

## Несахарный диабет: современный взгляд на проблему

Солтаханов Э.М.<sup>1</sup>,  
Омарова Н.Х.<sup>1</sup>,  
Арсланбекова А.Ч.<sup>1</sup>,  
Камалов К.Г.<sup>1</sup>,  
Омарова П.А.<sup>1</sup>,  
Акмурзаева К.Р.<sup>1</sup>,  
Солтаханова Л.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва



**Цель:** изучить проблемы диагностики и лечения центрального и нефрогенного несахарного диабета.

**Материал и методы.** Проведен анализ научных и обзорных статей, монографий с акцентом на актуальные проблемы, встречаемые в ходе диагностики и лечения различных форм несахарного диабета.

**Результаты.** Выделены и описаны характерные особенности протекания несахарного и нефрогенного диабета, учитывая схожесть клинической картины, проведен анализ совершенно разных подходов в диагностике и лечении данных заболеваний. Приведены некоторые причины развития и диагностические критерии данной патологии. Кратко изложен механизм действия вазопрессина.

**Заключение.** В связи с тяжестью течения заболевания, лечение несахарного диабета, в частности нефрогенного, остается сложной задачей пути решения которого до конца не изучены.

**Ключевые слова:** несахарный диабет, центральный, нефрогенный, десмопрессин.

**Для цитирования:** Солтаханов Э.М., Омарова Н.Х., Арсланбекова А.Ч., Камалов К.Г., Омарова П.А., Акмурзаева К.Р., Солтаханова Л.О. Несахарный диабет: современный взгляд на проблему. Экологическая медицина 2019;2(2):57-68. doi: 10.34662/2587-6988.2019.2.2.57-68.

**Для корреспонденции:** Солтаханов Эльдар Магомедрашидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала; e-mail: elsolt05@mail.ru.

## Diabetes insipidus: modern look to the problem

Soltakhanov E.M.,<sup>1</sup>

Omarova N. Kh.,<sup>1</sup>

Arslanbekova A.Ch.,<sup>1</sup>

Kamalov K.G.,<sup>1</sup>

Omarova P.A.,<sup>1</sup>

Akmurzaeva K.R.,<sup>1</sup>

Soltakhanova L.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dagestan State Medical University, Makhachkala

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Objective** to study the problems of diagnosis and treatment of central and nephrogenic diabetes insipidus.

**Materials and methods** The analysis of scientific and review articles, monographs with an emphasis on current problems encountered during the diagnosis and treatment of various forms of diabetes insipidus is carried out.

**Keywords:** diabetes insipidus, central, nephrogenic, desmopressin.

**Results:** The characteristic features of the course of diabetes insipidus and nephrogenic diabetes have been identified and described, taking into account the similarity of the clinical picture, an analysis of completely different approaches to the diagnosis and treatment of these diseases has been carried out. Some causes of development and diagnostic criteria for this pathology are given. The mechanism of action of vasopressin is outlined.

**Conclusion.** Due to the severity of the course of the disease, the treatment of diabetes insipidus, in particular, nephrogenic, remains a difficult task, the solutions to which are not fully understood.

**For correspondence:** Eldar M. Soltakhanov - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Dagestan State Medical University, Russia, Makhachkala; el-solt05@mail.ru

**Н**есахарный диабет (НД) – заболевание, характеризующееся большим объемом мочи с низким удельным весом. Под большим объемом мочи понимают выделение более 4 л в сутки взрослыми или >150 мл/кг/сут новорожденными, >100-110 мл/кг/сут детьми до 2 лет, >50 мл/кг/сут детьми и взрослыми.

НД может быть обусловлен недостаточностью аргинин-вазопрессина (АВП), известного как антидиуретический гормон (АДГ), или нечувствительностью к нему. Популяционная частота распространенности составляет 1:25 000 населения (0,004-0,01%) [3, 14, 27].

Вазопрессин (аргинин вазопрессин, антидиуретический гормон) является основным регулятором экскреции воды в почках, играет главную роль в поддержании водно-солевого баланса организма. АВП представляет собой пептид, включающий 9 аминокислот, с периодом полураспада 2-4 минуты. АВП синтезируется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса в виде прогормона, состоящего из двух частей – собственно АДГ и нейрофизина. В ходе транспортировки в заднюю долю гипофиза происходит гидролиз прогормона на зрелый гормон и белок нейрофизин [1].

#### **Механизм действия вазопрессина**

АДГ является важным регулятором задержки воды и обеспечивает гомеостаз жидкости совместно с предсердным

натрийуретическим гормоном, альдостероном и ангиотензином II.

Главный физиологический эффект вазопрессина проявляется в стимуляции реабсорбции воды в собирательных канальцах коркового и мозгового слоя почек против осмотического градиента давления [2]. Действие АДГ на периферические органы и системы осуществляется посредством рецепторов вазопрессина: кальций-фосфолипидный механизм сопряжен с V1-рецепторами гладких мышц артериол, печени и тромбоцитов; с V3-рецепторами аденогипофиза и структур головного мозга; аденилатциклазный механизм действия сопряжен с V2-рецепторами почечных канальцев (рисунок 1).

Осмотическая концентрация определяется как суммарная концентрация всех растворенных частиц. Она может трактоваться как осмолярность и измеряться в осмоль/л или как осмоляльность – в осмоль/кг. Осмоляльность плазмы, мочи и других биологических жидкостей – это осмотическое давление, зависящее от количества ионов, глюкозы и мочевины, которое определяется с помощью прибора осмометра. Осмоляльность меньше осмолярности на величину онкотического давления. При нормальной секреции АДГ осмолярность мочи всегда выше 300 мОсм/л и может увеличиваться даже до 1200 мОсм/л и выше. При дефиците АДГ осмолярность мочи ниже 200 мОсм/л [3, 4].



**Рисунок 1.** Регуляция секреции и эффекты антидиуретического гормона.

### Классификация несахарного диабета по этиологии

1. Центральным несахарным диабетом (ЦНД) – нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции АДГ.
2. Нефрогенный (почечный) несахарный диабет (ННД) – резистентность почек к действию АДГ.
3. Первичная полидипсия – психогенное компульсивное (маниакальное) потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции АДГ; дипсогенная – снижение порога чувствительности осморорецепторов для жажды.

4. Гестагенный НД – во время беременности; повышенное разрушение эндогенного АВП ферментом плаценты аргининаминопептидазой.
5. Функциональный НД – у детей до года; повышение активности фосфодиэстеразы, приводящее к быстрой деактивации рецептора к АВП.
6. Ятрогенный НД – неконтролируемый прием диуретиков, рекомендации врачей пить больше жидкости, прием препаратов, нарушающих действие АВП (демеклоциклин, препараты лития и др.) (таблица 1).

**Таблица 1.** Классификация несахарного диабета по степени тяжести и компенсации

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

### Определение понятия ЦНД

ЦНД (синонимы: нейрогенный, гипоталамический, гипофизарный НД, несахарное мочеизнурение) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентри-

ровать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции АДГ и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

## Причины ЦНД

Неопластический: краниофарингиома, герминома, менингиома, макроаденома гипофиза, (инвазивные) метастазы в гипофиз и/или гипоталамус.

Сосудистая патология: гипоталамический инфаркт/кровоизлияние, инфаркт/кровоизлияние в мозг, перевязка передней сообщающейся артерии, синдром Шихана (Шиена-Симондса), аневризма передней сообщающейся артерии, серповидноклеточная анемия.

Посттравматический: травма головного мозга, хирургические вмешательства на головном мозге, трансфеноидальная хирургия гипофиза.

Аутоиммунный / воспалительный: лимфоцитарный гипофизит, болезнь IgG4, ксантогрануломатозный гипофизит, антитела к нейронам, секретирующим АДГ, синдром Гийена-Барре; инфекционный энцефалит, менингит, туберкулез, абсцесс гипофиза или гипоталамуса; гранулематозный гипофизит, саркоидоз, клеточный гистиоцитоз Лангерганса, болезнь Эрдгейма; индуцированный лекарственными препаратами и токсичными веществами фениитоном, этиловым спиртом, змеиным ядом; врожденный, генетический: аутосомно-доминантные изменения гена АВП-нейрофизина II, синдром Вольфрама (DIDMOAD), септооптическая дисплазия, синдром Шинзеля-Гидиона, синдром Каллера-Джонса, синдром Хартсфилда, синдром Альстрома, синдром Уэбба-Даттани, X-связанные рецессивные дефекты с субнормальными уровнями АВП. ЦНД входит в группу заболеваний несахарного диабета, которая объединяет заболевания различные по патогенезу, но проявляющиеся общей симптоматикой: полидипсией и полиурией [5].

## Определение понятия ННД

ННД (синоним: почечный НД) – состояние, при котором снижается способность почек концентрировать мочу вследствие нечувствительности к АДГ.

## Причины ННД

Метаболический: гипокалиемия, гиперкальциемия. Медикаментозный: литий, демеклоциклин, метоксифлуран,

цисплатин, пеметрексид, аминогликозиды, амфотерицин В. Болезни почек: поликистоз почек, хроническое заболевание почек, обструктивная уропатия. Системное заболевание: амилоидоз, саркоидоз, синдром Шегрена, множественная миелома. Сосудистый: почечный инфаркт, серповидноклеточная анемия. Врожденный / генетический: аутосомно-рецессивные изменения гена канала аквапорин-2X-связанные рецессивные изменения гена рецептора V2; многоводия, мегаэнцефалия (макроэнцефалия) и симптоматической эпилепсии синдром (ПМСО); синдром Бартера типа 4Б [6, 26].

## Клиническая картина несахарного диабета

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 АВП-секретирующих нейронов, жажда (полидипсия; количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 литров); учащенное мочеиспускание (полиурия), преобладание ночного мочеиспускания (никтурии); 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, рвотой, тошнотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением; у детей: плаксивость, раздражительность, задержка роста, гипертермия, энурез, потеря веса, потеря аппетита, анорексия, ухудшение школьной успеваемости, гиперактивность, агрессия.

Желудочно-кишечные проявления (постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, дегидратация может приводить к снижению секреторной функции желудочно-кишечного трак-

та и запорам); общая слабость, головная боль, 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), у некоторых пациентов могут отмечаться измененные поведенческие реакции снижается половое влечение, или возникает эректильная дисфункция, гидро-нефроз, наблюдается выпадение волос, чувство тяжести в тазовой области с иррадирующими болями в область яичек или к гениталиям, увеличение размеров мочевого пузыря [7, 8, 22].

#### **Диагностические критерии несахарного диабета**

1. Общий анализ мочи – это оценка физических (например, плотность, содержание лейкоцитов, бактерий) и химических составляющих мочи (например, глюкоза, электролиты).
2. Анализ мочи по Зимницкому – заключается в сборе суточной мочи с трехчасовыми интервалами, при этом в каждом из 8 анализов определяется ее плотность (концентрация).
3. Диагностика гипотонической полиурии: выделение более 3 литров или более 50 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки; осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг или относительная плотность мочи менее 1005 г/л во всех порциях разовой мочи или анализа мочи по Зимницкому [5, 6].
4. Исключить наиболее частые причины полиурии: гипергликемия, глюкозурия, гиперкальциурия, гиперкальциемия, гипокалиемия, почечная недостаточность [5, 9].
5. Одновременное измерение осмоляльности мочи и осмоляльности/натрия крови. Гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низ-

кой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) соответствует диагнозу НД [10].

6. Проведение пробы с сухоедением [5, 10].

7. Проба с десмопрессинном [5, 10].

8. Формула для расчета осмолярности жидкостей организма включает основные осмоли, присутствующие в жидкостях тела, и выглядит следующим образом: осмолярность =  $2 \times [\text{Na (ммоль/л)} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$ .

#### **Для исключения первичной полидипсии (ПП) проводится проба с сухоедением**

Различия между несахарным диабетом и ПП становятся очевидными только в условиях дегидратации, что является целью проведения пробы с сухоедением.

#### **Протокол пробы с сухоедением по G.L. Robertson (2001)**

Фаза дегидратации:

1. Взять кровь на осмоляльность и натрий;
2. Собрать мочу для определения объема и осмоляльности, удельной плотности;
3. Взвесить больного;
4. Измерить артериальное давление и пульс.

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; предпочтительны вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы.

Через равные промежутки времени в зависимости от состояния пациента необходимо повторять пункты 1 и 4.

Проба прекращается при:

- потере более 5% массы тела и повышении уровня натрия более чем на 3 ммоль/л;
- невыносимой жажде;
- тяжелом состоянии пациента;

- повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы (НД);
- повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг (ЦНД).

Проведение пробы при наличии гипернатриемии противопоказано. Длительность пробы с сухоедением 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 часа. 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 часов, 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.

После исключения первичной полидипсии и подтверждения диагноза несахарного диабета для дифференциальной диагностики ЦНД и ННД проводится тест с десмопрессинном.

#### **Протокол теста с десмопрессинном по G.L. Robertson (2001)**

1. Попросить больного полностью опорожнить мочевого пузыря.
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 часа собрать мочу для определения объема, удельной плотности и осмоляльности.

Интерпретация результатов проб представлена в таблице 2.

**Таблица 2.** Интерпретация результатов пробы с сухоедением и десмопрессинного теста

<b>Осмоляльность мочи, мОсм/кг</b>		<b>Диагноз</b>
После дегидратации	После десмопрессина	
>600	>600	Норма
<300	>300	ПП
Удельный вес мочи <1005	Удельный вес >1005	ЦНД
<300	<300	ННД
300 – 600	<600	Частичный ЦНД
		Частичный ННД
		ПП

ПП – первичная полидипсия, ЦНД – центральный несахарный диабет, ННД - нефрогенный несахарный диабет.

#### **Диагностическое лечение низкими дозами десмопрессина**

Применяется при дифференциальной диагностике частичных форм НД и ПП, сопровождающейся умеренным снижением концентрационной функции почек.

Десмопрессин назначается перорально в дозах 0,1 мг 2-3 раза в сутки, или под язык 60 мкг лиофилизированных таблеток 2-3 раза в сутки, или интраназально 10 мкг в сутки в течение 5-7 дней. Осмоляльность и натрий крови, осмоляль-

ность мочи, суточный диурез и самочувствие оценивается до и во время проведения пробного лечения. При этом у пациентов с ЦНД наблюдается исчезновение симптомов, у пациентов с ННД состояние в целом не меняется, а у пациентов с дипсогенной ПП может развиваться гипотоническая гипонатриемия. При ПП такое лечение может восстановить осмотический градиент почек к эндогенному АДГ, и при повторной пробе с сухоедением достигается нормальный уровень концентрации мочи.

### **Инструментальные методы исследования**

При лабораторном подтверждении диагноза ЦНД, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга является методом выбора и обладает рядом преимуществ по сравнению с КТ и другими методами визуализации. МРТ головного мозга обязательно проводить у всех пациентов с диагностированным ЦНД для выявления патологии гипоталамо-гипофизарной области, обнаруживаемой приблизительно у 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. МРТ может также косвенно выявить истощение запасов АВП, эктопическое расположение задней доли гипофиза или феномен «скапливания» АВП выше места сдавления его транспортирующих путей. Феномен «застаивания» («dumpling Up» phenomenon) описан при объемных образованиях хиазмально-селлярной области, сдавливающих ножку гипофиза. Он проявляется отсутствием сигнала от нейрогипофиза и гиперинтенсивным сигналом от ножки гипофиза за счет скопления в ней везикул с АВП. При этом, как правило, ножка гипофиза берет на себя функции его задней доли, и клиника ЦНД не развивается [5, 11].

При доказанном нефрогенном генезе несахарного диабета рекомендуется исследование функции и структуры почек, исключение электролитных и метаболических нарушений, определение наследственности [9]. При ННД при исследовании головного мозга иногда выявляются участки кальцификации, которые являются результатом случаев дегидратации [1, 26].

При психогенной полидипсии рекомендуется консультация врача психиатра [12].

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика проводится между центральным несахарным диабетом (ЦНД), нефрогенным несахарным диабетом (ННД) и первичной полидипсией.

### **Медикаментозное лечение**

Лечение центрального несахарного диабета рекомендуется проводить синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессинном [13-15].

Основная цель лечения десмопрессинном – 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.). Необходим индивидуальный подбор ее по одному из двух алгоритмов [16-18]: «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.

В настоящее время для лечения ЦНД в России есть три формы десмопрессина: таблетки для приема внутрь, таблетки подъязычные, интраназальный спрей. Таблетки для приема внутрь – натошак, за 30 минут до и через 2 часа после еды, поскольку прием с пищей снижает всасывание препарата приблизительно на 40%; лиофилизированные таблетки для подъязычного приема (мелт) – непосредственно положить под язык, для оптимизации всасывания необходимо выдержать 15-минутный интервал перед приемом пищи; интраназальный спрей – инсуфляция в носовой ход, располагая дозирующее устройство параллельно спинке носа для более полного орошения слизистой, при применении важно следить за тем, чтобы трубочка дозирующего устройства была погружена в раствор с препаратом (для некоторых торговых названий важно хранение препарата в условиях холодильника).

При простудных или аллергических заболеваниях, сопровождающихся отеком слизистой носа и невозможностью интраназального применения десмопрессина, распыление препарата в полость рта (под язык, на слизистую щек) в дозах, превышающих интраназальные в 1,5-2 раза, может помочь компенсировать симптомы полиурии-полидипсии, также может быть применен подход инсуфляции сосудосуживающего средства за 15 минут до интраназального применения десмопрессина.

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 подъязычных таблетках = 10 мкг

десмопрессина при интраназальном приеме.

Лечение частичных/легких форм НД (объем выделяемой мочи <4 л в сутки) может проводиться без медикаментозной терапии – потреблением достаточных количеств жидкости для удовлетворения жажды [5, 16, 19-22].

Для снижения риска передозировки в виде водной интоксикации и гипонатриемии рекомендуется обучение пациентов соблюдению питьевого режима – пить только при жажде; делать периодические паузы в действии препарата (отсрочить последующую дозу), выражающиеся полиурией до чувства жажды, во время которой выводится избыточно накопленная жидкость [5].

При ННД рекомендуется назначение тиазидных диуретиков и/или нестероидных противовоспалительных препаратов. Данное лечение не является патогенетическим, но позволяет уменьшить объем суточной мочи и жажду у большинства пациентов. К сожалению, применение этих препаратов не так эффективно, как терапия десмопрессином при ЦНД, и объем диуреза редко снижается более чем на 50% от его первоначальных значений. Также очень много вопросов вызывает безопасность такой терапии, поскольку и тиазидные диуретики, и нестероидные противовоспалительные средства при длительной терапии обладают рядом серьезных побочных эффектов. Применяются гидрохлоротиазид в дозах 25-50 мг в сутки, ибупрофен – 600-800 мг в сутки, индометацин – 25-75 мг в сутки [9]. На данный момент проводится изучение эффективности агонистов простагландина, аналогов Val4-десмопрессина, ингибиторов фосфодиэстеразы, агонистов рецептора вазопрессина II [26]. При полиурии электролитно-метаболической природы рекомендуется проводить их коррекцию [27].

#### **Динамическое наблюдение за пациентами с несахарным диабетом**

Оценку компенсации ЦНД рекомендуется проводить не менее 1 раза в год у пациентов со стабильным течением заболевания. Она должна включать [9, 12,

14]: общий анализ мочи (отсутствие признаков мочевой инфекции, глюкозурии); частоту мочеиспусканий ночью; количество и продолжительность периодов жажды в течение суток; диурез; определение в сыворотке крови уровней натрия, калия, глюкозы, креатинина.

При декомпенсированном ЦНД рекомендуется дополнительно проводить [9, 12, 14]: анализ мочи по Зимницкому; ведение дневника времени и объема мочеиспусканий в течение 24-48 часов; ведение дневника с фиксацией объемов выпитой и выделенной жидкости. При идиопатической форме центрального НД рекомендуется проведение МРТ головного мозга в динамике через 6 мес., 12 мес. и далее ежегодно в течение 5-7 лет после дебюта заболевания [5, 11].

### **Центральный несахарный диабет при беременности**

Лечение гестационного и ЦНД во время беременности рекомендуется проводить десмопрессином [22]. Оценку компенсации несахарного диабета при беременности рекомендуется проводить по ощущению жажды. Коррекция дозы десмопрессина при наступлении беременности у пациенток со стабильным течением центрального несахарного диабета, как правило, не требуется. НД, возникающий при беременности, нередко выделяют как отдельный тип – гестагенный, диагностика и лечение которого не отличаются от ЦНД. Его причиной служит разрушение эндогенного АВП активными ферментами плаценты – вазопрессиназами. Уровень АВП в крови пациентов снижен. Полиурия начинается обычно в третьем триместре, а после родов спонтанно исчезает. Полиурия не реагирует на введение обычного АВП, но хорошо поддается лечению десмопрессином. Гестационный НД является очень редким осложнением беременности (1 случай на 300 000 беременностей), тогда как более часто беременность декомпенсирует ЦНД и ННД, что обуславливает необходимость проведения полного спектра методов дифференциальной диагностики. При необходимости проведения МРТ головного

мозга исследование при беременности проводится без контрастирования. Не проводилось каких-либо контролируемых исследований по применению десмопрессина у беременных женщин. В настоящее время накоплено более 150 случаев использования десмопрессина у беременных, без вреда для матери и плода. В терапевтических дозах для матери десмопрессин не проходит трансплацентарный барьер, не выделяется в значимых количествах в грудное молоко. Репродуктивные исследования на крысах и кроликах не выявили изменений у плодов на фоне приема препарата. Поэтому при наступлении беременности у пациентки с ЦНД лечение препаратом продолжают в необходимых дозах, коррекции которых практически не требуется. Необходимо заметить, что во время нормально протекающей беременности количество мочеиспусканий может увеличиваться (изменение гормонального фона, давление беременной матки на мочевой пузырь) при отсутствии изменений со стороны концентрирующей функции почек. В связи с этим повышение частоты мочеиспусканий без усиления жажды и суточного объема выделяемой мочи не требует повышения дозы десмопрессина [23-25].

При психогенной полидипсии в части случаев происходит «выздоровление» после объяснения пациенту причины его заболевания или наглядной демонстрации концентрации мочи при ограничении приема жидкости в ходе дифференциальной диагностики. У некоторых пациентов эффективным бывает назначение карбамазепина в дозе 200-400 мг в сутки. Облегчение жажды может наблюдаться не сразу, а развиваться постепенно в течение месяца, но прием препарата при отсутствии его положительного влияния более 1-2 месяцев не может быть рекомендован. В течение приема препарата необходимо контролировать уровень натрия для своевременного выявления гипонатриемии у пациентов без эффекта от лечения. Одним из подходов к лечению ПП может являться применение десмопрессина в прерыви-

стом режиме, т.е. с обязательным пропуском очередной дозы (от ежедневного до нескольких раз в неделю). Это позволяет сократить объем выделяемой мочи и нивелировать проявления жажды. Но необходимо заметить, что такая терапия подойдет только тем пациентам с ПП, которые могут испытывать чувство «насыщения жидкостью» (т.е. попросту «напиться»), в противном случае развитие водной интоксикации на фоне приема десмопрессина неминуемо. В некоторых случаях могут оказаться неэффективными как психотерапия, так и применение психотропных препаратов [23].

## Литература / References

1. Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА. Несахарный диабет. Эндокринология: национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР. – Медиа, 2008; 673-677 [Dzeranova LK, Pigarova EA. Nesakharnyi diabet. Endokrinologiya: natsionalnoe rukovodstvo. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR Media 2008; 673-677 (In Russian)].
2. Ball SG. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology. *Ann. Clin. Biochem.* 2007;44:417–431.
3. Мельниченко ГА, Петеркова ВА, Фофанова ОВ. Диагностика и лечение несахарного диабета: метод. рекомендации. М., 2003. 26 с. [Melnichenko GA, Peterkova VA, Fofanova OV. Diagnostika i lechenie nesakharnogo diabeta: metod rekomendatsii. Moscow, 2003. 26 s. (In Russian)].
4. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ. Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение: метод. рекомендации. М., 2010. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Tsentralnyi nesakharnyi diabet differentsialnaia diagnostika i lechenie metod rekomendatsii. Moscow, 2010. (In Russian)].
5. Пигарова ЕА. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика. диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ГУ Эндокри-

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства членов авторского коллектива.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Солтаханов Э.М., Камалов К.Г., сбор литературных данных – Омарова Н.Х., Арсланбекова А.Ч., Акмурзаева К.Р., написание текста, редактирование текста – Солтаханов Э.М., Омарова П.А., Солтаханова Л.О.

нологический научный центр РАМН. М., 2009 [Pigarova EA. Tsentralnyi nesakharnyi diabet patogeneticheskie i prognosticheskie aspekty differentsialnaia diagnostika dissertatsiia na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk. GU Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr RAMN. Moscow, 2009. (In Russian)].

6. Анциферов МБ, Маркина НВ. Центральный несахарный диабет: современные представления и лечебные подходы. *Фарматека* 2011;(3):60-64 [Antsiferov MB, Markina NV. Tsentralnyi nesakharnyi diabet sovremennye predstavleniia i lechebnye podkhody *Farmateka* 2011;(3):60-64 (In Russian)].

7. Стребкова НА, Писарева ЕА. Несахарный диабет у детей. *Фарматека* 2011;(16):85-87 [Strebkova NA, Pisareva EA. Nesakharnyi diabet u detei. *Farmateka*. 2011;(16):85-87 (In Russian)].

8. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. *Ожирение и метаболизм* 2014;(4):48-55 [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnostika i lechenie tsentralnogo nesakharnogo diabeta. *Ozhirenie i metabolism*. 2014;(4):48-55 (In Russian)].

9. Milano S, Carmosino M, Gerbino A, Svelto M, Procino G. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment. An Update. *Int J Mol Sci*.

- 2017;10;18(11). pii: E2385. doi: 10.3390/ijms18112385.
10. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-3921.
11. De Bellis A, Colao A, Bizzarro A, Di Salle F, Coronella C, Solimeno S, Vetrano A, Pivonello R, Pisano G, Lombardi G, Bellastella A. Longitudinal study of vasopressin-cell antibodies and of hypothalamic-pituitary region on magnetic resonance imaging in patients with autoimmune and idiopathic complete central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3825-9.
12. Bhatia MS, Goyal A, Saha R, Doval N. Psychogenic Polydipsia - Management Challenges. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017;29(3):180-183. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.216106.
13. Пигарова ЕА, Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Григорьев АЮ, Дедов ИИ. Центральный несахарный диабет в исходе транссфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. *Лечение и профилактика* 2014;2(10):68-75 [Pigarova EA, Mikhailova DS, Dzeranova LK, Rozhinskaia LIA, Grigorev ALU, Dedov II. Tsentralnyi nesakharnyi diabet v iskhode transsfenoidalnogo lecheniia opukho-lei gipotalamo-gipofizarnoi oblasti. *Lechenie i profilaktika.* 2014;2(10):68-75 (In Russian)].
14. Chanson P, Salenave S. Treatment of neurogenic diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011;72(6):496-9. doi: 10.1016/j.ando.2011.09.001. Epub 2011 Nov 8.
15. Vande Walle J, Stockner M, Raes A, Nørgaard JP. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf.* 2007;2(3):232-8.
16. Пигарова ЕА., Рожинская ЛЯ. Лечение центральной формы несахарного диабета вследствие нейросаркоидоза. *Эффективная фармакотерапия* 2015;(7):20-26 [Pigarova EA, Rozhinskaia LIA. Lechenie tsentralnoi formy nesakharnogo diabeta vsledstvie neirosarkoidoza. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2015;(7):20-26 (In Russian)].
17. Arima H, Oiso Y, Juul KV, Norgaard JP. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr J.* 2013;60(9):1085-94.
18. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(6):397-402.
19. Juul KV, Bichet DG, Nørgaard JP. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine* 2011;40(1):67-74. doi: 10.1007/s12020-011-9492-z.
20. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, Persson BE. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract.* 2007;61(9):1454-60.
21. Juul KV, Erichsen L, Robertson GL. Temporal delays and individual variation in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 1;304(3):F268-78. doi: 10.1152/ajprenal.00502.2012.
22. Дедов ИИ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом. *Лечащий врач* 2010;(9):108 [Dedov II, Pigarova EA, Rozhinskaia LIA. Otkrytoe prospektivnoe klinicheskoe issledovanie po otsenke effektivnosti i bezopasnosti primeneniia desmopressina v forme nazalnogo spreia u patsientov s tsentralnym nesakharnym diabetom *Lechashchii vrach* 2010;(9):108 (In Russian)].
23. Perkins RM, Yuan CM, Welch PG. Dipogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review. *Clin Exp Nephrol.* 2006;10(1):63-67.
24. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract*

---

*Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):205-18. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.007.

25. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):305-15. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.005.

26. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogen-

ic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:576-88. Doi: 10.1038/nrneph.2015.89 26077742.

27. Khardori R, Ullal J, Cooperman M, Griffing GT. Diabetes Insipidus/ Upd 21 Feb 2018, Medscape; <https://emedicine.medscape.com/article/117648-overview>.

---

## Сведения об авторах

**Солтаханов Эльдар Магомедрашидович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала; e-mail: elsolt05@mail.ru

**Омарова Наира Хабибулаевна**, ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала; e-mail: asya.ars@mail.ru

**Камалов Камал Гаджиевич**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала; e-mail: kamalovkam@mail.ru

**Омарова Патимат Абдулаевна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала; e-mail: biolog1955@mail.ru

**Акмурзаева Камилла Руслановна**, ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала.

**Солтаханова Лейла Омаровна**, студентка 5 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: leila.solt@mail.ru.