

Научный руководитель:

Магомедова Зарема Саидовна

Кандидат медицинских наук, доцент
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Рамазанов Арсен Абдулаевич, Студент,
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Аннотация: Несахарный диабет представляет собой гетерогенную группу патологических состояний, объединенных нарушением реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона, обусловленным дефицитом вазопрессина или резистентностью к нему. Клинически данная группа заболеваний проявляется патологическим увеличением объема выделяемой мочи (полиурией), а также чрезмерно повышенной жаждой (компенсаторной полидипсией).

Ключевые слова: Несахарный диабет, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Физиологическая регуляция вазопрессина.

Вазопрессин, также известный как антидиуретический гормон (АДГ), является пептидным гормоном, синтезируемым нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса. Ключевая функция АДГ заключается в регуляции водного баланса посредством стимуляции реабсорбции воды в собирательных трубочках почек. Период полувыведения вазопрессина из циркуляции составляет от 10 до 30 минут, при этом его инактивация происходит преимущественно в печени и почках под действием фермента вазопрессиназы. После синтеза в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса вазопрессин транспортируется аксонально в заднюю долю гипофиза. Увеличение осмоляльности плазмы крови стимулирует осморецепторы гипоталамуса, что приводит к секреции вазопрессина в системный кровоток. Взаимодействие вазопрессина с V2-рецепторами, локализованными на эпителиальных клетках собирательных трубочек почек, инициирует транслокацию аквапорина-2 (AQP-2) в апикальную мембрану, обеспечивая реабсорбцию воды из первичной мочи. Повышение объема циркулирующей крови (ОЦК) в результате реабсорбции приводит к снижению концентрации осмотически активных веществ, таких как натрий, и, следовательно, уменьшению осмоляльности плазмы. Параллельно, активация осморецепторов переднего гипоталамуса вызывает ощущение жажды, стимулируя потребление жидкости, что также способствует увеличению ОЦК и снижению осмотической концентрации. Таким образом, вазопрессин и чувство жажды являются ключевыми механизмами регуляции осмоляльности крови и поддержания водного гомеостаза. Вазопрессин, помимо осморегуляции, подвергается контролю со стороны барорецепторов, расположенных в сердечно-сосудистой системе, в частности, в дуге аорты и бифуркации сонных артерий. Существуют различные типы рецепторов вазопрессина: V1a, обнаруженные в сосудистых стенках, активация которых вызывает вазоконстрикцию; V1b, присутствующие в периферических тканях и мозге, стимуляция которых связана с синтезом адренокортикотропного гормона в аденогипофизе. Рецепторы V2, в свою очередь, участвуют в регуляции продукции факторов свертывания крови. Тем не менее, барорецепторная регуляция синтеза и секреции вазопрессина, а также его функции, не связанные с осморегуляцией, не играют существенной роли в патогенезе несахарного диабета [1].



Патогенез несахарного диабета.

В патофизиологической основе несахарного диабета (НД) лежит нарушение процессов, связанных с вазопрессином (антидиуретическим гормоном, АДГ), включая его синтез, секрецию, метаболизм или рецепторное взаимодействие. Данные нарушения приводят к уменьшению реабсорбции воды в дистальных канальцах почек. Снижение реабсорбции жидкости влечет за собой развитие полиурии – патологического увеличения объема выделяемой мочи. Как следствие, происходит гемоконцентрация, характеризующаяся увеличением концентрации осмотически активных веществ в плазме крови и повышением осмолярности плазмы. Высокая осмолярность крови, в свою очередь, стимулирует центр жажды, приводя к компенсаторной полидипсии – чрезмерному потреблению жидкости [1].

Классификация несахарного диабета.

Различают врожденную и приобретенную формы несахарного диабета (НД) в зависимости от этиологического фактора. При этом, указание на врожденный характер заболевания обычно включается в формулировку диагноза. Согласно классификации Российской Ассоциации Эндокринологов, выделяют три основных патогенетических типа НД: центральный (обусловлен нарушением синтеза, транспорта или секреции вазопрессина), нефрогенный (характеризуется резистентностью почечной ткани к вазопрессину) и гестационный (связан с беременностью и повышенным разрушением вазопрессина плацентарным ферментом цистеинаминопептидазой). Кроме того, в клинической практике выделяют функциональный НД, который может наблюдаться у детей первого года жизни из-за незрелости почечной функции, затрудняющей концентрирование мочи. Также причиной может служить повышенная активность фосфодиэстеразы 5-го типа, приводящая к ускоренной деактивации рецепторов вазопрессина 2-го типа. Состояние первичной полидипсии, характеризующееся гипотонической полиурией, традиционно ассоциировалось с несахарным диабетом. Тем не менее, в большинстве случаев при первичной полидипсии функция реабсорбции воды в почках сохранена, а полиурия с низкой концентрацией осмотически активных веществ является следствием чрезмерного потребления жидкости. В связи с этим, Российская Ассоциация Эндокринологов приняла решение исключить первичную полидипсию из классификации несахарного диабета [2].

Этиология центрального несахарного диабета (ЦНД)

Центральный несахарный диабет (нейрогенный) является следствием множества патологических состояний, включая травматические повреждения головного мозга, неопластические процессы, инфильтративные заболевания и иммуноопосредованные поражения гипофиза. Генетические нарушения также могут быть причиной ЦНД. По данным клинических исследований, ЦНД развивается у 50-60% пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на гипофизе, и приблизительно у 20% пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, черепно-мозговой травмой или после остановки кровообращения. Определенные типы опухолей, такие как краниофарингиома и герминома, часто приводят к первичному поражению супраселлярной области гипоталамуса, что обуславливает высокую частоту сочетания с ЦНД. Гемобластозы и гранулематозные заболевания, включая саркоидоз и гистиоцитоз, также могут вызывать ЦНД при поражении гипоталамо-гипофизарной системы [3].

Иммунопатологическая этиология центрального НД

Центральный несахарный диабет (НД) может возникать вследствие иммунопатологических процессов. Аутоиммунный гипофизит является потенциальной причиной развития центрального НД, часто связанного с IgG4-ассоциированными заболеваниями (такими как гипофизит, склерозирующий холангит). Кроме того, центральный НД может быть осложнением иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, что нередко сопровождается поражением других эндокринных желез. В отдельных случаях, применение



глюкокортикоидов или других иммуносупрессивных средств демонстрирует терапевтическую эффективность. В последнее время выделяют аутоиммунный центральный НД, характеризующийся наличием антител к вазопрессин-секретирующим клеткам гипоталамуса. Однако, в связи с низкой специфичностью тестов на антитела и отсутствием стандартизированных методов (аналогично аутоиммунному гипофизиту), их использование в диагностике ограничено [4].

Наследственная этиология центрального НД

Генетическая этиология центрального несахарного диабета (ЦНД) преимущественно обусловлена мутациями в гене AVP, который кодирует вазопрессин. Идентифицировано более 75 мутаций, детерминирующих как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный типы наследования ЦНД. Редкие случаи демонстрируют Х-сцепленное наследование. Синдром Вольфрама, аутосомно-рецессивное заболевание, является второй по распространенности генетической причиной ЦНД. Данный синдром характеризуется сочетанием сахарного диабета, оптической атрофии, ЦНД и глухоты. Врожденные аномалии развития среднего и промежуточного мозга, включая септооптическую дисплазию, микроцефалию, голопрозэнцефалию, а также нарушения формирования гипофиза и гипоталамуса, могут приводить к врожденному ЦНД. Важно отметить, что данные дефекты не всегда сопровождаются видимыми черепно-лицевыми аномалиями [4].

Этиология нефрогенного несахарного диабета (ННД)

Нефрогенный несахарный диабет возникает вследствие дисфункции V2-рецепторов вазопрессина и аквапоринов-2 (AQP2). У взрослых пациентов дебют ННД зачастую связан с медикаментозной терапией. К числу препаратов, индуцирующих ННД, относятся литий, демеклоциклин и ряд антибактериальных и противоопухолевых средств, включая офлоксацин, рифампицин, нетилмицин, амфотерицин В, циклофосфамид, ифосфамид и метотрексат. Другие препараты, ассоциированные с ННД: стрептозоцин, цидофовир, фоскарнет, индинавир, тенофовир, колхицин, лобензарит, месалазин, метоксифлуран, орлистат, пимозид и этанол. Кроме того, факторами риска развития ННД являются применение рентгеноконтрастных веществ, гипергаммаглобулинемия, гиперкальциемия, тиреотоксикоз, гипокалиемия и полидипсия. На клеточном уровне приобретенный ННД обусловлен нарушением синтеза и транспорта AQP2. В редких случаях обструктивная уропатия и структурные заболевания почек могут вызывать ННД из-за повреждения эпителиальных клеток собирательных трубок [5].

Наследственная этиология нефрогенного НД

Генетическая этиология нефрогенного несахарного диабета (ННД) обусловлена мутациями в генах, кодирующих ключевые белки водного гомеостаза. Наиболее часто (около 90% случаев) наследственный ННД связан с мутациями в гене AVPR2, кодирующем рецептор вазопрессина V2. Заболевание характеризуется Х-сцепленным типом наследования, что объясняет преобладание мужчин среди пациентов. Женщины, являющиеся носителями мутации в гене AVPR2, обычно не проявляют клинических признаков заболевания, однако, в редких случаях, у гетерозиготных женщин наблюдаются выраженные нарушения реабсорбции воды, сопоставимые с таковыми у мужчин, что связывают с инактивацией нормальной Х-хромосомы. Оставшиеся 10% случаев наследственного ННД обусловлены мутациями в гене AQP2, кодирующем аквапорин 2. Данные мутации обычно наследуются по аутосомно-рецессивному типу, хотя описаны и аутосомно-доминантные варианты, приводящие к развитию заболевания [5].

Этиология гестационного несахарного диабета (НД)

Этиология гестационного несахарного диабета (ГНД) обусловлена ускоренным метаболизмом вазопрессина ферментом цистеинаминопептидазой, продуцируемой плацентой. Данный фермент, известный также как окситоциназа, катализирует деградацию окситоцина. Ввиду структурного сходства вазопрессина и окситоцина, окситоциназа



проявляет активность и в отношении первого. Механизмы, лежащие в основе повышенной активности цистеинаминопептидазы, на данный момент не установлены. Гестационный несахарный диабет ассоциирован с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, острый жировой гепатоз беременных и нарушения гемостаза (коагулопатии). Характерной особенностью ГНД является его обратимость после родоразрешения [6].

Эпидемиология несахарного диабета.

Распространенность центрального несахарного диабета (НД) характеризуется частотой встречаемости, составляющей в среднем 1 случай на 25 000 населения, при этом показатель распространенности колеблется в пределах от 0,004% до 0,01% в различных популяциях. Наибольшая заболеваемость регистрируется в возрастной группе 20-30 лет. Данные литературы указывают на отсутствие выраженной гендерной предрасположенности к развитию данного заболевания, однако, согласно исследованиям, проведенным в московской популяции, наблюдается преобладание женщин с соотношением 2,2:1,0. В Российской Федерации функционирует регистр центрального НД, включающий по состоянию на 2022 год более 2800 пациентов. Распространенность наследственного нефрогенного НД, обусловленного мутациями в гене AVPR2, варьирует в пределах 4,4-58,0 случаев на 1 миллион новорожденных мужского пола [6].

Классификация несахарного диабета по тяжести и степени компенсации.

Разделение несахарного диабета (НД) производится на основе тяжести клинического течения и уровня компенсации состояния.

Классификация по тяжести: Тяжесть НД определяется объемом выделяемой мочи в течение суток при отсутствии терапевтического вмешательства. Легкая форма характеризуется диурезом в пределах 6-8 литров. При средней степени тяжести объем мочи колеблется от 8 до 14 литров. Тяжелая форма диагностируется при суточном диурезе, превышающем 14 литров.

Классификация по степени компенсации: Оценка степени компенсации отражает эффективность проводимой терапии. Компенсированное состояние характеризуется отсутствием полиурии и жажды на фоне лечения. Субкомпенсация предполагает наличие эпизодической жажды и повышенного мочевыделения, несмотря на проводимую терапию. Декомпенсация констатируется при сохранении симптомов полиурии и жажды, несмотря на лечение [7].

Клиническая картина несахарного диабета

Клиническая картина несахарного диабета характеризуется рядом специфических признаков. Ключевым симптомом является выраженная жажда (полидипсия), при которой пациенты потребляют от 3 до 20 литров жидкости в сутки. Параллельно наблюдается обильное и частое мочеиспускание (полиурия), особенно в ночное время (никтурия). Дегидратация, проявляющаяся сухостью кожи и слизистых оболочек, а также снижением секреции слюны и пота, является распространенным явлением. В случае недостаточной компенсации потери жидкости, дегидратация может усугубиться, вызывая общую слабость, головные боли, тошноту, рвоту, лихорадку, судороги, тахикардию и сгущение крови. Возможны коллаптоидные состояния или психомоторное возбуждение. Перегрузка организма жидкостью может приводить к растяжению желудка и снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта, что может проявляться запорами. Общая слабость, повышенная утомляемость и нарушения сна также часто сопровождают несахарный диабет [7].

Диагностика несахарного диабета

Диагностика несахарного диабета требует комплексного подхода, включающего лабораторные и инструментальные методы. Первичная диагностика до госпитализации включает общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением



электролитов (калия, натрия, кальция), глюкозы, общего белка, мочевины, креатинина и осмоляльности. Оценивается суточный диурез (более 40 мл/кг/сутки или 2 л/м²/сутки), осмоляльность и относительная плотность мочи. Ключевые диагностические процедуры включают пробу с ограничением жидкости (тест дегидратации), тест с десмопрессинном (синтетический аналог вазопрессина) для дифференциации центрального и нефрогенного несахарного диабета. Магнитно-резонансная томография (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области необходима для исключения органической патологии. Дополнительные исследования включают ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и динамические тесты оценки функционального состояния почек. Диагностика несахарного диабета в лабораторных условиях включает ряд анализов, направленных на оценку концентрационной функции почек и водно-электролитного баланса. Общий анализ мочи демонстрирует её низкую окраску, отсутствие патологических включений и низкую относительную плотность, находящуюся в диапазоне 1,000-1,005. Проба Зимницкого применяется для определения концентрационной способности почек. Удельный вес мочи выше 1,010 в любой из порций исключает диагноз несахарного диабета. Необходимо учитывать, что глюкоза и белок в моче увеличивают её удельный вес. При несахарном диабете наблюдается гиперосмоляльность плазмы (более 300 мосмоль/кг), превышающая нормальные значения (280-290 мосмоль/кг), а также гипоосмоляльность мочи (менее 300 мосмоль/кг). Характерна гипернатриемия (уровень натрия более 155 мэкв/л). При центральном несахарном диабете отмечается снижение концентрации вазопрессина в сыворотке крови, в то время как при нефрогенной форме уровень вазопрессина может быть в пределах нормы или незначительно повышен [8].

Лечение несахарного диабета.

Терапевтические подходы при несахарном диабете (НД) включают немедикаментозные, медикаментозные и хирургические вмешательства.

Немедикаментозная терапия: При центральном НД с сохранной функцией центра жажды рекомендуется соблюдение свободного питьевого режима и обычной диеты. В случаях нарушения функции центра жажды показан фиксированный прием жидкости для предотвращения гипо- или гипергидратации. При нефрогенном НД целесообразно ограничение потребления натрия и увеличение потребления продуктов, богатых калием, для поддержания электролитного баланса.

Медикаментозная терапия: Десмопрессин, синтетический аналог вазопрессина, является препаратом выбора при центральном НД. Коммерческие наименования десмопрессина включают десмопрессин, адиуретин, минирин, натива, вазомирин, пресайнекс и эмосинт.

Хирургическое лечение: При новообразованиях в гипоталамо-гипофизарной области может быть рассмотрено хирургическое вмешательство для удаления опухоли и восстановления нормальной функции гипофиза [8].

Список литературы:

1. «Эндокринология: национальное руководство», под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2008, 1072 стр.,
2. Клинические рекомендации «Российская ассоциация эндокринологов». Несахарный диабет. ООО «Российская ассоциация эндокринологов» 2022 г.
3. Мельниченко Г.А., В.С. Пронин, Романцова Т.И. и др. – «Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний», Москва, 2005 г., 104 стр.
4. Методические рекомендации подред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. «Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение», Москва, 2010, 36 стр.
5. «Несахарный диабет» (глава в национальном руководстве «Эндокринология»). Авторы: Л. К. Дзеранова, Е. А. Пигарова. Издательство: ГЭОТАР Медиа, 2016.
6. Пигарова Е.А. «Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению», «Доктор.ру», №6, часть II, 2009 г.



7. «Нейроэндокринология» / Генри М. Кроненберг, ШломоМелмед, Кеннет С. Полонски, П.РидЛарсен, перевод с англ. Под ред. Дедова И.И.,Мельниченко Г.А., Москва, «РидЭлсивер», 2010, 472 стр..
8. «Практическая эндокринология» / под ред. Мельниченко Г.А. – Москва, «Практическая медицина», 2009г., 352 стр.,

