаратами десмопрессина, поскольку он устойчив к ферментативному разрушению.

Лечение ЦНД при нарушениях центра жажды. Адекватная чувствительность центра жажды — это залог

успеха лечения ЦНД, а ее нарушения могут резко осложнить течение заболевания. Чаще всего, у 6% пациентов с ЦНД встречается гипердипсия (наличие жажды при осмоляльности крови ниже 280 мОсм/кг или натрия крови ниже 135 ммоль/л). Такие пациенты предрасположены к развитию водной интоксикации при лечении десмопрессином, и им рекомендуется периодически пропускать приемы десмопрессина для выделения задержанного избытка жидкости или фиксированный прием жидкости и препарата. Полное отсутствие жажды, или адипсия, определяется как отсутствие жажды у пациента при осмоляльности крови более 300 мОсм/кг или натрия крови более 145 ммоль/л, что встречается у 3% пациентов с ЦНД. Нередко наблюдается при подтверждении сосудистой этиологии ЦНД (например, при клипировании аневризмы средней мозговой артерии). Пациенты, относящиеся к данной группе, предрасположены к развитию как гипо-, так и гипернатриемии. Подбор дозировки десмопрессина должен осуществляться в условиях стационара, под контролем осмоляльности/натрия крови и анализа мочи по Зимницкому. Дальнейшее ведение таких пациентов осуществляется с фиксированным ежедневным объемом потребления жидкости или с приемом жидкости по объему выделенной мочи за предыдущий день + 200–300 мл. Всем пациентам с нарушением ощущения жажды требуется особый динамический контроль состояния с ежемесячным, а в некоторых случаях и чаще, определением осмоляльности и натрия крови. Можно рекомендовать ношение с собой информационных карточек.

Лечение ЦНД после нейрохирургических вмешательств и черепно-мозговых травм. Особого внимания заслуживает лечение ЦНД после нейрохирургических вмешательств или черепно-мозговых травм, поскольку до 75% случаев заболевание имеет транзиторное, до 30% постоянное, а в 3–5% — трехфазное течение:

I фаза (5–7 дней) — несахарного диабета (нарушение высвобождения вазопрессина в кровь из-за отека области операции или повреждения вазопрессин-содержащих аксонов);

II фаза (7–10 дней) — антидиуреза (избыточное попадание в кровь вазопрессина из поврежденных аксонов или интерстиция при исчезновении отека области операции);

III фаза — постоянного несахарного диабета.

После операции на головном мозге или черепно-мозговой травмы лечение десмопрессином назначается при наличии симптомов несахарного диабета (полидипсии, полиурии, гипернатриемии, гиперосмоляльности крови) в минимальных дозах в режиме «по потребности». При трансназальных оперативных вмешательствах предпочтение отдается таблетированным формам. Десмопрессин в таблетках обычных назначается по 0,01 мг (60 мкг для подъязычной формы таблеток) 2–3 раза в сутки или 10 мкг 1–2 раза в сутки для интраназальных форм. Каждые 1–3 дня оценивается необходимость приема препарата: пропускается очередная доза, контролируется возобновление симптомов жажды и полиурии. Через 3–4 недели назначается постоянная терапия в подобранной дозе. Такой подход позволяет избежать возможных осложнений лечения, связанных с транзитным или трехфазным течением ЦНД, проявляющихся водной интоксикацией. Учитывая высокую вероятность ремиссии послеоперационного ЦНД, которая обычно приходится на 3–6-й месяцы после операции/травмы, при выписке пациента из стационара целесообразно инструктировать его о симптомах водной интоксикации и мерах по ее предотвращению и лечению (снижение дозы/отмена десмопрессина, в тяжелых случаях — применение фуросемида).

Динамическое наблюдение пациентов с ЦНД. У большинства пациентов с ЦНД не требуется проведение какого-либо контроля состояния водно-электролитного обмена за исключением ежегодного клинического анализа мочи для исключения мочевого инфекции или другой патологии почек, которая может оказывать влияние на компенсацию основного заболевания.

У пациентов с нарушениями функционирования центра жажды обязательны контроль диуреза, осмоляльности и натрия крови 1 раз в 1–3 месяца и, при необходимости, чаще.

Ввиду того, что дебют ЦНД может на несколько лет предшествовать выявлению объемных образований гипоталамо-гипофизарной области, у пациентов с идиопатической формой заболевания необходим регулярный контроль за состоянием гипоталамо-гипофизарной области с помощью МРТ. Осуществление его возможно исходно (при диагностике ЦНД), далее с увеличивающимися интервалами через 6, 12 месяцев, 3 и 5 лет после постановки диагноза или при появлении дополнительных симптомов, свидетельствующих о наличии объемного образования в области гипофиза (дефицит гормонов передней доли гипофиза, неврологические и зрительные нарушения).

Литература

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Минирин в лечении несахарного диабета. // Русский медицинский журнал, «Эндокринология». — 2005. — №28 (252). — С. 1961–1965. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Minirin v lechenii nesakharnogo diabeta. Russkiy meditsinskiy zhurnal, «Endokrinologiya» 2005;28(252):1961–1965.]
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. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Nesakharnyy diabet. In: Endocrinology: National guidelines. Ed. by Dedov I, Mel'nicenko G. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 673–677.]
3. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения. // Лечащий врач. — 2006. — №10. — С.42–47. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Tsentral'nyy nesakharnyy diabet: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. Lechashchiy vrach 2006;(10):42–47.]
4. Пигарова Е.А. Десмопрессин в диагностике и лечении центрального несахарного диабета. // Ожирение и Метаболизм. — 2013. — № 1. — С. 50–51. [Pigarova EA. Desmopressin in the diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. Obes. metabol 2013; (1):50–51.] doi: 10.14341/2071-8713-5073.
5. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика. // Дисс. канд-та мед. наук. — М, 2009. [Pigarova EA. Tsentral'nyy nesakharnyy diabet: Patogeneticheskie i prognosticheskie aspekty, differentsial'naya diagnostika. [Dissertation] Moscow: 2009.]
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай центрального несахарного диабета, осложненного патологией центра жажды. // Ожирение и метаболизм. — 2008. — № 3. — С. 42–45. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya L Ya. Klinicheskiy sluchay tsentral'nogo nesakharnogo diabeta, oslozhnennogo patologiyey tsentra zhazhdy. Obes. metabol 2008; (3):42–45.] doi: 10.14341/2071-8713-5337.
7. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай нарушения водно-электролитного обмена как первого симптома распространенного метастатического процесса: особенности диагностики и лечения препаратом синтетического аналога вазопрессина (Пресайнекс). // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 3. — С. 67–70. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya, L Ya. Klinicheskiy sluchay narusheniya vodno-elektrolitnogo obmena kak pervogo simptoma rasprostranennogo metastaticheskogo protsessa: osobennosti diagnostiki i lecheniypreparatom sinteticheskogo analogavazopressina (Presayneks. Obes. metabol 2011; (3):67–70.] doi: 10.14341/2071-8713-4840.
8. 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. — №46. — С. 60–65. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Klinicheskiy sluchay primeneniya presayneksa u patsienta s tsentral'nyim nesakharnym diabetom vsledstvie gistitsitoza Langergansa. Effektivnaya farmakoterapiya 2011;46:60–65.]
9. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения препарата пресайнекс у пациентки с центральным несахарным диабетом. // Русский медицинский журнал. 2011. — Т. 19. — № 27. — С. 1714–1716. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Klinicheskiy sluchay primeneniya preparata presayneks u patsientki s tsentral'nyim nesakharnym diabetom. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2011;19(27):1714–1716.]
10. Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Дедов И.И. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. // Лечение и профилактика. — 2014. — Т. 2. — № 10. — С. 68–75. [Pigarova EA, Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY, Grigor'ev AY, Dedov I. Tsentral'nyy nesakharnyy diabet v iskhode transsfenoidal'nogo lecheniya opukholey gipotalamo-gipofizarnoy oblasti. Lechenie i profilaktika 2014;2(10):68–75.]
11. Adams JR, Blevins LS, Allen GS, Verity DK, Devin JK. 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.
12. Ball SG, Baylis PH. Vasopressin, diabetes, and syndrome of inappropriate antidiuresis. In: Endocrinology, 5th ed. Ed. by DeGroot LJ and Jameson JL. Philadelphia: Saunders: 2006:1324–67.
13. Goodfriend TL, Friedman AL, Shenker Y. Chapter 133: Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. In: Endocrinology, 5th Edition. Ed. by DeGroot LJ and Jameson JL. Philadelphia: Saunders: 2006:1324–67.
14. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3(6):489–494. PubMed PMID: 17515893. doi: 10.1038/ncpendmet0513.
15. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake.. News Physiol Sci 2004;19:1–6. PMID: 14739394.
16. Robinson AG, Verbalis J G Posterior pituitary Ch. 9 in William's textbook of endocrinology, 11th ed. Saunders;2008(2):263–73.

Пигарова Екатерина Александровна	к.м.н, старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Лариса Константиновна	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ученый секретарь ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
