

Н.О. Кравчун

НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України", Харків

ВСТУП

Синдром нецукрового діабету включає стани, що проявляються поліурією із низькою питоною вагою сечі. Потреба здорової людини в рідині на добу складає близько 2 л. Постійність венозного балансу в організмі підтримується нормальною секрецією вазопресину, кількістю споживаної рідини, яка залежить від відчуття спраги та функції нирок [1].

Водний баланс є найважливішою складовою гомеостазу, точніше його основою. Вода – це найважливіший неорганічний компонент організму, який забезпечує зв'язок між зовнішнім і внутрішнім середовищами, транспорт речовин між клітинами й органами, у воді здійснюються всі хімічні реакції в клітинах, органах і тканинах, підтримується зв'язок між ними, це основа будь-якої рідини організму. Вода як розчинник органічних і неорганічних речовин є основним середовищем розгортання метаболічних процесів. За її участю формуються клітинні мембрани, транспортні елементи крові, макромолекулярні та надмолекулярні структури. Завдяки високій теплоємності та теплопровідності вода бере участь у терморегуляції, забезпечуючи виведення тепла з організму (тепловіддачу) за допомогою потовиділення, випаровування поту, теплової задишки. Безперервне постачання організму водою є однією з основних умов підтримання його життєдіяльності. Слід зазначити, що вода складає понад 80% маси тіла новонародженого і майже 60% маси дорослої людини. Навіть найкомпактніша тканина організму – кісткова – містить близько 8% води.

У зв'язку з особливостями регуляції водного обміну його дисбаланс в організмі частіше носить характер зневоднення, тобто дегідратації. Зазвичай зневоднення виникає як ускладнення будь-якої соматичної або іншої патології, але може бути й самостійним синдромом. Найчастішою формою первинної дегідратації є нецукровий діабет. Нецукровий діабет – захворю-

вання, яке характеризується сечовиснаженням, підвищенням осмолярності плазми, що збуджує механізм спраги, і компенсаторним споживанням великої кількості рідини.

РЕГУЛЯЦІЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ

Через виняткову важливість водно-електролітного обміну система його контролю дуже складна. Система регуляції водного балансу забезпечує два основні гомеостатичні процеси: по-перше, підтримку постійності загального об'єму рідини в організмі, по-друге, оптимальний розподіл води між водними просторами і секторами організму. До чинників підтримки водного гомеостазу належать осмотичний та онкотичний тиск рідини водних просторів, гідростатичний і гідродинамічний тиск крові, проникність гістогематичних бар'єрів та інших мембран, активний транспорт електролітів і неелектролітів, нейроендокринні механізми регуляції діяльності нирок та інших органів виділення, а також питна поведінка та спрага.

Основу системи регуляції водного гомеостазу складають три гормонально-гуморальні чинники: антидіуретичний гормон (АДГ) задньої частки гіпофіза – вазопресин, група мінералокортикоїдних гормонів, передсердні натрійуретичні чинники, або пептиди (ПНП). Їх вплив реалізується, в основному, трьома шляхами: через гіпоталамус, нирки та серцево-судинну систему. Проте до регуляторів та ефекторів водно-електролітного балансу можна віднести практично всі "периферичні" гормони і всі без винятку органи та системи.

Основні ланки регуляції водно-електролітного обміну наведено на рис. 1.

Система регуляції водно-сольового балансу має два компенсуючі компоненти:

- 1) травний тракт, який може приблизно коригувати порушення водно-сольового балансу завдяки спразі та сольовому апетиту;
- 2) нирки, що забезпечують адекватну для

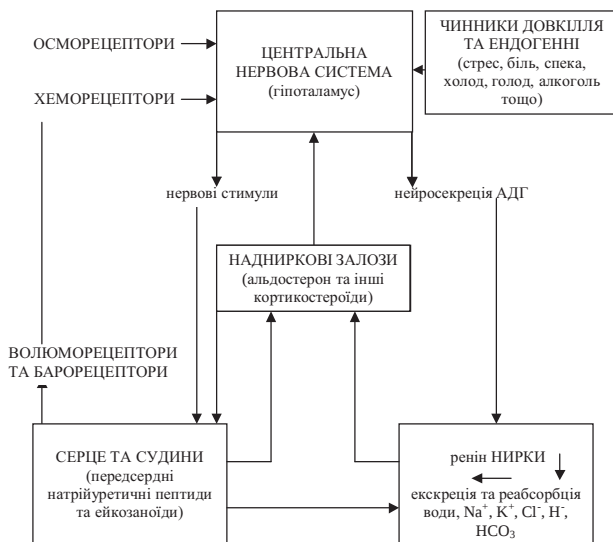


Рис. 1. Схема регуляції водно-електролітного обміну.

збереження балансу затримку в організмі або екскрецію води та солей.

Пріоритетність гіпоталамо-нейрогіпофізарної вісі у регуляції водно-сольового обміну обумовлено насамперед тим, що синтез, зберігання та секреція гормону вазопресину здійснюється саме цією системою. Вазопресин є нонапептидом, який складається з шестичленного кільця, замкнутого дисульфідним містком, і тричленної кінцевої частини (рис. 2).

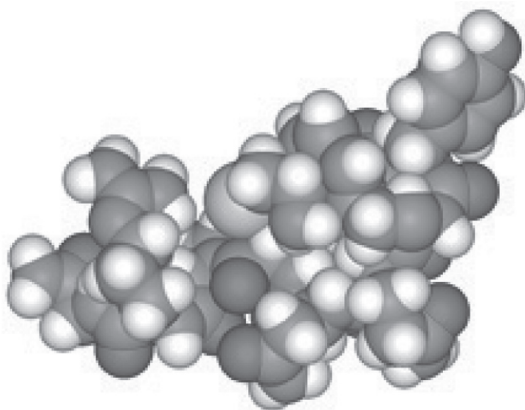


Рис. 2. Модель молекули вазопресину.

АДГ є центральним регулятором, який активує абсорбцію води у дистальних каналцях нефрона.

Регуляція секреції АДГ (рис. 3) [3, 8, 11]

А. Осмоляльність плазми. У фізіологічних умовах головним чинником, що регулює секре-

цію АДГ і спрагу, є осмоляльність плазми. Осморецептори гіпоталамуса вельми чутливі до коливань осмоляльності: її зсув лише на 1% призводить до помітних змін секреції АДГ.

1. Гіпоосмоляльність. Коли осмоляльність плазми стає нижчою від порогової (близько 280 мосмоль/кг), секреція АДГ гальмується. Це призводить до виведення великого об'єму максимально розведеної сечі. Підвищеному виведенню води запобігає подальше зниження осмоляльності плазми, навіть за значного споживання рідини.

2. Гіперосмоляльність. Із підвищенням осмоляльності плазми секреція АДГ посилюється. Коли осмоляльність досягає приблизно 295 мосмоль/кг, концентрація АДГ стає достатньою для забезпечення максимального антидіуретичного ефекту (об'єм сечі <2 л/добу; осмоляльність сечі >800 мосмоль/кг). Одночасно активується і механізм тамування спраги, що приводить до збільшення споживання води та перешкоджає дегідратації організму.

3. Чутливість рецепторів гіпоталамуса до різних розчинених у плазмі речовин неоднорідна. Найсильніші стимулятори секреції АДГ – іони натрію й аніони, що утворюються внаслідок дисоціації солей натрію. Глюкоза стимулює секрецію АДГ лише за відсутності інсуліну, сечовина трохи стимулює або взагалі не стимулює секрецію АДГ.

4. Залежність між рівнем АДГ і осмоляльністю плазми виражається формулою: концентрація АДГ (нг/л) = $0,38 \times [\text{осмоляльність плазми (мосмоль/кг)} - 280]$. Відповідно до цієї формули максимально концентрована сеча утворюється за осмоляльності плазми 290-292 мосмоль/кг і концентрації АДГ у плазмі 5-6 нг/л.

В. Об'єм циркулюючої крові (ОЦК). Секреція АДГ залежить від ОЦК і регулюється барорецепторами легеневих артерій (барорецепторами системи низького тиску).

1. Рефлекси з барорецепторів легеневої артерії гальмують секрецію АДГ. Гіперволемія або розтягування легеневої артерії катетером Свана-Ганца стимулює ці рецептори та спричиняє зниження секреції АДГ. Навпаки, гіповолемія посилює секрецію АДГ.

2. Барорецепторна система регуляції є менш чутливою, ніж осморецепторна: для стимуляції секреції АДГ необхідно зниження об'єму крові у судинах малого кола на 5-10% (такий самий ефект досягається за зміни осмоляльності плазми лише

на 1%). Проте подальше падіння ОЦК призводить до активації барорецепторів аорти та сонних артерій (барорецепторів системи високого тиску) і до експоненціального зростання рівня АДГ. Значне підвищення рівня АДГ може спричинити клінічно значущий вазопресорний ефект.

3. Осморецепторну та барорецепторну системи регуляції секреції АДГ тісно пов'язано. Падіння тиску в лівому передсерді (за гіповолемії та артеріальної гіпотонії) знижує поріг збудливості осморецепторів і збільшує чутливість системи осморегуляції секреції АДГ. Підвищення тиску в лівому передсерді (за умов гіперволемії й артеріальної гіпертонії) підвищує поріг збудливості осморецепторів і зменшує чутливість системи осморегуляції секреції АДГ.

В. Нудота – надзвичайно сильний і швидкодіючий стимулятор секреції АДГ. Нерідко навіть за короточасних нападів нудоти, що не супроводжуються блювотою або змінами артеріального тиску (АТ), рівень АДГ зростає у 100-1000 разів. Нудота може бути причиною (хоча й не основною) посилення секреції АДГ, що спостерігається за вазовагальних нападів, кетоацидозу, гострої гіпоксії, запаморочення, а також на тлі приймання циклофосфаміду й інших лікарських засобів, що викликають блювоту.

Г. Інші чинники, що впливають на секрецію АДГ, наведено у табл. 1 [8].

Таблиця 1

Чинники, що впливають на секрецію антидіуретичного гормону

Стимулятори	Інгібітори
Простагландин Е2	Альфа-адреностимулятори
Наркотичні анальгетики	Передсердний натрійуретичний гормон
Нікотин	Алкоголь
Бета-адреностимулятори	Фенітоїн
Ангіотензинамід (синтетичний аналог ангіотензину II)	
Засоби для наркозу	
Гіпоксія	
Гіперкапнія	
Вінкристин	
Циклофосфамід	
Клофібрат	
Карбамазепін	
Метоклопрамід	
Барбітурати	
Гістамін	
Ацетилхолін	

Д. Спрага та секреція АДГ регулюються однаково. Осморецептори, що беруть участь у регуляції тамування спраги, схожі з осморецепторами, які контролюють секрецію АДГ. Поріг осмольності для тамування спраги зазвичай вищий, ніж для секреції АДГ. Гіповолемія запускає механізм тамування спраги навіть за нормальної осмольності плазми. Крім того, гіповолемія стимулює ренін-ангіотензинову систему, яка, у свою чергу, стимулює секрецію АДГ. Інтеграція механізмів регуляції тамування спраги та секреції АДГ забезпечує підтримку осмольності плазми у вузькому діапазоні (285 ± 5 мосмоль/кг).

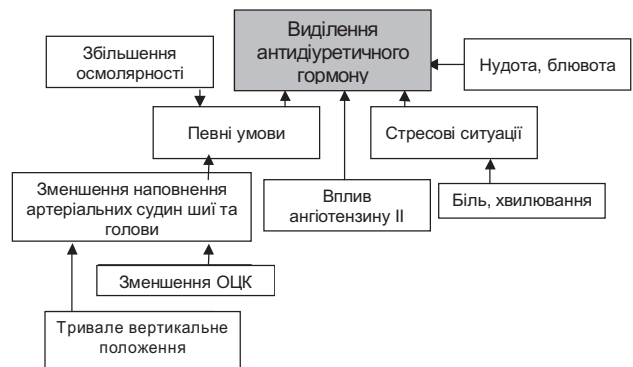


Рис. 3. Схема регуляції секреції антидіуретичного гормону.

Синтез, секреція та специфічна дія АДГ піддаються впливу багатьох ендогенних чинників і зовнішніх умов. Це одна з причин розмаїття етіопатогенетичних і клініко-лабораторних варіантів порушень водного гомеостазу, що відображає відповідна класифікація.

КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ НЕЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Класифікація нецукрового діабету

[4, 7, 9-11]

ЦЕНТРАЛЬНИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (ЦНД) (гіпоталамічний, гіпофізарний): порушення синтезу, транспорту або осморегульованої секреції вазопресину.

- Функціональної природи (ідіопатичний ЦНД):
 - спадково-генетичний;
 - синтез неповноцінного АДГ або нейрофізину.
- Органічної природи:
 - нейроінфекція;
 - черепно-мозкова травма;
 - наслідок операції або променевої терапії;

- г) пухлинний процес у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці;
- д) судинне ураження головного мозку;
- е) гранульоматози.

НИРКОВИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (нефрогенний, вазопресин-резистентний): резистентність нирок до дії вазопресину.

1. Порушення осмотичного градієнта в ниркових каналцях:
 - а) органічної природи (нефрит, нефроз, амілоїдоз);
 - б) функціональної або ятрогенної природи (осмотичні діуретики, глюкозурія, натрійурія).
2. Порушення чутливості ниркових каналців до АДГ:
 - а) первинне (порушення синтезу цАМФ, аденілатциклази);
 - б) вторинне (обструктивна уропатія, пересадка нирки, гіпокаліємія, гіперкальціємія, літій, метоксифлуран).

ПЕРВИННА ПОЛІДИПСІЯ:

- а) психогенна – компульсивне споживання рідини;
- б) дипсогенна – зниження порогу осморечепторів для спраги.

ГЕСТАГЕННИЙ:

під час вагітності; підвищене руйнування ендogenous вазопресину ферментом плаценти – аргінінамінопептидазою.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ:

у дітей до одного року; підвищення активності фосфодіестерази 5-го типу, що призводить до швидкої деактивації рецептора вазопресину.

ЯТРОГЕННИЙ:

рекомендації лікарів пити більше рідини, безконтрольне приймання діуретиків, приймання препаратів, що порушують дію вазопресину (демеклоциклін, препарати літій, карбамазепін).

СОЛЬВЕНТНА ПОЛІУРІЯ:

1. Надмірне введення електролітів (NaCl, NaHCO₃ тощо).
2. Надмірне введення неелектролітів (глюкоза, осмотичні діуретики).

У клінічній практиці, як правило, трапляються три основні типи нецукрового діабету: центральний, нефрогенний і первинна полідипсія.

Етіологія та патогенез нецукрового діабету

Причини – етіологічні варіанти ЦНД – численні, а їх відносна частота неясна, причому не

лише щодо співвідношення ідіопатичного й органічного ЦНД, але й стосовно конкретних причин. Наприклад, немає єдиної думки, чи є синонімами терміни "ідіопатичний ЦНД" і "генетичний ЦНД". За даними літератури [4, 6], частка спадкового, або генетичного ЦНД складає лише близько 5% від інших форм цього синдрому. Водночас ідіопатичний ЦНД складає приблизно половину всіх спостережень, а інша половина має органічну природу та пов'язана з морфологічними пошкодженнями гіпоталамо-гіпофізарної ділянки [4]. Разом із тим, потрібно знати, що чітко розділити ЦНД на функціональний і органічний неможливо, відомо, що початок ЦНД нерідко пов'язано з неспецифічною інфекцією – грипом, кором, вітряною, пневмонією, тифом тощо. У більшості таких випадків аутопсія не дозволяє виявити морфологічні зміни у відповідних структурах головного мозку. У зв'язку з цим логічно припустити, що інфекційний або будь-який інший етіологічний чинник відіграє роль тригера, що реалізує генетично обумовлену функціональну неповноцінність цих структур. Ступінь останньої можна уточнити за допомогою дегідратаційної проби, в ході якої контролюють наявність або відсутність позитивної кореляції між осмолярністю плазми та сечі (рис. 4), що відображає секрецію АДГ і його активність. Проба дозволяє диференціювати 4 типи ЦНД [11]. За першого типу відзначається незначне підвищення осмолярності сечі у відповідь на підвищення осмолярності плазми, що свідчить про практично повну відсутність АДГ.

Для ЦНД другого типу характерне ступенеподібне зростання осмолярності сечі, що вказує на порушення осморечепторного механізму стимуляції секреції АДГ. За ЦНД третього типу секреція АДГ у відповідь на стимуляцію запізнюється, а четвертий тип характеризується зниженою секреторною відповіддю.

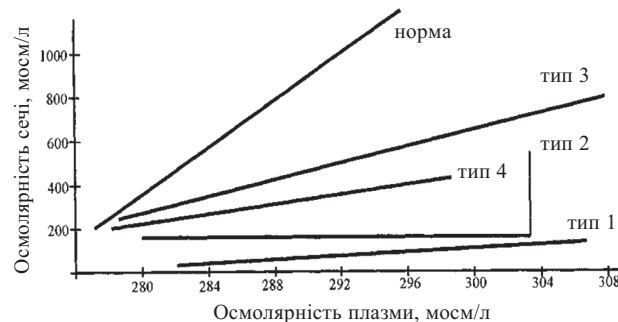


Рис. 4. Зв'язок осмолярності плазми та сечі у здорових осіб і хворих на центральний нецукровий діабет (за P. Streeton et al., 1997).

Таблиця 2

Етіологія центрального нецукрового діабету**Спадковий (родинний) центральний нецукровий діабет**

– Генетичні дефекти синтезу препроАДГ у гіпоталамусі або дефекти процесингу та транспорту проАДГ; успадкування аутосомно-домінантне.

Набутий центральний нецукровий діабет

– Ідіопатичний.
– Черепно-мозкова травма або операція у ділянці гіпоталамуса, гіпофіза.
– Пухлини: краніофарингіома, менингіома, рак молочної залози, рак легенів, метастази.
– Інфекції: енцефаліт, менингіт.
– Гранульоматози: саркоїдоз, гістіоцитоз Х, хвороба Вегенера.
– Ушкодження судин: аневризма, синдром Шихана, аортокоронарне шунтування.

Таблиця 3

Етіологія нефрогенного нецукрового діабету**Спадковий (родинний) нефрогенний нецукровий діабет**

– Мутації гена рецептора АДГ V2 типу на Xq28; успадкування рецесивне, зчеплене з X-хромосомою.

Набутий нефрогенний нецукровий діабет

– Гіперкальціємія, гіпокаліємія.
– Серпоподібно-клітинна анемія.
– Стан після обструкції сечових шляхів.
– Пієлонефрит.
– Амілоїдоз.
– Лікарські засоби: літій, демеклоциклін, метоксифлуран.

Не викликає сумнівів і суто органічний варіант ЦНД, наприклад, травматичної природи. Мається на увазі не лише черепно-мозкова травма у загальноприйнятому розумінні, але й нейрохірургічне втручання, зокрема, гіпофізектомія. Видалення гіпофіза, як правило, супроводжується тяжким синдромом поліурії-полідипсії, але прогноз у більшості таких пацієнтів сприятливий, оскільки ушкодження гіпофіза або його ніжки не веде до ретроградної атрофії відповідних ядер гіпоталамуса. Тому протягом 3-4 міс. такий ЦНД зазвичай ремітує [4, 8, 9].

Гіршим є прогноз ЦНД після променевої терапії з приводу пухлини або дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Нейрони супраоптичного та паравентрикулярного ядер дуже чутливі до променевої дії, тому нецукровий діабет, що розвивається у таких випадках, має стійкий, незворотний характер.

Таблиця 4

Етіологія синдрому гіперсекреції антидіуретичного гормону**Пухлини**

– Рак легенів, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки, сечового міхура, передміхурової залози.
– Лімфоми, лейкоз.
– Саркома Юїнга, мезотеліома.
– Тимома (карциноїд).

Захворювання легенів

– Пневмонія.
– Туберкульоз.
– Бронхіальна астма, пневмоторакс.
– Каверна, абсцес.
– Штучна вентиляція легенів під позитивним тиском.
– Емпієма плеври.
– Муковісцидоз.

Захворювання ЦНС

– Черепно-мозкова травма.
– Менингіт, енцефаліт, абсцес.
– Синдром Гійєна-Барре.
– Порушення мозкового кровообігу.
– Пухлини головного мозку.
– Епілепсія.
– Порфірія.
– Периферична нейропатія.
– Гідроцефалія.
– Синдром Шая-Дрейджера.
– Тромбоз печеристих синусів.
– Розсіяний склероз.
– Психози, алкогольний синдром абстиненту.

Лікарські засоби

– Препарати АДГ (надто десмопресин).
– Окситоцин.
– Хлорпропамід.
– Клофібрат.
– Вінкристин, вінбластин.
– Циклофосфамід.
– Карбамазепін.
– Фенотіазини.
– Галоперидол.
– Трициклічні антидепресанти.
– Інгібітори моноаміноксидази.
– Нікотин.
– Тіазидні діуретики.

ЦНД пухлинного ґенезу найчастіше обумовлено супраселярними неопроцесами: краніофарингіомою, пінеаломою, зрідка – метастатичним ураженням гіпоталамуса. Інтраселярні пухлини гіпофіза з викладеної вище причини ЦНД зазвичай не викликають. І лише за поширення таких пухлин за межі турецького сідла, з інвазією у гіпоталамус, розвивається нецукрове сечовиснаження.

Судинні порушення (ішемія, крововилив,

аневризма, серпоподібно-клітинна анемія), як і гранульоматозний процес (туберкульоз, саркоїдоз, сифіліс, гістіоцитоз, еозинофільний гранульоматоз), – винятково рідкісні причини ЦНД. Не виключається імунопатологічний механізм розвитку ЦНД внаслідок аутоімунної деструкції гіпоталамічних ядер або утворення антитіл до АДГ [4, 9].

Патогенез ЦНД пов'язано з двома механізмами: порушенням синтезу АДГ і/або порушенням його секреції. Крім цих, найчастіших патогенетичних форм ЦНД, які практично неможливо диференціювати між собою, виділяють дві інші – синтез біологічно неактивного АДГ і генетично детермінована функціональна неповноцінність нейрофізину, який не лише виконує транспортну функцію, але й виступає своєрідним каталізатором дії АДГ. Слід відзначити, що обидва останні патогенетичні варіанти ЦНД вважають казуїстикою.

Нирковий нецукровий діабет (ННД) теж має безліч причин, але також лише два механізми розвитку. Перший – це зменшення осмотичного градієнта в дистальних каналцях нефрону. Другий пов'язано з порушенням чутливості цих каналців до АДГ. Перший варіант має два підтипи, які трапляються приблизно з однаковою частотою: 1) зниження осмотичного тиску в інтерстиціальному просторі мозкової речовини нирок, що відбувається внаслідок порушення транспорту іонів K^+ і Na^+ ; 2) підвищення осмолярності первинної сечі через збільшення концентрації кристалічних або колоїдних осмогенів (глюкоза, Ca^{2+} , сечовина, декстрини тощо) [7].

За етіологією ННД може бути органічним (нефрит, нефротоксикоз), "дієтичним" (обмеження солі, нестача калію, білкові голодування), ятрогенним (діуретики, препарати літію та кальцію).

Етіологія другого патогенетичного різновиду ННД – недостатньої реакції нирок на АДГ – теж різноманітна. Первинний, ідіопатичний ННД пов'язано з вродженим дефектом аденілатциклази або цАМФ в епітелії дистальних каналців нирок, у зв'язку з чим вони не реагують на АДГ. Це невиліковна, але досить рідкісна патологія. Значно частіше спостерігається вторинна нечутливість нирок до АДГ, що супроводжує обструктивну уропатію, трансплантацію нирки, гіпокаліємію, гіперкальціємію, тривале призначення препаратів літію, нефротоксикоз та органічні ниркові синдроми (нефрит, амілоїдоз).

Вже наголошувалося, що кожну з двох патогенетичних форм ННД пов'язано з багатьма чинниками. У свою чергу, чимало етіологічних варіантів ННД реалізуються одночасно обома патогенетичними механізмами. Зазначені обставини вкрай ускладнюють діагностику ННД, а головне – добір найбільш ефективного методу лікування.

З огляду на базовий патогенетичний механізм психогенна полідипсія (ПП) є ідентичною ННД, оскільки обидва стани пов'язано з водною поліурією, тобто з підвищеною екскрецією води нирками. Проте їх етіологія та послідовність процесів, які ведуть до розвитку поліуричного синдрому, в основі своїй різні, що не лише виправдовує розділення цих станів, але й робить його необхідним і обов'язковим. За ПП первинним порушенням виступає навмисне й тривале споживання великої кількості рідини, на тлі якого розвивається вторинна поліурія. ЦНД і ННД, навпаки, первинно пов'язано з поліурією, а спрага та полідипсія виникають вторинно. На жаль, точно встановити з анамнезу послідовність подій важко, а клініко-лабораторні дані дуже швидко стають ідентичними. Водночас лікування цих синдромів абсолютно різне. Звідси – значна складність і відповідальність їх диференційної діагностики.

Етіологія більшості випадків синдрому ПП належить, очевидно, до сфери психопатології. Разом із тим, психогенія, безсумнівно, не єдиною причиною цього синдрому. Вживання збільшеної кількості рідини може бути пов'язаним із кліматичними, етнічними, соціальними й іншими чинниками та звичками, захворюваннями, що супроводжуються сухістю слизової оболонки рота і зіву (цукровий діабет, синдром Шегрена), або прийманням певних ліків (тіоридазин, атропін, клофелін).

Поліурію на тлі надмірного вживання води спочатку обумовлено підвищенням швидкості й об'єму клубочкової фільтрації внаслідок зростаючого ОЦК. Проте вже через 3-4 дні посилення фільтрація сприяє вимиванню електролітів і білка з клітин каналцевого епітелію, а також з інтерстиціального простору нефрона. У результаті зменшується осмотичний градієнт між цим простором і первинною сечею, а отже – здатність нефрона до реабсорбції води. По суті, мова йде про розвиток автотрогенного ниркового нецукрового діабету, патогенез якого розглянуто вище. Слід зазначити, що така автотро-

генія – явище дуже рідкісне. Патогенез сольвентної поліурії подвійний.

Перший механізм пов'язано з надмірним надходженням до кровотоку й посиленням виділенням нирками різних розчинних субстанцій (сольвентів) електролітної та неелектролітної природи. Концентрація сольвенту в сечі дистального відділу нефрона підвищується, зростає осмотичний тиск сечі та зменшується осмотичний градієнт між сечею та інтерстиціальним простором нефрона. Отже, у даному випадку мова йде про транзиторну ниркову поліурію або нирковий нецукровий діабет. В основі даного механізму розвитку поліурії лежить компенсаторна реакція, яку позначають як "осмотичний діурез". Останній виникає за некомпенсованого цукрового діабету, надмірного вживання з їжею кухонної солі, цукру, соди, а також після масивної інфузії відповідних розчинів. У клінічній практиці осмотичний діурез, що спричиняється інфузією розчинів манніту або сечовини, широко використовують як засіб дегідратаційної терапії. Для цієї форми сольвентної поліурії характерний нормальний або дещо підвищений артеріальний тиск (АТ), збільшення ОЦК, висока швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і відсутність набряків.

Другий патогенетичний варіант сольвентної поліурії пов'язано з посиленням нирковим кліренсом сольвентів без попереднього підвищення їх концентрації в крові. Мається на увазі функціональне або морфологічне ушкодження нефрона, коли він частково втрачає здатність до реабсорбції тих або інших сольвентів. Така поліурія характерна для постобструктивної уропатії, сільвтрачаючого нефриту (синдром Дебре-Фанконі-де Тоні), хронічного пієлонефриту, гіпоальдостеронізму різної етіології. Цей же механізм лежить в основі дії неосмотичних діуретиків. Відмінними рисами сольвентної поліурії є знижені рівні АТ і ОЦК, схильність до ортостатичної гіпотонії, серцевої недостатності та набряків, високий вміст азоту сечовини крові, зменшення ШКФ [7, 14].

КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА НЕЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Основні прояви всіх чотирьох етіопатогенетичних варіантів нецукрового діабету однакові. Це полідипсія, поліурія, спрага. Залежно від етіології та тривалості синдрому клініка доповнюється такими симптомами, як сухість шкіри і

слизових оболонок, периферичні або тотальні набряки, артеріальна гіпотензія або гіпертензія, аритмія серця, порушення нервово-м'язової збудливості у вигляді м'язової слабкості або, навпаки, судомного синдрому. Саме кардіальні порушення та міопатичний синдром, пов'язані з електролітним дисбалансом, дають привід розглядати нецукровий діабет як ургентний ендокринно-метаболічний синдром.

Менш складне завдання – діагностика сольвентної поліурії. Швидкому розпізнаванню сприяють анамнестичні дані про пероральне приймання або інфузію якого-небудь сольвенту, а також відносно легкий клінічний перебіг: поліурія щонайбільше 5 л на добу за відсутності невтоленної спраги і симптомів ексикозу. Крім того, за сольвентної поліурії відносна щільність та осмолярність сечі, як правило, не бувають нижчими від 1010 мосм/л і 300 мосм/л відповідно, тоді як за водної поліурії ці показники не перевищують 1005 мосм/л і 200 мосм/л відповідно. Кисла реакція сечі виключає бікарбонатний діурез, а визначення у добовій сечі натрію, кальцію, глюкози, сечовини й інших речовин верифікує діагноз.

Навпаки, діагностика трьох видів водної поліурії – ЦНД, ННД і ПП – дуже важка. Ці синдроми практично неможливо диференціювати ані за клінікою, ані за допомогою анамнезу. Більше того, в деяких випадках на клінічних підставах не можна напевно судити навіть про наявність патології. Це стерта, або асимптоматична форма нецукрового діабету, коли поліурії, по суті, немає, а є лише невелика ніктурія, тоді як спрага та полідипсія виникають лише за умов обмеженого доступу до рідини.

Легка форма нецукрового діабету, очевидно, представляє академічний інтерес, іншими словами – не має клінічного значення. Втім, іноді на клінічних підставах нелегко діагностувати і тяжкий нецукровий діабет. Це випадки, коли ЦНД або ННД поєднуються з порушенням чутливості гіпоталамічного центру спраги, у зв'язку з чим пацієнт не реагує адекватною полідипсією на зростання гіперосмолярності крові та на ексикоз. Подібне поєднання часто трапляється у літніх людей. Окрім виняткової складності в діагностичному та лікувальному плані, такі випадки представляють реальну загрозу для життя хворого.

Отже, на клінічних підставах диференціювати патогенетичні форми нецукрового діабету

неможливо. Певним орієнтиром може служити те, що за нецукрового діабету одразу розвивається ніктурія, тоді як на початку психогенної полідипсії ніктурія, природно, відсутня. Проте ця відмінність короткочасна, тому її діагностичне значення невелике.

Базові лабораторні симптоми трьох різновидів водної поліурії – низька питома вага й осмолярність сечі – ідентичні. Визначення концентрації АДГ у плазмі крові певною мірою допомагає верифікувати лише ЦНД, але не дозволяє диференціювати ННД і ПП. На початковій стадії ПП так само, як у деяких випадках ННД, можна зафіксувати помірну гіпонатріємію та збільшення ОЦК, тоді як ЦНД завжди супроводжується гіпернатріємією та зменшенням ОЦК. Але ці ознаки, як і відсутність ніктурії, є транзиторними та не дуже чіткими.

Диференційна діагностика (ЦНД, ННД, ПП):

- дегідратаційний тест;
- визначення рівня АДГ у сироватці (радіоімунний аналіз);
- проба з вазопресином (10-25 мкг інтраназально або 1-2 мкг підшкірно).

Єдиним способом диференційної діагностики трьох форм водної поліурії є двоступінчата комбінована функціонально-фармакологічна проба з позбавленням рідини та подальшим введенням вазопресину (АДГ). Першу частину проби – позбавлення рідини – можна використовувати під час скринінгу субклінічних форм нецукрового діабету і для розмежування 4 типів ЦНД (рис. 5).

Проба із сухою їдою (позбавленням рідини)

Вранці у день проведення проби визначають масу тіла пацієнта, частоту серцевих скорочень (ЧСС) та АТ, осмолярність плазми крові та сечі. Визначення осмолярності – ключовий тест проби, який краще виконувати за допомогою спеціального апарата – осмометра. Якщо пряма осмометрія неможлива, осмолярність плазми (ОП) і сечі (ОС) обчислюють таким чином:

$ОП \text{ (мосм/л)} = 2 \text{ (сив. } K^+ + \text{ сив. } Na^+) + \text{ глікемія} + \text{ сив. сечовина (усе в ммоль/л)}.$

$ОС \text{ мосм/л} = \text{дві останні цифри питомої ваги сечі помножити на } 33,3.$

Після стартового обстеження пацієнт припиняє пити та їсти те, що містить багато рідини. Суха їжа дозволяється. За пацієнтом безперервно спостерігають, щогодини контролюючи

та фіксуючи вказані параметри, надто ОП та ОС. Пробу негайно переривають, якщо маса тіла пацієнта знизилася більше, ніж на 3%, а також у разі появи клінічних ознак тяжкої дегідратації (головний біль, нудота, блювота, підвищення температури) та гіповолемії (тахікардія, низький АТ). У нормі через 2-4 год. ОС дорівнює ОП (300 мосм/л) і продовжує зростати, а через 4-6 год. сягає 800-1000 мосм/л.

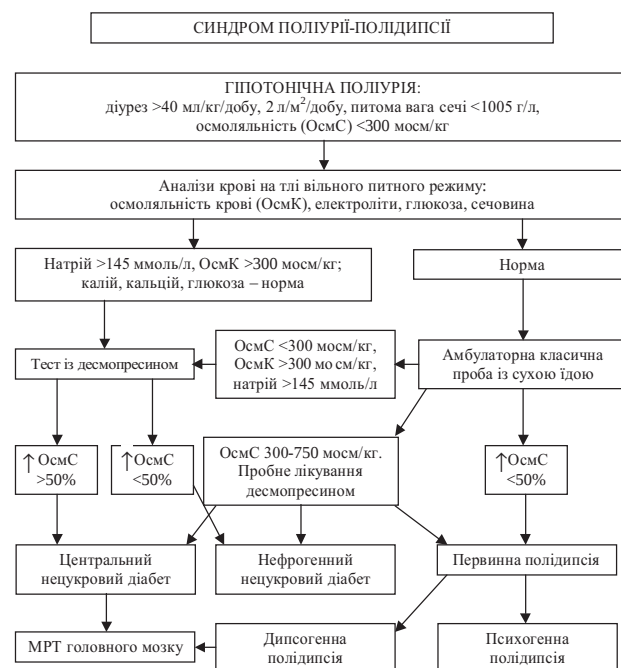


Рис. 5. Алгоритм диференційної діагностики нецукрового діабету.

За нецукрового діабету початкова ОС є дуже низькою (50-200 мосм/л), у процесі "безводної" проби не підвищується до рівня ОП, а через 3-4 години утворюється плато – коливання осмолярності у погодинних пробах сечі не перевищують ± 30 мосм/л. Водночас у хворих із нетривалою психогенною полідипсією ОП швидко росте, тобто проба є позитивною. Якщо проба з сухою їдою негативна, пацієнтові підшкірно вводять 5 ОД десмопресину і через 1 год. знову досліджують ОС. За ЦНД ОС різко зростає, а за ННД і тривалої ПП вона істотно не змінюється.

Для розмежування тривалої ПП і ННД хворому на декілька днів призначають дієту з високим вмістом солі та білка або інфузію відповідних розчинів, потім пробу повторюють. За ПП у результаті проведеного лікування відновлюється порушений осмотичний градієнт у нирках, і проба стає позитивною.

Інтерпретація результатів дегідратаційного тесту

Осмолярність сечі (мосм/кг)		Діагноз
Після дегідратації	Після введення десмопресину	
<300	>750	Центральний нецукровий діабет
<300	<300	Нефрогенний нецукровий діабет
>750	>750	Первинна полідипсія
300-750	<750	Частковий центральний нецукровий діабет Частковий нефрогенний нецукровий діабет Первинна полідипсія

Слід відзначити, що за допомогою зазначеної проби далеко не завжди вдається диференціювати численні форми нецукрового діабету. Крім того, що порушення водно-електролітного балансу можуть виникати на тлі різних ендокринопатій, соматичної патології або у зв'язку із застосуванням лікарських препаратів, існують змішані форми, коли поєднуються ЦНД і ННД, або коли у хворого з психогенною полідипсією наявний дефіцит АДГ. Нарешті, інколи порушення секреції АДГ має переміжний характер, тобто зниження секреції АДГ спонтанно переходить до підвищення, що супроводжується транзиторним синдромом Пархона [13].

Отже, діагностика нецукрового діабету – трудомісткий, багатоступінчатий і тривалий процес, який включає використання великого арсеналу лабораторних, інструментальних та інтраскопічних методів. Алгоритм діагностики нецукрового діабету наведено на рис. 6.

ЛІКУВАННЯ НЕЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Історія лікування ЦНД бере свій початок із 1912 р., з першого застосування за цього захворювання витяжки задньої частки гіпофіза. 1954 року американський біохімік Vincent du Vigneaud описав структуру та синтезував АДГ, роком пізніше за ці успіхи йому було присуджено Нобелівську премію. Препарати синтетичного АДГ мали ті ж недоліки, що й ендогенний АДГ, – дуже низьку ефективність і малу тривалість дії, часті побічні ефекти після інтраназального застосування. Таннат АДГ (пітресин), максимальна тривалість дії якого складала 5-6 днів, на той час вважався найбільш ефективним. Причинами обмеження його застосування були болючість внутрішньом'язових ін'єкцій, розвиток абсцесів у місці введення, часті епізоди передозування препарату. Переломним моментом стала поява 1974 року десмопресину – синте-

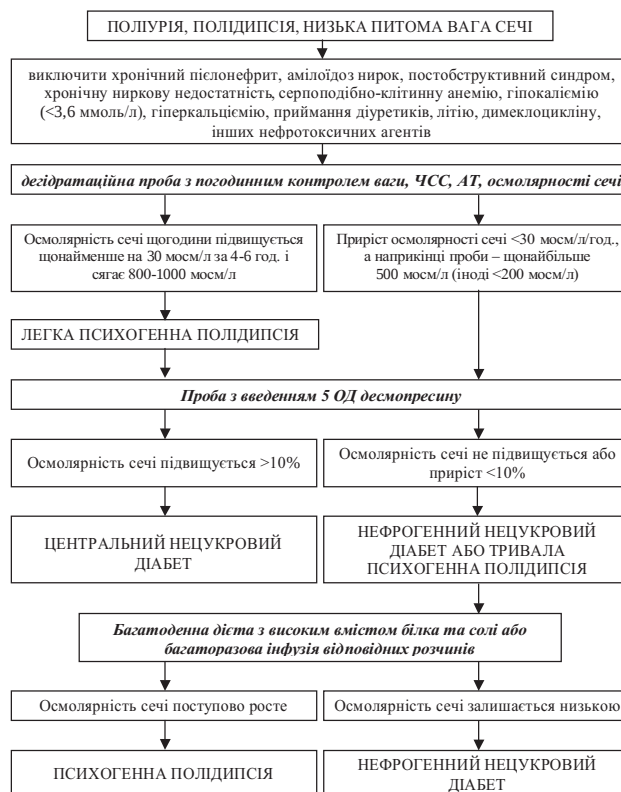


Рис. 6. Діагностика нецукрового діабету.

тичного аналога природного АДГ, специфічного агоніста V2-рецепторів, позбавленого судинозвужувальної активності, який справляв більш виражений і тривалий антидіуретичний ефект [2, 4, 5].

Понад 30 років у замісній терапії ЦНД застосовували десмопресин у краплях для інтраназального введення (адіуретин). На даний час існують дві форми десмопресину: таблетки мінірину (Ferring, Швеція) і спрей назальний дозований. Препаратом вибору для лікування ЦНД є синтетичний (генноінженерний) аргінін-вазопресин (десмопресин; 1-дезаміно-8,D). У вигляді розчину препарат вводять або інтраназально, по 1-2 краплі (10-20 мкг) 1-2 рази на день,

або підшкірно 5-10 ОД 2-3 рази на день. Таблетована форма містить 100 мкг або 200 мкг в одній таблетці. Дозу добирають індивідуально, і вона складає 1-3 таблетки на день. Середньодобові дози препарату для лікування ЦНД варіюють від 0,1 мг до 1,6 мг внутрішньо і від 10 мкг до 40 мкг інтраназально, що обумовлено індивідуальною чутливістю до препарату й особливостями кишкового та назального всмоктування [9, 12]. Потреба у препараті часто не корелює з об'ємом спожитої/виділеної рідини без лікування, індексом маси тіла або статтю пацієнта. Проте відзначено, що найменша потреба у препараті (0,1-0,2 мг/добу) характерна для пацієнтів із ЦНД поопераційного та травматичного ґенезу, а найбільша (до 1,2-2,4 мг/добу в 5-6 приймань) – для деяких пацієнтів з ідіопатичним варіантом ЦНД. Масляний розчин "вазопресин-таннат" пролонгованої дії вводять внутрішньом'язово 1 раз на день, у дозі 2,5-5 ОД, перед ін'єкцією злегка підігрівши та збовтавши ампулу. За умов відносно легкого перебігу ЦНД (типи 2, 3, 4) використовують фінлепсин (тегретол) у дозі 200-600 мг двічі на день, клофібрат 500 мг 4 рази на день або хлорпропамід 200-300 мг 1 раз на день.

ННД лікують гіпотіазидом 50-100 мг на добу або іншими діуретиками, що посилюють екскрецію натрію, обов'язково обмежують сіль в їжі та контролюють рівень калію у сироватці [12].

Лікування симптоматичного нецукрового діабету починають з усунення його причини (наприклад, пухлини).

Вчасна діагностика й ефективна терапія нецукрового діабету необхідні не лише для поліпшення якості життя цих хворих, але й для профілактики атонії сечового міхура з подальшим гідронефрозом. Адекватне лікування є надто актуальним для немолодих осіб, для яких внаслідок порушення функції центру спраги існує реальна небезпека тяжкої дегідратації з ушкодженням центральної нервової системи і навіть з летальним результатом.

Практичні рекомендації

1. Дозу мінірину слід добирати індивідуально для кожного хворого. Лікування треба починати з малих доз препарату (0,1 мг) із подальшим збільшенням дози відповідно до наявності спраги, показників діурезу та питомої ваги сечі.

2. Кореляції між віком пацієнта та добовою дозою мінірину немає. У хворих з ожирінням потребу в препараті підвищено.

3. Тривалість дії мінірину складає від 8 до 12 год., тому кратність приймання препарату – 2-3 рази на добу. Для кращого всмоктування мінірин рекомендується приймати за 30-40 хв. перед або через 2 год. після приймання їжі.

4. Слід звертати особливу увагу на перші 2-3 дні приймання препарату, коли через його передозування можуть виникати короточасні набряки обличчя та невелика затримка рідини з підвищенням питомої ваги сечі. За появи цих симптомів дозу препарату необхідно зменшити.

ПРОГНОЗ

Працездатність хворих на нецукровий діабет залежить від ступеня компенсації порушеного водного обміну, а за симптоматичних форм – від характеру та перебігу основного захворювання. Одужання пацієнтів спостерігається у випадках успішного видалення пухлини, специфічного лікування нецукрового діабету туберкульозного, малярійного, сифілітичного ґенезу. Профілактика симптоматичних його форм ґрунтується на вчасній діагностиці та лікуванні гострих і хронічних інфекцій, черепно-мозкових травм, зокрема родових і внутрішньоутробних, пухлин мозку та гіпофіза [12]. Нецукровий діабет, що розвивається у поопераційний період або під час вагітності, частіше носить транзиторний (нетривалий) характер; ідіопатичний, навпаки, стійкий. За відповідного лікування небезпеки для життя немає, хоча одужання фіксується зрідка. За призначення адекватної замісної гормональної терапії нерідко зберігається працездатність. Використання десмопресину дозволяє у багатьох хворих цілком відновити водний гомеостаз і працездатність. На даний час невідомо, як проводити профілактику "ідіопатичного" нецукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний [Текст]: руководство / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремниная. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
2. Дзеранова Л.К. Минирин в лечении несахарного диабета [Текст] лекция для врачей / Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова // РМЖ: эндокринология. – 2005. – Т. 13. – № 28 (252). – С. 1961-1965.
3. Дзеранова Л.К. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [Текст] / Л.К. Дзеранова // Мед. вестник. – 2006. – № 9 (352). – С. 23-28.

4. *Дзеранова Л.К.* Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения [Текст] / Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова // Лечащий врач. – 2006 – № 10. – С. 42-47.
5. *Диагностика несахарного диабета* [Электрон. ресурс] / под ред. Н. Алипова. – Режим доступа: <http://rosmedzdrav.ru>.
6. *Дифференциальная диагностика полиурии и артериальной гипертензии* [Электрон. ресурс]: реферат / [б. а.] – Пенза, 2010. – Режим доступа: <http://www.webkursovnik.ru>.
7. *Иванов Д.Д.* Почечный несахарный диабет [Текст] / Д.Д. Иванов // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 64.
8. *Имам Х.* Нарушения секреции и действия антидиуретического гормона [Текст] / Х. Имам, Д. Сауэрс // Эндокринология / под. ред. Н. Лавина; пер. с англ. В.И. Кандорра, Э.А. Антуха, Т.Г. Горлиной. – М., 1999. – Гл. 7.
9. *Лукияничков В.* Несхарный диабет [Текст] / В. Лукияничков, Л. Королевская // Мед. газета. – 2002. – № 80.
10. *Несхарный диабет* [Текст] / В.С. Лукияничков, Л.И. Королевская, Г.С. Зефирова [и др.] // Пробл. эндокрин. патології. – 2003. – № 2. – С. 77-85.
11. *Олейник В.А.* Несхарный диабет [Текст] / В.А. Олейник // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1. – С. 58.
12. *Пигарова Е.А.* Несхарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению [Текст] / Е.А. Пигарова // Доктор. Ру – 2009. – № 6 (50). – С. 29-34.
13. *Серкин Д. М.* Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона (синдром Пархона) [Электрон. ресурс] / Д.М. Серкин. – Режим доступа: <http://chitamed.ru>.
14. Штерн Н. Исследование функции эндокринных желез с помощью стимуляционных и супрессивных проб [Текст] / Н. Штерн, Д. Гриффин / Эндокринология / под. ред. Н. Лавина; пер. с англ. В.И. Кандорра, Э.А. Антуха, Т.Г. Горлиной. – М., 1999. – Приложение А.

РЕЗЮМЕ

Несхарный диабет: современные аспекты клиники, диагностики и лечения**Н.А. Кравчун**

В лекции освещены вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения несахарного диабета.

Ключевые слова: вазопрессин, несахарный диабет, дифференциальная диагностика, лечение.

SUMMARY

Diabetes insipidus: modern aspects of clinics, diagnostics and treatment**N. Kravchun**

Problems of pathogenesis, clinics, diagnostics, differential diagnostics and treatment of diabetes insipidus are reported.

Key words: vasopressin, diabetes insipidus, differential diagnostics, treatment.

Дата надходження до редакції 26.05.2011 р.