

Инсипидарный синдром у детей и подростков

В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Часть 1

Поступление и выделение воды у здоровых людей меняется в широких границах, однако осмотическая концентрация плазмы сохраняется в узком интервале. Это связано с балансом поступления и выведения почками воды.

Под инсипидарным синдромом понимают сочетание полидипсии, полиурии и гипостенурии. Полидипсия — патологически усиленная жажда, удовлетворяемая приемом воды в чрезмерно больших количествах (взрослыми более 2 л в сутки, детьми первых месяцев жизни более 160 мл на 1 кг массы тела). Полиурия — увеличенное, по сравнению с нормой, выделение мочи (для взрослых — выше 2000 мл в сутки). В связи с разнообразием этиологических факторов данной патологии синдромальный подход является базовым звеном на пути диагностического поиска и формирования клинического диагноза. Такой подход систематизирует и уменьшает появление врачебных ошибок.

Физиология водно-электролитного обмена

В здоровом организме в оптимальных условиях через легкие, кожу и кишечник выделяется приблизительно постоянное количество воды, а сохранение водного баланса обеспечивается главным образом выделительной функцией почек, в регуляции которой важнейшую роль играют аргинин-вазопрессин (АВП) — антидиуретический гормон (АДГ), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), натрийуретические пептиды. При этом связывающим звеном данных систем являются осмо-, баро- и волюморецепторы сосудистой стенки.

Нейрогипофизарные гормоны — АВП и окситоцин — образуются в парных супрооптических ядрах (СОЯ) и паравентрикулярных ядрах (ПВЯ) гипоталамуса, которые располагаются в стенке III желудочка. Синтезированные нейрогормоны транспортируются в связанном с нейрофизинами состоянии по аксонам нейрогипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза, где скапливаются в виде гранул в окончаниях крупных нейронов. Аксоны этих клеток, в свою очередь, тесно связаны с капиллярами венозного сосудистого сплетения, куда экзоцитозом секретируются АДГ и окситоцин. Главным стимулятором синтеза и секреции указанных гормонов являются глутаминовая кислота, а супрессором — гамма-аминомасляная кислота [1].

Предшественником АВП является копептин (С-терминальный участок проаргинин-вазопрессина (СТ-проAVP)), который синтезируется в ядрах гипоталамуса. Физиологическая функция копептина до сих пор не до конца ясна. Вероятнее всего, он играет определенную роль в правильном структурном образовании провазопрессина и функционирует в качестве шаперона, увеличивая образование активной массы гормонов.

Вначале копептин участвует в образовании особого комплекса — препровазопрессина, состоящего из СТ-проAVP, нейрофизина-II (белок-транспортер AVP из гипоталамуса в нейрогипофиз) и AVP. В процессе транспорта по аксонам происходит отщепление от препровазопрессина сигнального пептида, образуется прогормон (AVP-нейрофизин-II). В нейросекреторных гранулах задней доли гипофиза окончательно пре-про-AVP протеолитически расщепляется в AVP, нейрофизин-II и копептин, которые высвобождаются в большой круг кровообращения [2].

В настоящее время установлено, что в кровь копептин выделяется вместе с AVP в эквивалентных количествах. В отличие от последнего, копептин отличается большей стабильностью в плазме и сыворотке, и его определение позволяет более точно диагностировать все виды несахарного диабета, первичной полидипсии, гипонатриемии.

Другой фрагмент предшественника вазопрессина — нейрофизин II — действует как белок-транспортер вазопрессина из гипоталамуса в нейрогипофиз [3].

Физиологические эффекты АВП вызваны влиянием гормона на V₂-рецепторы, расположенные в эпителии дистальных отделов канальцев и собирательных трубочек нефрона. Активируясь при связывании с АДГ, рецептор V₂ вызывает повышение цАМФ. Это приводит к передвижению в сторону апикальной поверхности внутриклеточных везикул, содержащих аквапорины (АКП) — мембранные протеины, которые формируют поры в клетках собирательных трубочек нефрона. Следствием чего повышается проницаемость канальцев для воды. Ген, кодирующий информацию о АКП, локализуется у человека на 12-й хромосоме. Инактивация самого АДГ происходит в почках, печени, молочных железах [4, 5].

Помимо АДГ, в поддержании осмотической концентрации плазмы, обеспечивающей нормальную работу клеток, существует механизм жажды. Это субъективное ощущение человека, возникающее при относительном или абсолютном дефиците воды в организме [6].

Формирование данного чувства связано с возбуждением питьевого центра, локализованного в структурах гипоталамуса. Как и секреция АВП, указанный механизм может стимулировать увеличение осмотического давления в плазме или снижение внутрисосудистого объема циркулирующей крови (ОЦК).

Однако в физиологических условиях на водный гомеостаз в большей степени оказывает влияние объем экскреции воды с мочой под действием АДГ, нежели количество жидкости, выпитой под действием жажды. Так, неконтролируемое потребление жидкости приводит к избыточному поступлению воды в организм, излишки которой в физиологических условиях экскретируются почками в результате подавления синтеза АДГ [7].

У здоровых людей осмотическое давление внеклеточной жидкости составляет 270–290 мОсм и поддерживается в узких пределах. Даже незначительное увеличение осмолярного давления в плазме (< 1%) вызывает быстрый выброс АДГ в кровь [1]. 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.

Водный баланс поддерживается в тесной связи с обменом натрия. Это основной катион внеклеточной жидкости, и именно он определяет осмоляльность плазмы, ОЦК и артериальное давление (АД). А обмен натрия, в свою очередь, находится под контролем РААС.

Факторами, контролирующими работу РААС, являются: снижение давления в артериолах почек, которое определяется барорецепторами юкстагломеруллярного аппарата (ЮГА); снижение концентрации Na^+ в первичной моче; повышение уровня K^+ (даже в пределах физиологического диапазона).

Под влиянием пусковых механизмов клетки ЮГА, расположенные вдоль терминальной части приносящих артериол почечных клубочков, активируются, и из них в плазму крови секретируется фермент ренин. Попав в кровь, ренин превращает ангиотензиноген, циркулирующий в плазме крови, в ангиотензин I, который не имеет биологической активности. Затем последний при участии ангиотензинпревращающего фермента трансформируется в ангиотензин II.

Физиологическое действие ангиотензина II осуществляются через специфические ангиотензиновые рецепторы двух типов — AT1 и AT2. Сердечно-сосудистые, почечные, надпочечниковые эффекты реализуются через рецепторы AT1, в результате чего в надпочечниках секретируется альдостерон [8].

Альдостерон легко диффундирует через клеточные мембрани, где оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидные рецепторы. Эффекты действия альдостерона обусловлены влиянием на обмен калия и натрия в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона через белки-транспортеры Na^+ , белки-транспортеры K^+ , ферменты водородно-калиевой аденоцитрифосфатазы (протоновой помпы). Активация последней приводит к задержке натрия и, соответственно, повышению АД и ОЦК.

В регуляции водно-электролитного баланса также принимает участие предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП) и натрийуретический пептид С-типа (СНП). Пусковыми факторами для выброса натрийуретических пептидов являются увеличение ОЦК, симпатический стимул, повышенный уровень ангиотензина II. Таким образом, происходит снижение активности РААС и увеличение натрийуреза дистальными канальцами [9].

Эти гормоны уменьшают реабсорбцию натрия, угнетая его транспорт в собирательных трубочках, и модулируют выделение АВП гипоталамусом. ПНП высвобождается при увеличении ОЦК. Влияние ПНП на почки опосредованно связано с угнетением РААС.

МНП синтезируется в желудочках мозга. Избыточное высвобождение его наблюдается при сердечной недостаточности, гипертензии, инсультах, черепно-мозговых травмах, нейрохирургических операциях. СНП вырабатывается в мозговой ткани. Его содержание растет при увеличении ПНП [10].

Патогенез

Инсипидарный синдром чаще всего возникает в результате нарушения реабсорбции воды в почечных канальцах в условиях недостаточной продукции АДГ при поражениях гипоталамуса, нейрогипофизарного тракта и задней доли гипофиза или вызывается рецепторными и ферментативными нарушениями в эпителии дистальных отделов канальцев и собирательных трубочек почек.

При снижении воздействия АДГ на V_2 -рецептор главных клеток собирательных трубочек происходит нарушение «встраивания» АВП-2 в апикальную клеточную мембрану, что вызывает снижение реабсорбции воды и приводит к повышению осмолярности плазмы вместе со снижением осмолярности мочи. Вода экскретируется в большом количестве, вызывая обезвоживание организма и неутолимую жажду.

В отсутствие АДГ мочевина не реабсорбируется в собирающих трубочках, что снижает осмоляльность интерстиция мозгового вещества почек, и тем самым нарушается всасывание воды, но реабсорбция натрия в этих

случаях сохраняется. Почки выделяют большие количества гипотоничной мочи. Гипоосмолярность крови не возникает до тех пор, пока количество потребляемой жидкости не превысит резервы экскреции (около 12 литров в сутки).

В основе патогенеза нефрогенного несахарного диабета (ННД) лежат врожденные рецепторные или ферментативные нарушения в эпителии дистальных отделов канальцев и собирательных трубочек почек, приводящие к резистентности рецепторов к действию АДГ. Дефектный ген V₂-рецептор неспособен реагировать на АДГ. Снижается активация аденилатциклазы и образование цАМФ, что вызывает нарушение встраивания АВП-2 в люминальную мембрану клеток собирательных трубочек. Последние не реагируют на АДГ, нарушается реабсорбция воды, развивается полиурия [7].

Избыточная потеря воды также наблюдается при высоком содержании в клубочковом фильтрате осмотически активных веществ (сольвентов). К ним относятся калий, натрий, кальций, мочевина, глюкоза и др.

Полиурия считается классическим симптомом гиперкальциемии. В этом случае активируются кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) в восходящей петле Генле, вызывая ингибирование котранспортера (Na⁺-K⁺-2Cl⁻), что приводит к снижению реабсорбции калия, хлорида и натрия, избыточная экскреция которых нарушает реабсорбцию воды. Помимо того гиперкальциемия тормозит эффект действия АДГ на активный перенос аквапоринов из цитоплазмы эпителиоцитов собирательных трубочек в их мембранны [11]. Оба эти механизма формируют инсипидарный синдром.

Гипокалиемическое повреждение эпителия почечных канальцев на фоне общего гипокалиемического алкалоза нарушает ряд почечных функций и, главным образом, концентрирование мочи. Снижается чувствительность V₂-рецепторов собирательных трубочек нефрона к АДГ, поэтому, несмотря на его избыток в крови, реабсорбция воды резко снижена. Указанная патология приводит к полиурии, гипостенурии, никтурии, протеинурии и склонности к гипогидратации.

При сольтеряющих нефропатиях реабсорбция натрия нарушается из-за повреждения канальцев или из-за снижения чувствительности канальцев к альдостерону. Гиперосмолярность плазмы при гипернатриемии в сочетании с гипогидратацией приводит к чрезмерному возбуждению центра жажды в гипоталамусе, что клинически проявляется полидипсией.

Полиурия при сахарном диабете по своему генезу является осмотической. Гликемия, превышающая 10 ммоль/л, приводит к фильтрации в клубочках глюкозы больше, чем может реабсорбироваться в канальцах. Происходит нарастание нереабсорбируемого осмотически активного сольвента, который удерживает воду в просвете канальца. Чем выше гликемия, тем резче выражена полиурия.

Усиленный почечный клиренс сольвентов без повышения их уровня в крови характерен для постобструктивной полиурии, сольтеряющего нефрита, хронической болезни почек (ХБП), гиперальдостеронизма [9].

Избыточное употребление воды, введение гипотонических растворов в сосудистую систему приводят к снижению концентрации АДГ в плазме крови и, соответственно, уменьшению реабсорбции воды в канальцевой системе нефрона. При ограничении употребления жидкости самочувствие больных остается удовлетворительным, при этом уменьшается количество мочи, а ее осмолярность повышается до физиологических пределов.

Белковое голодание или бессолевая диета также нарушают концентрационную функцию почек и вызывают полиурию. При этом содержание эндогенного АДГ может быть нормальным или повышенным, а прием АДГ не устраняет симптомы заболевания, это связано с многими факторами, в том числе с дефицитом АКВ-2 [7].

Нозологические формы нарушения водного баланса

Центральный несахарный диабет

В клинической практике чаще встречается центральный (гипоталамический, гипофизарный) несахарный диабет (ЦНД). Дефицит вазопрессина может быть связан с нарушением образования в ядрах гипоталамуса, транспорта по гипоталамо-гипофизарному тракту, выделения гормона из гипофиза в кровь. Чаще заболевание встречается при поражениях в области воронки гипофиза.

Тенденцию к росту распространенности центральных форм несахарного диабета связывают с повышением числа оперативных вмешательств, проводимых на головном мозге, с высокой частотой черепно-мозговых травм, при которых случаи развития ЦНД составляют около 30%. Считается, что ЦНД одинаково часто страдают как женщины, так и мужчины. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет [12]. Клинически данная форма нарушения проявляется экскрецией большого количества мочи с низкой относительной плотностью, дегидратацией и жаждой. Эти симптомы появляются при поражении не менее 80% секреторных клеток.

Генетический нейрогипофизарный НД

Семейный ЦНД составляет около 5% всех случаев заболевания. Наследуется в основном по аутосомно-доминантному типу и развивается в результате инактивирующих мутаций в гене *AVP-NP11*, приводящих к продукции провазопрессина с измененной пространственной структурой. Мутантный провазопрессин стимулирует аутофагоцитарный процесс, который оказывает нейротоксическое действие и вызывает гибель АВП-секретирующих нейронов. Подобные мутации в гене AVP описаны в последовательностях сигнального пептида, нейрофизина II и самого гормона [1].

Клинически при рождении и в раннем детстве водный баланс нормальный. Симптомы компульсивного потребления жидкости появляются в юности, и затем полидипсия и полиурия сохраняются на протяжении всей жизни.

Синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром)

Это редкий генетически обусловленный синдром, при котором сочетаются несахарный и сахарный диабеты, атрофия зрительных нервов и нейросенсорная тугоухость. В одних случаях возникновение заболевания связано с инактивирующими мутациями в гене *WFS1* (локусы p16.1 и q22–24 на хромосоме 4), который кодирует 890-й аминокислотный гликопротеин (вольфрамин), обнаруживаемый в эндоплазматическом ретикулуме. Нарушение функции вольфрамина приводит к нарушению внутриклеточного кальциевого обмена с последующей гибелью клетки. В других случаях синдром вызывается делециями в митохондриальном геноме. Наследуются обе формы по аутосомно-рецессивному типу [13].

Обычно заболевание дебютирует сахарным диабетом и атрофией зрительных нервов в первом десятилетии жизни. В последующие десять лет возникают ЦНД и нейросенсорная тугоухость. Во взрослом состоянии развиваются редкие проявления этого синдрома — дилатация мочевыводящих путей, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, прогрессирующая атаксия с атрофией ствола головного мозга, гипогонадизм, нарушение психики. Специфическая терапия для синдрома Вольфрама не разработана. При сахарном и несахарном диабете проводится заместительная терапия.

Синдром де Морсье (септооптическая дисплазия)

Заболевание связано с мутацией в гене *HESX1*, который находится на 3-й хромосоме (сегмент 3p21.2-p21.1). Чаще встречается у лиц женского пола и характеризуется отсутствием прозрачной перегородки, гипоплазией зрительных нервов, хиазмы и гипофиза. Синдром де Морсье проявляется в раннем детском возрасте [14]. В период новорожденности фиксируют более длительное течение желтухи, симптомы гипогликемии, миотонии, отставание в физическом развитии.

Однако часто данные изменения остаются незамеченными, и родители впервые обращают внимание на проблему, когда впервые обнаруживают патологию зрительного анализатора ребенка: у детей отмечают нистагм, косоглазие, нарушение фиксации зрения. С прогрессированием синдрома выявляются отставание в интеллектуальном развитии, возможно возникновение эпилептических припадков.

Эндокринные нарушения обусловлены пороками развития гипофиза, выраженность которых варьирует от изолированного дефицита каких-либо гормонов до пангипопитуитаризма. Поэтому часто дефекты гипоталамо-гипофизарной области сочетаются с ЦНД [9].

Диагностика основывается на данных осмотра пациента, неврологического и офтальмологического обследования, магнитно-резонансной томографии головного мозга, молекулярно-генетических методов исследования. Лечение требует стандартной заместительной гормонотерапии.

Окулоцереброренальный синдром Лоу

Редкое мультисистемное расстройство, вызываемое мутациями в гене *OCRL* (хромосома Xq25–26), который кодирует инозит-полифосфат-5-фосфатазу. Встречается только у мужчин, женщины являются носительницами этого гена. Типичным для синдрома является наличие врожденной катаракты, проксимальной дисфункции почечных канальцев, умственной отсталости [15].

Первыми проявлениями мутации с самого рождения являются изменения со стороны зрительного анализатора и тяжелая мышечная гипотония, которые могут считаться отдельными симптомами разных заболеваний. Типичен внешний вид больного: большие уши, седловидный нос, выраженные признаки ракита, голубые склеры.

Почечная дисфункция развивается гораздо позднее, но именно низкомолекулярная протеинурия является главным признаком синдрома Лоу и наблюдается у всех пациентов. Это состояние отражает нарушение эндоцитоза, опосредованного дефектом мегалин-кубулинового рецептора в проксимальных канальцах.

Диагностическими особенностями является наличие ретинолсвязывающего белка в моче, который увеличивается примерно в 1000 раз выше верхнего предела нормы. Альтернативными маркерами являются альфа-1 и бета-2 микроглобулин, последний же нестабилен при pH мочи < 5,5. Хотя экскреция низкомолекулярных белков с мочой повышена, концентрация сывороточного альбумина в норме.

Другие характерные особенности — прогрессирующее отставание в физическом и психомоторном развитии, которое наблюдается в первые годы жизни ребенка. У многих пациентов развивается изнурительная артропатия. Лечение симптоматическое, продолжительность жизни редко превышает 40 лет.

Приобретенный центральный несахарный диабет

Краниофарингеома

Доброкачественная эпителиальная опухоль с внутричерепной локализацией, развивающаяся вследствие нарушения процессов инволюции эмбриональных клеток краниофарингеонального пути (карман Ратке). У большинства больных выявляется мутация в гене β -катенина. В большинстве случаев заболевание диагностируется на поздней стадии, иногда через несколько лет после первых симптомов. В дебюте болезни чаще встречается внутричерепная гипертензия, сопровождающаяся головными болями, тошнотой.

В зависимости от расположения опухоли по отношению к хиазме возникают различные варианты сужения полей зрения. Несахарный диабет до операции наблюдается у 17% пациентов. Вследствие поражения структур гипоталамо-гипофизарного тракта нарушается секреция гормонов роста, гонадотропных, тиреотропных гормонов, адренокортикотропного гормона гипофиза [16].

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

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

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.54.33.008

Инсипидарный синдром у детей и подростков (часть 1)/ В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева
Для цитирования: Лечебный врач № 6/2019; Номера страниц в выпуске: 34-37
Теги: дети, подростки, водно-электролитный баланс

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