

Инсипидарный синдром у детей и подростков. Часть 3

В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Часть 3. Начало статьи читайте в № 6, 7, 2019 г.

Психогенная (компульсивная) полидипсия

Психогенная (компульсивная) полидипсия — в настоящее время нередкая патология у пациентов с психическими заболеваниями. Чаще всего психогенная полидипсия наблюдается у пациентов с хронической шизофренией, но может обнаруживаться и при других психических заболеваниях, связанных с аффективными расстройствами, детским психозом, расстройством личности. Исследования показали, что болезнь может затронуть от 6% до 20% пациентов с психическими изменениями. Этиология заболевания не вполне ясна [29].

Патофизиологической основой водной интоксикации является нарушение контроля жажды, не вызванное нарушением выработки или высвобождением АДГ. Болезнь обычно развивается в три этапа, начиная с полидипсии и полиурии, после чего следует период гипонатриемии (почки теряют способность экскретировать избыток жидкости, так как снижено выведение натрия) и, наконец, водное «опьянение», которое может проявляться тошнотой, рвотой, бредом, атаксией, судорогами и даже комой вплоть до смертельного исхода. При подозрении на психогенную причину полидипсии требуется консультация психиатра.

Дипсогенная полидипсия — заболевание, характеризующееся частыми приступами жажды со снижением порога чувствительности осмотических рецепторов и подавлением экскреции АДГ. Термин был введен в 1987 г. в сообщении о трех пациентах без явных нарушений внутренних органов и психических заболеваний. Механизм возникновения дипсогенного несахарного диабета не вполне ясен, поэтому существование отдельного заболевания до сих пор оспаривается.

Состояние характеризуется полидипсией и полиурией, постоянно низкой осмоляльностью мочи (осмоляльность плазмы в норме). Функция почки сохранена. Поэтому дифференциальная диагностика данного заболевания затруднена.

Однако важно, что у подобных больных при ограничении употребления жидкости самочувствие остается удовлетворительным и уменьшается количество мочи, а ее осмоляльность повышается до физиологических пределов [30].

Препараты АДГ и тиазидные диуретики применять нельзя, так как они понижают выведение воды, не уменьшая ее потребления, и потому могут вызывать тяжелую водную интоксикацию. Основные усилия врача должны быть направлены на коррекцию поведения и психики больного с тем, чтобы уменьшить потребление жидкости.

Синдром церебрального солевого истощения

Синдром церебрального солевого истощения (CSW) — заболевание, характеризующееся повышенной экскрецией натрия при внутричерепных нарушениях, приводящих к гипонатриемии и уменьшению объема внеклеточной жидкости.

Расстройство было впервые описано Peters и соавт. в 1950 г., но выявление через семь лет синдрома неадекватной секреции АДГ, который также наблюдается при расстройствах центральной нервной системы, отчасти затмило интерес исследователей к этому синдрому. В настоящий момент некоторые авторы сомневаются в существовании CSW, однако были опубликованы сообщения, подтверждающие наличие этого явления [31].

Механизм, который вызывает развитие CSW, до сих пор полностью не изучен. Заболевание манифестирует первичным натрийурезом, который приводит к гиповолемии и гипонатриемии. Считается, что ПНП, МНП и СНП могут играть роль в CSW. При этом МНП является наиболее вероятной причиной возникновения CSW [9].

Клинически пациент с CSW испытывает сильную жажду, сопровождаемую полиурией из-за осмотического натрийуреза. При этом снижается ОЦК с развитием симптомов дегидратации, уменьшается осмоляльность сыворотки с повышением экскреции с мочой Na^+ и Cl^- .

Базовым лечением этого синдрома является введение натрия и восполнение воды. Используются физиологический раствор и 1,5% раствора хлористого натрия. Сократить объем инфузионной терапии и ускорить стабилизацию ОЦК позволяет назначение минералокортикоидов — флудрокортизон (Кортинефф), по 0,1–0,2 мг внутрь 2 раза в сутки.

Гестагенная полиурия

Гестагенная полиурия, возникающая во время беременности, часто является временной и связана с чрезмерной активностью специфического фермента, вырабатываемого плацентой, — аргининаминопептидазы, который разрушает АВП. Снижается порог чувствительности осмотических рецепторов, усиливается жажда. Беременность может ухудшать течение ранее диагностированного несахарного диабета и увеличивает потребность в гормоне [32].

Функциональная полиурия

Функциональная полиурия является следствием незрелости концентрационного механизма почек у детей первого года жизни и повышенной активности фермента фосфодиэстеразы 5-го типа. Это нарушает специфическую рецепторную связь с аргинин-вазопрессином, следствием чего является экскреция мочи низкой плотности.

Ятрогенная полиурия

Ятрогенная полиурия является следствием чрезмерного или необоснованного применения диуретиков.

Клиническая картина ипсипидарного синдрома

Симптомы ипсипидарного синдрома в большинстве случаев появляются внезапно, но могут развиваться и постепенно. Так, центральный несахарный диабет, возникающий в результате травмы, инфекции, обычно проявляется непосредственно вслед за воздействием патогенного фактора или спустя 2–4 недели. Хронические инфекционные заболевания вызывают ЦНД, как правило, через 1–2 года. ННД чаще проявляется уже в первые месяцы жизни обильным диурезом, не поддающимся лечению АДГ, склонностью к запорам, рвотой, повышением температуры [33].

Для ипсипидарного синдрома в целом характерна жажда. Количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 литров, при этом малые количества жидкости, особенно теплой, не утоляют жажду.

Моча выделяется часто и большими порциями (по 500–800 мл), прозрачная, бесцветная, удельный вес ее очень низкий (1000–1005), не содержит белка и глюкозы. У детей нередко наблюдается ночное недержание мочи (энурез) и никтурия.

Синдром сопровождается общей дегидратацией (сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения). Неадекватное восполнение потери жидкости сопровождается общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, повышением гематокрита, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением.

При неповрежденном центре жажды симптомы дегидратации отсутствуют, однако они особенно характерны для врожденного ННД у детей. Наряду с этим при данной форме диабета может быть частично сохранена чувствительность к АВП.

Постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка и его опущению. Снижается секреторная функция желудочно-кишечного тракта. Нарушается сон, из-за жажды и частых позывов на мочеиспускание. Стойкие нарушения водно-солевого баланса постепенно приводят к развитию гипотрофии, задержке физического и психического развития в детском возрасте.

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 (сужение или выпадение полей зрения).

Диагностика

При наличии характерной клинической картины, описанной ранее, рекомендуется обследование для исключения несахарного диабета. При выявлении персистирующей гипотонической полиурии: выделение более 3 литров или более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки; осмоляльность мочи менее 300 мОсм/кг или относительная плотность мочи менее 1005 г/л в разовой порции или анализе мочи по Зимницкому.

Для подтверждения несахарного диабета рекомендуется одномоментное измерение осмоляльности мочи и натрия крови. Гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) соответствует диагнозу несахарного диабета.

Однако ввиду существования центрального и нефрогенного несахарного диабета проводится дифференциальная диагностика между данными заболеваниями, которая заключается в выполнении теста с десмопрессином. Исследование проводится при полностью опорожненном мочевом пузыре. Вводят 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.

При этом пациенту разрешается есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать 1,5-кратного объема выделенной мочи во время фазы дегидратации). Интерпретация результатов проводится через 2 и 4 часа путем сбора мочи для определения объема и осмоляльности [34].

При отсутствии доказательств диагноза «несахарный диабет» проводят пробу с сухоедением (позволяет выявить первичную полидипсию). Во время пробы 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. При этом первоначально и затем каждые 1–2 часа проводится забор крови для определения осмоляльности и содержания натрия в сыворотке, собирается моча для определения объема и осмоляльности, выполняется взвешивание больного, измеряется АД и пульс. Проба прекращается при [34]:

- потере более 3–5% массы тела;
- невыносимой жажде;
- объективно тяжелом состоянии пациента;
- повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы;
- повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг.

В норме или при первичной полидипсии на фоне дегидратации происходит концентрирование мочи выше 600 мОсм/кг, осмоляльность и натрий крови остаются в пределах нормальных значений, самочувствие существенно не меняется. Десмопрессин практически не увеличивает осмоляльность мочи, так как уже достигнут максимальный уровень ее концентрации.

При ЦНД осмоляльность мочи в ходе дегидратации не превышает осмоляльность крови и остается на уровне менее 300 мОсм/кг, осмоляльность крови и уровень натрия повышаются, отмечаются выраженная жажда, сухость слизистых, изменение АД, тахикардия. При введении десмопрессина осмоляльность мочи повышается более чем на 50%. При ННД изменение осмоляльности крови и мочи, натрия и самочувствия такое же, как и при ЦНД, но после введения десмопрессина осмоляльность мочи практически не повышается (прирост до 50%).

МРТ головного мозга назначается для выявления причин ЦНД (опухоли, инфильтративные заболевания, гранулематозные заболевания гипоталамуса и гипофиза и т. д.). При отсутствии патологических изменений по данным МРТ рекомендуется проведение этого исследования в динамике, так как нередко случаи, когда ЦНД появляется за несколько лет до обнаружения опухоли.

При нефрогенном несахарном диабете проводят УЗИ почек и динамические тесты на состояние их функций.

Необходимо исключить иные причины чрезмерного выделения мочи (гипергликемия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипокалиемия, почечная недостаточность), для чего проводят общий и биохимический анализы крови, общий и биохимический анализы мочи.

Лечение

При установленном несахарном диабете больные должны иметь постоянный доступ к воде. Необходим ежедневный контроль за количеством выпитой и выделенной жидкости.

Препаратом выбора для коррекции ЦНД является синтетический аналог АВП — десмопрессин. Препарат выпускается в таблетированной форме для приема внутрь (0,1 и 0,2 мг), лиофилизированные таблетки для подъязычного приема (60, 120, 240 мкг), интраназального спрея (10 мкг/1 доза) или капель (100 мкг/1 доза).

Доза десмопрессина подбирается сугубо индивидуально, отсутствуют данные о закономерности дозы в зависимости от показателей организма. При этом подобранная доза препарата у отдельно взятого пациента, как правило, является стабильной величиной, которая лишь незначительно может изменяться. Старт терапии проводится с осторожностью, так как любая доза может вызвать возникновение симптомов водной интоксикации [33].

Наибольшим удобством в плане подбора дозировки обладает таблетированная форма выпуска препарата для приема внутрь, так как возможно разделение таблетки при необходимости.

Выделяют две формы подбора дозы для лечения:

- «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. Таблетки для приема внутрь употребляют

натошак, за 30 минут, до и через 2 часа после еды, поскольку прием с пищей снижает всасывание препарата приблизительно на 40%.

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. Дозу каждого препарата изменяют до определения минимальной, которая не вызывает избыточную жажду.

Коррекция посттравматического ЦНД, учитывая фазность секреции АДГ, требует особого внимания к подбору дозы десмопрессина.

У большинства детей до 3 лет десмопрессин не рекомендуется применять из-за возможного развития гипонатриемии, которая провоцирует отек мозга.

В настоящее время существует предположение об эффективности еще одного препарата, помогающего при центральном несахарном диабете. Так, при лечении пациентки, страдающей от ЦНД, с выраженной гипонатриемией и судорогами, после стандартной терапии был применен окскарбазепин. В результате пациентка смогла поддерживать нормальный уровень натрия в сыворотке, и в течение 5 лет сохранялась концентрационная функция почек только под действием данного препарата, несмотря на неопределяемый уровень АДГ. Это говорит о том, что окскарбазепин (или один из его метаболитов) может стимулировать сбор белкового комплекса V₂-рецептора независимо от АДГ, что приводит к увеличению реабсорбции воды в почечных канальцах [35].

Лечение первичного нефрогенного несахарного диабета проводится с помощью тиазидных диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств [33]. Применяются гидрохлортиазид (гипотиазид) в дозах 25–50 мг в сутки, ибупрофен — 600–800 мг в сутки, индометацин — 25–75 мг в сутки. Данное лечение позволяет снизить объем суточной мочи и жажду у большинства пациентов, однако не влияет на звенья патогенеза возникновения ННД. Применение этих препаратов снижает диурез обычно не более чем на 50%, что, конечно, значительно менее эффективно, по сравнению с терапией десмопрессином. При вторичном механизме развития ННД терапия должна быть этиотропной, направленной на причину основного заболевания.

При психогенной полидипсии в части случаев происходит «выздоровление» после объяснения пациенту причины его заболевания или наглядной демонстрации появления более концентрированной мочи при ограничении приема жидкости в ходе дифференциальной диагностики. У некоторых пациентов эффективным бывает назначение карбамазепина в дозе 200–400 мг сутки под контролем уровня натрия, облегчение жажды может наблюдаться не сразу, а развиваться постепенно в течение месяца. При отсутствии эффекта данного препарата в течение 1–2 месяцев следует его отменить.

В некоторых случаях можно назначить десмопрессин прерывистым способом, т. е. с 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 психогенной полидипсией, которые могут испытывать чувство «насыщения жидкостью» (т. е. попросту «напиться»), в противном случае неминуемо развитие водной интоксикации на фоне приема десмопрессина [36]. В некоторых случаях могут оказаться неэффективными как психотерапия, так и применение психотропных препаратов.

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
2. Juul K. V., Bichet D. G., Nielsen S., Norgaard J. P. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V₂ receptors // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 306: F931–F940.
3. Ball S. G. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin // *Ann Clin Biochem*. 2007; 44: 417–431.
4. Патифизиология: учебник. В 2 т. / Под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 640 с.: ил.
5. Тубулопатии у детей. Клинические рекомендации. 2016. С. 57.
6. Ролс Б. Дж., Ролс Э. Т. Жажда и гиповолемия инициируют секрецию вазопрессина. Жажда / Пер. с англ. М.: Медицина, 1984. 192 с.
7. Robben J. H., Knoers N. V., Deen P. M. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006. 291: F257–F270.
8. Heinrich D. A., Adolf C., Rump L. C., Quack I., Quinkler M., Hahner S., Januszewicz A., Seufert J., Willenberg H. S., Nirschl N., Sturm L., Beuschlein F., Reincke M. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms // *Eur J Endocrinol*. 2018. Jun; 178 (6): 605–611. DOI: 10.1530/EJE-17–0978.
9. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун. Пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 192–215.
10. Cerdà-Estève M., Cuadrado-Godí E., Chillaron J. J., Pont-Sunyer C., Cucurella G., Fernández M., Goday A., Cano-Pérez J. F., Rodríguez-Campello A., Roquer J. Cerebral salt wasting syndrome: review // *Eur J Intern Med*. 2008, Jun;

- 19 (4): 249–254.
11. Kavanagh C., Uy N. S. Nephrogenic Diabetes Insipidus // *Pediatr Clin North Am.* 2019, Feb; 66 (1): 227–234. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.006.
12. Пигарова Е. А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // *Эндокринология.* 2009. № 6 (50), ч. II. С. 26–36.
13. Elli F. M., Ghirardello S., Giavoli C. et al. A new structural rearrangement associated to Wolfram syndrome in a child with a partial phenotype // *Gene.* 2012; 509 (1): 168–172.
14. Ayse Pinar Cemeroglu, Tarin Coulas, Lora Kleis. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study // *J Pediatr Endocr Met.* 2015, Feb; p. 1–7.
15. Arend Bökenkamp, Michael Ludwig. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update // *Pediatric Nephrology.* 2016, Dec, p 2201–2212.
16. Ильина Е. Ю., Стребкова Н. А., Кузнецова Э. С., Петеркова В. А. Краниофарингеомы у детей и подростков: диагностика и лечение // *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (6): 67–70.
17. Петеркова В. А., Семичева Т. В., Горелышев С. К., Лозовая Ю. В. Преждевременное половое развитие. Клиника, диагностика, лечение. 2013. 40 с.
18. 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.
19. Philip C. Johnston, Luen S. Chew, Amir H., Hamrahian, Laurence Kennedy. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis: a clinical overview // *Endocrine.* 2015, Dec; 50 (3): 531–536.
20. Астафьева Л. И. Эффективность лечения центрального несахарного диабета препаратом вазомирин после удаления опухолей хиазмально-селлярной области // *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.* 2017. Т. 81. № 4. С. 61–69.
21. Spanakis E., Milord E., Gragnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: review and missense mutation significance // *J Cell Physiol.* 2008; 217 (3): 605–617.
22. Bichet D. G., Bockenhauer D. Genetic forms of nephrogenic diabetes insipidus (NDI): Vasopressin receptor defect (X-linked) and aquaporin defect (autosomal recessive and dominant) // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30: 263–276.
23. Krämer B. K., Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels CICKA and CICKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008; 4 (1): 38–46.
24. Маркель А. Л. Генетика артериальной гипертензии // *Вестник российской академии наук.* 2008, т. 78, № 3, с. 235–246.
25. Cherqui S., Courtoy P. J. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives // *Nat Rev Nephrol.* 2017, Feb; 13 (2): 115–131. DOI: 10.1038/nrneph.2016.182. Epub 2016 Dec 19.
26. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с., ил. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с.
27. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. СПб: Питер, 2004. 960 с. (Серия «Спутник врача»).
28. Bilezikian J. P., Cusano N. E., Khan A. A., Liu J.-M., Marcocci C., Bandeira F. Primary hyperthyroidism // *Nat Rev Dis Primers.* 2017, Apr 10. PMID: 5385896, NIHMSID: NIHMS854455, PMID: 27194212.
29. Kohli A., Verma S., Sharma A. Psychogenic polydipsia // *Indian J Psychiatry.* 2011; 53 (2): 166–167. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5545.82554>.
30. Perkins R. M., Yuan C. M., Welch P. G. Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review // *Clin Exp Nephrol.* 2006, 10: 63–67.
31. Berendes E., Walter M., Cullen P., Prien T., van Aken H., Horsthemke J. et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *1997; 349: 245–249.*
32. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus during pregnancy // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30: 305–315.
33. Стребкова Н. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии.* 2014, № 1, с. 64–69.
34. Эндокринология: Национальное руководство / Под. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с.: ил.
35. Abdallah B., Hodgins S., Landry D., O'shea M., Braden G. Oxcarbazepine Therapy for Complete Central Diabetes Insipidus // *Case Rep Nephrol Dial.* 2018, Jan 31; 8 (1): 20–24. DOI: 10.1159/000485244. eCollection 2018 Jan-Apr.
36. Bhatia M. S., Goyal A., Saha R., Doval N. Psychogenic Polydipsia — Management Challenges // *Shanghai Arch Psychiatry.* 2017, Jun 25; 29 (3): 180–183. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.216106.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
Л. И. Бикбаева

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.57.81.007

Инсипидарный синдром у детей и подростков (часть 3)/ В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева
Для цитирования: Лечащий врач № 8/2019; Номера страниц в выпуске: 38-41
Теги: дети, подростки, водно-электролитический баланс

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.