

М.Л. Кирилюк

НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Нецукровий діабет (*diabetes insipidus*) об'єднує декілька захворювань різної етіології, для яких є характерною гіпотонічна поліурія – виділення великих кількостей розведеної сечі.

Термін «діабет» (від грецького *diabaino* – проходити крізь) запровадив у I ст. н. е. Аретеус із Каппадокії, славнозвісний своїми докладними описами різних хвороб. Німецький лікар Іоганн Франк 1974 року винайшов дріжджовий метод визначення глюкозурії, на підставі якого поділив діабет на цукровий і нецукровий. Альфред Франк 1912 року пов'язав нецукровий діабет з ураженням нейрогіпофіза, надавши опис пацієнта з вогнепальним пораненням, у якого під час рентгенографії було виявлено кулю, що застрягла у задній частині турецького сідла. 1913 року професор Р. Вельден (R. von den Velden) виявив антидіуретичний ефект екстракту задньої частки гіпофіза. Друге підтвердження цього зв'язку належить німецькому лікарю-патологу Морісу Сіммондсу (Morris Simmonds). Він спостерігав жінку з раком молочної залози та нецукровим сечовиснаженням, в якій автопсією виявлено метастаз пухлини у ділянці турецького сідла з руйнуванням задньої частки гіпофіза та інтактною передньою часткою.

У клінічній практиці трапляються, головним чином, три основні типи нецукрового діабету центральний, нефрогенний і первинна полідипсія.

ЦЕНТРАЛЬНИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Визначення. Центральний нецукровий діабет – тяжке нейроендокринне захворювання, зумовлене дефектом синтезу, транспорту або осморегульованої секреції вазопресину (антидіуретичного гормону, АДГ), що призводить до нездатності нирок реабсорбувати воду та концентрувати сечу й проявляється вираженою спрагою та екскрецією великої кількості розведеної сечі.

Вперше виділив вазопресин і розшифрував його структуру американський біохімік, завідувач кафедрою біохімії в медичній школі університету

Дж. Вашингтона у Вашингтоні, лауреат Нобелівської премії з хімії (1955 р.) професор Вінсент дю Віньо (Vinsent du Vigneaud). Згодом було здійснено й синтез аргінін-вазопресину (1956 р.).

Вазопресин є нонапептидом, який складається з 6-членного кільця, замкненого дисульфідним містком, і 3-членної кінцевої частини. Генетичним локусом регуляції синтезу АДГ є ген *аргінін-вазопресин-нейрофізин II (AVP-N)*, картований на хромосомі 20p13. Цей ген ініціює синтез білка попередника препропресофізину у великоклітинних нейронах супраоптичних і паравентрикулярних ядер гіпоталамуса. У нейросекреторних гранулах під час аксонного транспорту до нейрогіпофіза прогормон ферментативно розщеплюється на три пептиди, з яких він складається: аргінін-вазопресин, нейрофізин і вазопресин-глікопептид. Ці нейросекреторні гранули генерують інтенсивно яскраву пляму нейрогіпофіза на T1-зважених МРТ знімках.

Вазопресин регулює водний баланс через V_2 -рецептори, локалізовані переважно у збиральних каналцях нирок, а також у висхідній петлі Генле та перигломерулярних трубочках. Ген V_2 -рецептора локалізовано на довгому плечі X хромосоми (Xq28) у локусі, асоційованому з вродженим X-зв'язаним вазопресин-резистентним нецукровим діабетом. Внаслідок активації V_2 -рецепторів білок «водної пори» аквапорину-2 вбудовується на поверхню апікальної мембрани, що підвищує проникність клітин для води й забезпечує її реабсорбцію з просвіту каналців назад до кров'яного русла, зменшуючи діурез. Позаниркові ефекти вазопресину (у великих дозах) здійснюються на рівні кровоносних судин (вазоконстрикція).

Виділення вазопресину стимулюється у разі гіповолемії (фізичного навантаження, гіпертермії), спраги, гіперкапнії, стресу (больового, емоційного), нудоти (у тому числі вазовагальних нападів, кетоацидозу, гострої гіпоксії, захитування, приймання препаратів, що викликають блювоту), гострої гіпоглікемії (інсулінотерапія), наркозу, під впливом нікотину, гістаміну, ацетилхоліну, адреналіну, ангіо-

тензину II та його аналогів, вінкристину, клофібрату, карбамазепіну, барбітуратів, великих доз апоморфіну, а пригнічується – під дією норадреналіну, глюкокортикоїдів, передсердного натрійуричного гормону, алкоголю, галоперидолу, антигістамінних препаратів (дипразин), деяких антипсихотичних препаратів (флувеназин) і протисудомних препаратів (дифенін, фенітоїн).

Епідеміологія. Поширеність нецукрового діабету в популяції становить 0,004-0,01% [US Census Bureau, Population Estimates, 2004]. Відзначається світова тенденція до росту поширеності центрального нецукрового діабету, що пов'язують із підвищенням числа хірургічних втручань на головному мозку й гіпофізі, а також кількості черепно-мозкових травм, за яких випадки розвитку нецукрового діабету складають до 30%. Вважається, що на нецукровий діабет однаково часто хворіють як жінки, так і чоловіки. Пік захворюваності припадає на другу-третю декади життя.

Етіологія. Центральний (гіпоталамічний, нейрогіпофізарний, нейрогенний, вазопресин-чутливий) нецукровий діабет розвивається за патології структури гена вазопресину, у випадку хірургічного пошкодження нейронів вазопресину, за врод-

жених анатомічних дефектів гіпоталамуса або гіпофіза, пухлин, інфільтративних, аутоімунних та інфекційних захворювань, що ушкоджують нейрони вазопресину або волокна трактів, за підвищеного метаболізму вазопресину (табл. 1).

Генетичні причини. Родинний центральний нецукровий діабет з автосомно-домінантним типом успадкування маніфестує протягом першої половини першої декади життя дитини (1-6 років). Початково нормальна секреція вазопресину поступово знижується з віком, що згодом веде до розвитку захворювання. Хвороба має високий ступінь пенетрантності, проте її вираженість може варіювати в одній родині, і можливо спонтанне поліпшення у середньому віці.

Родинну форму захворювання зумовлено мутаціями у гені *AVP-N*. Дефіцит вазопресину також виявляється за спадкового DIDMOAD синдрому (автосомно-домінантного, автосомно-рецесивного), який включає нецукровий діабет, цукровий діабет, атрофію зорових нервів і глухоту. Ген цього синдрому, відомого також як Wolfram-синдром, картовано на хромосомі 4p.

Вроджені анатомічні дефекти. Анатомічні дефекти середнього мозку, такі як септооптична

Таблиця 1

Етіологія центрального нецукрового діабету

Первинний

- спадковий (генетичний, родинний): синдром Вольфрама (DIDMOAD)
- вроджені анатомічні дефекти: септооптична дисплазія, голопрозенцефалія, мікроцефалія
- первинний нічний енурез

Вторинний (набутий)

- ідіопатичний
- черепно-мозкова травма
- нейрохірургічні втручання, променеве ураження
- пухлини (краніофарингіома, гліома, гермінома, пінеалома, метастази)
- синдром порожнього турецького сідла
- гранульоматозне ураження ЦНС (гістіоцитоз X, саркоїдоз, лімфоцитарний інфундибуло-нейрогіпофізит, аутоімунний центральний нецукровий діабет)
- нейроінфекції (менінгіт, енцефаліт, абсцес ЦНС)
- судинні зміни: інсульт, інфаркт, аневризма, тромбоз, емболія, серпоподібноклітинна анемія
- гіпоксія
- застосування ліків (клонідин)

дисплазія з агенезією мозолястого тіла, голопрозенцефалія тощо, можуть бути асоційованими з центральним нецукровим діабетом. Пацієнти з такими дефектами далеко не завжди мають зовнішні ознаки краніофасціальних аномалій.

Первинний нічний енурез. У здорових дітей вночі зростають рівні вазопресину, що веде до підвищення осмолярності сечі та зменшення її об'єму. Отже, у нормі переважає денний добовий ритм виділення сечі. У дітей із первинним нічним енурезом спостерігається зниження або відсутність підвищення рівнів вазопресину в нічні години та екскреція більшого об'єму розведеної сечі. Можна припустити, що діти з нічним енурезом мають відносний первинний дефіцит секреції вазопресину.

Ідіопатичний нецукровий діабет. Приблизно у 10% випадків центрального нецукрового діабету у дітей етіологія захворювання є неясною, у такому разі кажуть про ідіопатичний центральний нецукровий діабет. Термін «функціональний ідіопатичний нецукровий діабет» є неприйнятним. Дітям з ідіопатичним нецукровим діабетом рекомендовано проводити кількісне вимірювання α -фетопротеїну та β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і регулярне МРТ-обстеження головного мозку з метою виявлення пухлин гіпоталамуса (герміном) із повільним ростом. Причиною ідіопатичної форми нецукрового діабету може бути й недиагностований аутоімунний лімфоцитарний інфундибуло-нейрогіпофізит, діагностика якого у повсякденній клінічній практиці становить неабиякі труднощі.

Черепно-мозкова травма. Аксони великоклітинних нейронів, що містять вазопресин, опускаються у задню частку гіпофіза, їх довжина становить близько 10 мм. Травма, яка супроводжується переломом основи черепа, може викликати набряк навколо цих аксонів, що призводить до транзиторного або стійкого нецукрового діабету. У майже половини пацієнтів із переломами турецького сідла виникає стійкий нецукровий діабет, з відстроченим початком розвитку через 1 місяць після травми, протягом якого аксони нейронів зазнають ретроградної дегенерації. Транзиторний посттравматичний нецукровий діабет починається гостро у першу добу після ушкодження та зникає через кілька днів.

Нейрохірургічні втручання. Променеве ураження. Одна з найчастіших причин центрального нецукрового діабету – нейрохірургічна деструкція вазопресинових нейронів після операції на гіпо-

таламо-гіпофізарній ділянці (краніофарингіома, аденома гіпофіза, метастази). Важливо відрізнити поліурію, асоційовану з поопераційним центральним нецукровим діабетом, від поліурії внаслідок нормального виведення рідин, введених під час операції. В обох випадках сеча може бути дуже розбавленою та виходити у великому об'ємі, понад 200 мл/м²/год. Проте у першому випадку осмолярність сироватки є високою, у другому – нормальною. Пильне спостереження у поопераційний період також дозволяє розрізнити ці два стани. Аксони вазопресину, які спускаються з гіпоталамуса в нейрогіпофіз, закінчуються на різних рівнях ніжки гіпофіза та залози. Оскільки хірургічний розрив цих аксонів може призвести до ретроградної дегенерації гіпоталамічних нейронів, ближчі до гіпоталамуса ушкодження уражають більшу кількість нейронів і призводять до більш вираженого браку гормональної секреції.

Нерідко спостерігається трьохфазна відповідь. Після операції внаслідок набряку ділянки мозку, пов'язаної з нормальною секрецією вазопресину, виникає початкова фаза транзиторного нецукрового діабету, яка триває до 7 діб. У разі значної деструкції вазопресинових клітин розвивається друга фаза, яка триває до 10 діб і характеризується нерегульованим вивільненням вазопресину вмираючими нейронами. Третя фаза стійкого нецукрового діабету спостерігається, коли зруйновано понад 90% вазопресинових клітин. У разі хірургічного лікування краніофарингіоми поєднаний дефіцит вазопресину та кортизолу може замаскувати симптоми нецукрового діабету, оскільки дефіцит кортизолу порушує кліренс вільної рідини у нирках. У цих випадках призначення лише глюкокортикоїдної терапії може прискорити поліурію та, відповідно, виявлення нецукрового діабету.

Променеве ураження гіпоталамуса з розвитком нецукрового діабету під час лікування аденом гіпофіза може траплятися у поєднання з гіпопітуїтаризмом, якщо у зону променевої дії було залучено гіпоталамус та/або нейрогіпофіз.

Після хірургічного втручання на гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, коли пацієнта виписують зі стаціонару, необхідно інформувати хворого та дільничного лікаря про різні варіанти перебігу поопераційного нецукрового діабету, їх симптоми та заходи профілактики ймовірних ускладнень, оскільки можливі пізня маніфестація центрального нецукрового діабету через 3-6 тижнів після операції та його спонтанна ремісія.

Пухлини. Дисгермінома є однією з найчастіших

пухлин, що призводять до центрального нецукрового діабету. Внаслідок досить широкого розподілу гіпоталамічних вазопресинових нейронів у гіпоталамусі пухлини, що викликають нецукровий діабет, мають бути або дуже великого розміру та з інфільтративним ростом, або стратегічно локалізованими у точці з'єднання гіпоталамо-нейрогіпофізарного аксонного тракту в серединному звишші. Гермінома (гермінативноклітинна пухлина ЦНС, гоноцитом) та пінеалома зазвичай розвиваються поблизу гіпоталамуса, де вазопресинові аксони об'єднуються до входження в нейрогіпофіз, тому вони є найчастішими пухлинами мозку, асоційованими з нецукровим діабетом. Герміноми можуть мати дуже малі розміри та не виявлятися на МРТ протягом кількох років від початку поліурії. Ці пухлини часто секретують α -фетопротеїн та/або β -субодиницю ХГЛ, який викликає передчасний статевий розвиток у хлопчиків. Визначення рівнів α -фетопротеїну та β -субодиниці ХГЛ у поєднанні з МРТ гіпоталамо-гіпофізарної системи можуть допомогти у виявленні супраселярного об'ємного утворення, асоційованого з нецукровим діабетом. Краніофарингіоми та гліоми зорових нервів великих розмірів можуть призвести до нецукрового діабету, хоча у більшості випадків він виникає внаслідок хірургічного лікування цих пухлин. 10-20% пацієнтів з краніофарингіомою мають виражений нецукровий діабет і приблизно 35% – парціальний дефект. Нецукровий діабет може розвинути за менінгіом, а також внаслідок метастатичного ураження гіпоталамуса за раку молочної залози, легені, нирки. Серед хворих із нецукровим діабетом як наслідком пухлин гіпофіза/гіпоталамуса 70% мають дефіцит гормону росту та 30% – дефіцит інших гормонів аденогіпофіза.

Синдром порожнього турецького сідла в результаті вродженого дефекту діафрагми турецького сідла або нерозпізаного інфаркту гіпофіза також може бути асоційованим із нецукровим діабетом. Проте за дефекту діафрагми частіше розвиваються гіпопітуїтаризм і гіперпролактинемія, є також дані щодо акромегалії непухлинного генезу.

Інфільтративні та автоімунні захворювання. Гістіоцитоз клітин Лангерганса та лімфоцитарний гіпофізит є найчастішими інфільтративними захворюваннями, що викликають нецукровий діабет. Його мають близько 10% пацієнтів із гістіоцитозом, причому поліурія може передувати виявленню внутрішньочерепного ушкодження протягом кількох місяців або навіть років. Лімфоцитарний інфундибуло-нейрогіпофізит може

бути причиною центрального нецукрового діабету у понад половини пацієнтів з ідіопатичною формою патології, причому можлива його асоціація з іншими автоімунними захворюваннями. МРТ виявляє збільшення розмірів гіпофіза та потовщення гіпофізарної ніжки. Біопсія нейрогіпофіза визначає лімфоцитарну інфільтрацію гіпофіза, гіпофізарної ніжки та великоклітинних гіпоталамічних ядер. Залишається невирішеним питання щодо можливої антитілоіндукованої деструкції вазопресинових клітин. Справді, понад половину пацієнтів із центральним нецукровим діабетом нетравматичної природи мають антитіла, спрямовані проти клітин, що містять вазопресин. Можливо, появу цих антитіл не обумовлено патогенетично, але вони є маркерами попередньої нейронної клітинної деструкції. Велика поширеність антигіпофізарних антитіл у загальній групі центрального нецукрового діабету (50%) і за його ідіопатичного варіанту (60%) порівняно зі здоровою популяцією (9%) підтверджує роль автоімунітету в розвитку центрального нецукрового діабету. Підвищення частоти антигіпофізарних антитіл у групі первинної полідипсії (39%) може відповідати передклінічній фазі автоімунного центрального нецукрового діабету, а також свідчити про роль автоімунітету в патогенезі порушень механізмів спраги. Нецукровий діабет може також розвиватися як наслідок гранульоматозних захворювань легень, у тому числі саркоїдозу та туберкульозу.

Нейроінфекції. Інфекції, що уражають основу та оболонки мозку, такі як менінгококові, криптококові, вроджені цитомегаловірусні, токсоплазмоз, призводять до розвитку нецукрового діабету, часто транзиторного. Наслідком вірусних енцефалитів може стати парціальний або тотальний гіпопітуїтаризм у поєднанні з нецукровим діабетом різної вираженості.

Судинні ураження гіпоталамуса у вигляді ішемії або крововиливу за цукрового діабету 1-го або 2-го типу, внаслідок значної крововтрати під час пологів, розриву аневризми, тромбозу або емболії у ході судинних операцій (аортокоронарне шунтування, стентування), а також приймання деяких лікарських препаратів (клонідин) також можуть призвести до центрального нецукрового діабету.

Гостра гіпоксія здатна викликати набряк мозку, що може призвести до компресії воронки гіпофіза та маніфестації транзиторного нецукрового діабету.

Клініка. У діагностиці нецукрового діабету суттєве місце посідають анамнестичні дані (родин-

ний нецукровий діабет, перенесені та супутні захворювання) та скарги. За центрального нецукрового діабету абсолютна (відсутність/зниження концентрації АДГ у крові) недостатність АДГ проявляється зниженням реабсорбції води у нирках і виділенням великої кількості неконцентрованої сечі, що призводить до дегідратації (дефіциту внутрішньоклітинної та внутрішньосудинної рідини), гіперосмоляльності плазми, активації осморцепторів гіпоталамуса та виникнення спраги. Поліурія розвивається, якщо вміст вазопресину знижується більше, ніж на 75%. Гіперосмоляльність плазми компенсується полідипсією, яка підтримує осмоляльність плазми трохи вищою за норму ($285 \pm \pm 5$ мосм/кг). Причому полідипсія має вторинний, а поліурія – первинний характер.

У новонароджених і немовлят клінічна картина нецукрового діабету значно відрізняється від такої у дорослих і є досить складною для діагностики. Ці пацієнти не спроможні висловити потребу в підвищеному вживанні рідини, тому за невчасного виявлення захворювання можливий розвиток незворотних ушкоджень мозку. Новонароджені та народжені передчасно діти з нецукровим діабетом втрачають вагу з розвитком гіпернатріємії, осмоляльність сечі часто падає до значень, менших від 150-100 мосм/кг. Тяжкість стану цих дітей зумовлено основним захворюванням. Нецукровий діабет часто зникає через тижні або місяці.

У немовлят старшого віку провідним симптомом є повторні епізоди гіпернатріємії та блювоти. Летальний кінець пов'язано з комою та судомами. Інші діти погано ростуть і набувають ваги, гіпотонічні, страждають від анорексії, блювоти під час приймання їжі, закріпів. Частою причиною звертання до лікаря є затримка психомоторного розвитку. Ці симптоми є наслідком хронічно зниженого об'єму рідини в організмі, яка може мати гіпертонічну консистенцію. Діти можуть надавати перевагу воді над молоком. Осмолярність сечі ніколи не буває високою, але може перевищувати осмолярність плазми. Поліурія виникає лише у разі підвищеного вживання дитиною рідини. Часто симптоми захворювання з'являються лише після припинення годування груддю. До моменту встановлення діагнозу дитина зазвичай має виражений дефіцит ваги, суху та бліду шкіру, відсутність сліз і потовиділення.

Якщо нецукровий діабет розвивається після періоду новонародженості, класичні симптоми (поліурія та полідипсія) виникають, як правило, раптово та гостро. Хворі віддають перевагу прохолодній воді над іншими напоями, об'єм випитої рідини

сягає 10 л і більше. Об'єм виділеної сечі складає від кількох літрів на добу за часткового центрального нецукрового діабету до 20 л на добу за повного центрального нецукрового діабету. Поліурія може спричинювати енурез, атонію сечового міхура та гідронефроз. Ніктурія порушує сон, викликає втомленість. Явна гіпертонічна дегідратація виникає лише за неможливості випити води. Апетит часто знижений, що посилює втрату ваги. За спроби обмежити вживання рідини з'являються симптоми ушкодження ЦНС (роздратованість, загальмованість, атаксія, гіпертермія, кома). Постійне перевантаження водою призводить до шлунково-кишкових негараздів: розтягнення шлунка, зниження секреторної функції шлунково-кишкового тракту, закріпів. За нецукрового діабету діенцефального генезу спостерігаються неврологічні симптоми: головний біль, блювота, обмеження полів зору.

Лабораторна діагностика. Якщо усі дані анамнезу та клінічного статусу свідчать про наявність патологічної поліурії/полідипсії, в амбулаторних умовах необхідно дослідити такі параметри крові й сечі: концентрація натрію, калію, кальцію, глюкози, сечовини у сироватці крові, питома вага сечі, глюкозурію, осмоляльність плазми крові та сечі або їх розрахункові аналоги.

Вимірювання осмотичної концентрації крові та сечі має для диференційної діагностики нецукрового діабету першорядне значення, оскільки саме цей показник впливає на секрецію АДГ через осморцептори гіпоталамуса та є непрямим показником дії гормону на V_2 -рецептори нирок.

Визначення осмолярної концентрації плазми крові та сечі проводять криоскопічним методом за допомогою осмометра за зниженням точки замерзання рідини (у дорослої здорової людини осмолярність крові становить 280-300 мосм/л, осмолярність сечі 590-800 мосм/л, а осмолярність нічної або максимально концентрованої порції сечі 600-1200 мосм/л).

Осмотичну концентрацію можна розраховувати з даних біохімічного аналізу за формулою такого виду:

Осмолярність плазми (мосм/л) = $2 \times [\text{Na} (\text{мекв/л}) + \text{K} (\text{мекв/л})] + \text{глюкоза} (\text{ммоль/л}) + \text{сечовина} (\text{ммоль/л}) + 0,03 \times \text{загальний білок} (\text{г/л})$. Показники сечовини та загального білка можна не враховувати (скорочена формула).

Визначення відносної густини сечі є менш специфічним для нецукрового діабету та має деякі обмеження, такі як неможливість вимірювання цього показника у крові, залежність результатів від при-

сутності клітинних і неклітинних елементів (клітин крові, епітелію, бактерій тощо) та помилки діагностики.

Діагностичними критеріями нецукрового діабету є: кількість виділеної сечі понад 30 мл/кг на добу або понад 3 л/добу, осмоляльність плазми крові трохи підвищено (понад 300 мосм/кг), осмоляльність сечі нижча від 300 мосм/кг, гіпостенурія, тобто питома вага сечі в усіх порціях за добу менша за 1008 за відсутності азотемії. Частіше питома вага становить 1000-1005. У нормі максимально концентрована сеча утворюється за осмоляльності плазми 290-292 мосм/кг і концентрації вазопресину в плазмі 5-6 нг/мл. Якщо осмоляльність плазми крові менша від 270 мосм/кг або осмоляльність сечі більша за 600 мосм/кг, діагноз нецукрового діабету є малоймовірним. Якщо на першому огляді пацієнта осмоляльність плазми менша від 300 мосм/кг, але зафіксований у домашніх умовах об'єм випитої/виділеної рідини свідчить про полідипсію/поліурію, яку неможливо пояснити первинною полідипсією (тобто, осмоляльність плазми крові перевищує 270 мосм на кг), пацієнту необхідно провести тест з обмеженням рідини.

В умовах стаціонару, головним чином у пацієнтів після нейрохірургічних операцій, центральний нецукровий діабет імовірний у випадках, коли гіперосмоляльність сироватки крові (>300 мосм/кг) асоційовано з нижчою осмоляльністю сечі. Завжди необхідно пам'ятати про надлишок рідини під час та одразу по операції, з наступною гіпоосмолярною поліурією, яку можливо хибно діагностувати як нецукровий діабет.

Тест із обмеженням рідини дозволяє встановити діагноз нецукрового діабету та провести диференційну діагностику між нефрогенним і центральним нецукровим діабетом. Даний тест ґрунтується на тому, що дегідратація підвищує осмолярність плазми крові. Осмоляльність понад 300 мосм/кг ефективно стимулює секрецію вазопресину, що, у свою чергу, веде до максимального концентрування сечі. Еквівалентом осмолярності деякою мірою можуть правити рівень натрію у сироватці крові та питома вага сечі.

Методика проведення. Після нічного голодування хворого зважують, після чого він припиняє приймання рідини, зазвичай із 06.00 ранку. Тривалість водної депривації варіює від 6-8 годин (у дітей молодшого віку та за значної поліурії) до 24 годин залежно від стерпності. Зазвичай дегідратація, що стимулює викид вазопресину, настає через 6-9 годин. Базальне лабораторне дослідження

включає визначення рівнів натрію в сироватці крові або осмолярності плазми крові. Протягом тестування кожної години вимірюють вагу хворого, об'єм і питому вагу сечі, рівень натрію або осмоляльність сечі. Якщо у двох послідовних пробах різниця між значеннями осмоляльності сечі стає меншою від 30 мосм/кг або вага хворого знижується на 5%, після відбору біоматеріалу на аналіз тест необхідно припинити, оскільки ці дані підтверджують наявність нецукрового діабету внаслідок цілковитої відсутності антидіуретичного гормону.

Додатково для диференційної діагностики часткового центрального нецукрового діабету та ниркового нецукрового діабету, коли наявно перевищення осмолярності сечі над осмолярністю плазми крові на тлі дегідратації, одразу після припинення тесту проводять *пробне лікування десмопресином*: інтраназально вводять синтетичний аналог вазопресину десмопресин у дозі 5 мкг або 1 мкг п/ш і через 30, 60 і 120 хвилин вимірюють об'єм, питому вагу сечі, рівень натрію або осмолярність сечі.

За достатньої секреції антидіуретичного гормону (здорові особи або нейрогенна полідипсія) протягом тестування спостерігається значне зменшення об'єму виділеної сечі, підвищення її осмолярності, відсутність підвищення осмолярності плазми та рівня натрію у сироватці, відсутність втрати ваги. *Під час тестування необхідно суворо стежити за відсутністю вживання рідини.* За центрального нецукрового діабету на тлі приймання препарату зменшується об'єм виділеної сечі на 50%, і на 50% і більше підвищуються осмолярність та питома вага сечі. Тест протипоказано за гіпернатріємією.

Пробне лікування десмопресином можна проводити окремо на тлі дегідратації. Призначають 10-25 мкг десмопресину інтраназально 1-2 рази на добу або п/ш 1-2 мкг 1 раз на добу протягом 2-3 діб. Можна призначити і таблетований десмопресин, дітям по 50 мкг двічі на день, дорослим по 100 мкг двічі на день, і визначати пробу Зимницького, осмолярність або рівень натрію сечі перед і на тлі приймання десмопресину. Наприкінці пробного лікування додатково визначають осмолярність плазми або рівень натрію у сироватці крові.

Вазопресин плазми крові. Тест із обмеженням рідини є достатнім для діагностики нецукрового діабету та диференційної діагностики між центральною та нефрогенною його формами у більшості пацієнтів. У ході тестування можна також визначити вміст вазопресину в плазмі крові. Даний показник має значення перш за все для диференційної

діагностики між парціальним центральним і нефрогенним нецукровим діабетом, причому рівень гормону є низьким у першому випадку та високим у другому.

Пацієнтам із підозрою на первинну полідипсію, які виділяють менше від 6-8 л сечі за добу та не мають протипоказань для тесту з обмеженням рідини, проводять його амбулаторний варіант.

З оглядом на велику поширеність антигіпофізарних антитіл у пацієнтів із первинною полідипсією, що може відповідати ранній фазі центрального нецукрового діабету, таким пацієнтам можна рекомендувати обстеження у динаміці (функціональні проби) для виключення маніфестації центрального нецукрового діабету.

Проба з гіпертонічним (3%) розчином хлориду

натрію не знайшла широкого використання у клінічній практиці та не має переваг перед тестом з обмеженням рідини.

Для захворювання розроблено діагностичний алгоритм (рис.). Диференційна діагностика нецукрового діабету ґрунтується на чотирьох основних етапах: на першому підтверджують гіпотонічну поліурію у пацієнтів із синдромом поліурії-полідипсії, на другому виключають найпоширеніші причини нефрогенного нецукрового діабету (цукровий діабет, гіперкальціємія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, хронічна ниркова недостатність, сечова інфекція тощо), на третьому проводять тест з обмеженням рідини й тест із десмопресином для виключення первинної полідипсії та нефрогенного нецукрового діабету відповідно, на четвертому ведуть активний

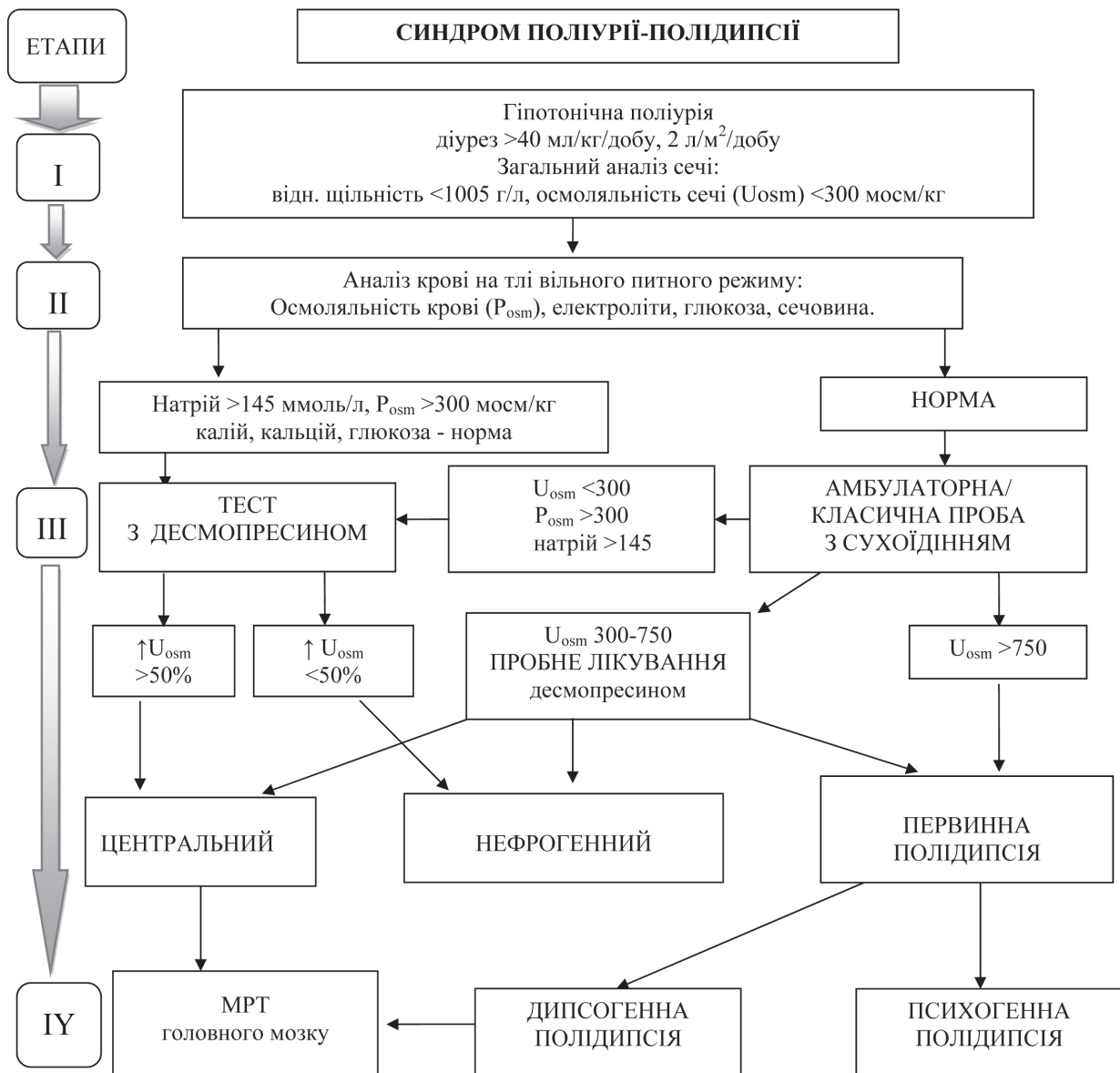


Рис. Алгоритм диференційної діагностики нецукрового діабету [7].

пошук причин, наприклад, за підтвердження центрального нецукрового діабету виконують МРТ-дослідження головного мозку.

Отже, основними клініко-лабораторними ознаками центрального нецукрового діабету є:

1. Поліурія, ніктурія.
2. Надмірно розведена сеча.
3. Спрага, загальна дегідратація.
4. Полідипсія: кількість випитої рідини варіює від 3 л до 20 л.
5. Відсутність захворювань нирок.
6. Зниження концентрації вазопресину.
7. Підвищення осмолярності сечі після лікування препаратами АДГ.

Інструментальна діагностика. МРТ головного мозку має суттєве значення у діагностиці центрального нецукрового діабету. У нормі нейрогіпофіз виглядає на Т1-зважених знімках як ділянка яскравого світіння. Яскрава пляма нейрогіпофіза відсутня або слабо простежується за центральної форми нецукрового діабету, головним чином внаслідок зниженого синтезу вазопресину. За первинної полідипсії яскрава пляма нейрогіпофіза зберігається, ймовірно, тому, що вазопресин накопичується у нейрогіпофізі у період тривалого надходження рідини в організм. Така МРТ-ознака, як відсутність характерного гіперінтенсивного сигналу від нейрогіпофіза, має 90% чутливість і 91% специфічність. Крім того, МРТ виявляє пухлини, вади розвитку гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, за яких може мати місце нецукровий діабет. Як додаткові методи дослідження застосовуються рентгенографія легень, мамографія, КТ органів черевної порожнини.

Лікування. З 1974 року до сьогодні як препарат вибору в замісній терапії центрального (нейрогенного) нецукрового діабету використовується десмопресин – синтетичний аналог природного аргінін-вазопресину, який, на відміну від останнього, не має судинозвужувальної активності та справляє більш виражену та тривалу антидіуретичну дію. Існують препарати десмопресину для підшкірного, внутрішньовенного, інтраназального та перорального застосування. Як препарат вибору в замісній терапії центрального (нейрогенного) нецукрового діабету використовується десмопресин (1-дезаміно-8-D-аргінін-вазопресин).

Дітям до 1 року десмопресин не призначають. Для дітей 1-2 років доза становить 2-5 мкг інтраназально, для хворих віком понад 2 роки доза така ж, як для дорослих. Дорослим десмопресин призначають у вигляді крапель у ніс або аерозолу

(спрею) по 5-10 мкг 1-2 рази на добу (1 крапля зазвичай містить 5 мкг десмопресину, одна доза спрею – 5 або 10 мкг), або десмопресин у таблетках у початковій дозі 0,1 мг 2-3 рази на добу за 30-40 хвилин перед або через 2 години після їди.

У пацієнтів із центральним нецукровим діабетом, які отримують постійну терапію десмопресином, середні добові дози препарату варіюють від 0,1 мг до 1,6 мг всередину і від 10 мкг до 40 мкг інтраназально, що зумовлено індивідуальною чутливістю до препарату й особливостями кишкового та назального всмоктування. Потреба у препараті часто не корелює з об'ємом випитої/виділеної рідини без лікування, індексом маси тіла або статтю хворого. Проте відзначено, що найнижча потреба у препараті, 0,1-0,2 мг на добу, характерна для пацієнтів із центральним нецукровим діабетом поопераційного та травматичного генезу, а найвища, до 1,2-2,4 мг на добу в 5-6 приймань, – для деяких пацієнтів з ідіопатичним варіантом центрального нецукрового діабету.

Інтраназальне застосування відрізняється швидким початком дії – через 15-30 хвилин. Побічний ефект у вигляді головного болю має скороминущий характер. За застудних та алергічних захворювань, які супроводжуються набряком слизової носа та неможливістю інтраназального застосування десмопресину, розпилення препарату у ротовій порожнині в дозах, що перевищують інтраназальні у 1,5-2 рази, може допомогти ком-пенсувати симптоми поліурії-полідипсії.

Особливої уваги вимагає лікування центрального нецукрового діабету після нейрохірургічних втручань або черепно-мозкових травм, оскільки до 75% випадків захворювання мають транзиторний, а 3-5% – трьохфазний перебіг, про що йшла мова вище (I фаза – 5-7 днів – транзиторний нецукровий діабет, II фаза – 7-10 днів – синдром неадекватної секреції аргінін-вазопресину, III фаза – стійкий центральний нецукровий діабет). Після операції на головному мозку або черепно-мозкової травми лікування десмопресином призначають за наявності симптомів нецукрового діабету (полідипсії, поліурії, гіпернатріємії, гіперосмолярності крові) у дозі 0,05-0,1 мг 2-3 рази на добу «за потребою», з урахуванням можливості транзиторного й трьохфазного варіантів перебігу захворювання. Кожні 1-3 дні оцінюють необхідність приймання препарату: пропускають чергову дозу, контролюють відновлення симптомів нецукрового діабету. Через 3-4 тижні призначають постійну терапію у дібраній дозі. Такий підхід дозволяє уникнути пов'язаних із

транзиторним або трьохфазним перебігом захворювання можливих ускладнень лікування, які проявляються водною інтоксикацією: гіпонатріємією, підвищенням артеріального тиску, набряками, слабкістю, зниженням рівня свідомості, непритомністю аж до коми. Враховуючи високу ймовірність ремісії поопераційного центрального нецукрового діабету, яка зазвичай настає на 3-6-й місяць по операції, під час виписування зі стаціонару пацієнта доцільно інформувати про симптоми водної інтоксикації та заходи з її профілактики й лікування (рекомендувати зниження дози / відміну десмопресину, у тяжких випадках – застосування фуросеміду).

За необхідності можна призначати парентеральні препарати десмопресину по 1-2 мкг п/ш один раз на добу (в реанімаційному відділенні, деяким пацієнтам із психічними захворюваннями, у разі операцій на носі, за набряку слизової оболонки носових ходів, після трансназальної аденектомії).

Структурні модифікації таблетованого десмопресину (відсутність аміногрупи у положенні 1 і заміна L- на D-аргінін у положенні 8) підвищили стійкість молекули препарату до ферментативного розщеплення, посилили антидіуретичну активність та усунули вазопресорний ефект (препарати не діють на гладеньку мускулатуру). Дозу таблетованого десмопресину треба добирати індивідуально, лікування починати з малих доз (0,1 мг), із наступним збільшенням дози відповідно до наявності спраги, показників діурезу та питомої ваги сечі. Кореляція між віком пацієнта та добовою дозою відсутня. У хворих з ожирінням потребу в десмопресині підвищено. Після вживання десмопресину всередину натще антидіуретичний ефект настає протягом 1 години і триває від 8 до 12 годин, тому кратність приймання препарату має становити 2-3 рази на добу. Приймання десмопресину всередину разом з їжею зменшує його біодоступність і, отже, вираженість і тривалість дії, тому за неможливості приймання натще (що буває в середині дня за кратності приймання понад 2 рази на добу) припустимо приймати таблетку під язик до повного розсмоктування. Подрібнення (наприклад, розжовування) таблетки не зменшує ефективності препарату. Слід приділяти особливу увагу першим 2-3 дням приймання десмопресину, коли за умов його передозування можуть виникати короткочасні набряки обличчя та невелика затримка рідини з підвищенням питомої ваги сечі. За появи цих симптомів дозу препарату треба зменшити.

Необхідно коректувати дозу у спеку, у разі відвідання лазні, сауни, після значних фізичних навантажень.

За необхідності заміни однієї форми десмопресину на іншу можна користуватися таким орієнтовним перерахунком дози: клінічно ефективність 0,2 мг таблетованого препарату дорівнює такій 10 мкг інтраназального. На практиці таблетована форма є зручнішою за невеликої (до 0,4 мг на добу) потреби пацієнта у препараті, оскільки таблетки випускаються у двох дозуваннях (0,1 мг і 0,2 мг) і в разі потреби легко поділяються на частини. Інтраназальна форма буває практично незамінною у пацієнтів із високою потребою в препараті (понад 40 мкг на добу), які складають приблизно 10-15% усіх хворих на центральний нецукровий діабет.

Основна мета лікування десмопресином – добір мінімально ефективної дози препарату для припинення надмірної спраги та поліурії. Не слід ставити за мету лікування обов'язкове підвищення відносної густини сечі, надто у кожній із проб аналізу сечі за Зимницьким, оскільки не в усіх хворих на центральний нецукровий діабет на тлі клінічної компенсації захворювання досягаються нормальні показники концентраційної функції нирок (з урахуванням фізіологічної варіативності сечі протягом дня, похилого віку, супутньої патології нирок тощо). Під час лікування десмопресином пацієнти мають дотримувати питного режиму: пити лише у разі спраги, уникати надмірного вживання рідини.

Жодних контрольованих досліджень лікування десмопресином вагітних не проводилось. Відомо про понад 150 випадків вживання десмопресину вагітними без шкоди для жінки та плода. За умов приймання жінкою десмопресину у терапевтичних дозах препарат не проходить через плацентарний бар'єр. Дослідження репродуктивної функції щурів і кролів не виявили змін у плодів на тлі приймання препарату. Тому у разі настання вагітності у хворої на центральний нецукровий діабет лікування десмопресином продовжують у необхідних дозах, які практично не вимагають корекції.

За часткового нецукрового діабету використовують додаткові засоби, які стимулюють секрецію вазопресину та/або підвищують чутливість ниркових каналців до нього. До числа цих засобів входять препарат сульфанілсечовини першого покоління хлорпропамід (250-500 мг/добу), клофібрат (75 мг/добу) та карбамазепін (600 мг/добу). Добову дозу розподіляють на 2-3 приймання. Необхідно враховувати побічні ефекти препаратів.

НИРКОВИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Визначення. Нирковий нецукровий діабет – це синдром гіпотонічної поліурії, який розвивається внаслідок резистентності нирок до дії вазопресину. Розрізняють вроджений (родинний) і набутий нирковий нецукровий діабет.

Спадковий нецукровий діабет проявляється вже у грудному віці. Його пов'язано з мутацією гена рецептора вазопресину типу V2 хромосоми Xq28 або гена аквапоринового білка водного каналу AQP-2, успадкування рецесивне, в осіб чоловічої статі проявляється завжди, у гетерозиготних жінок спостерігається зменшення здатності нирок концентрувати сечу в разі обмеження рідини.

За даного захворювання з патогенетичної точки зору полідипсія є вторинною, а поліурія – первинною. Рівень вазопресину в плазмі крові є нормальним або навіть підвищеним. За нефрогенного нецукрового діабету, як і за центрального нецукрового діабету, на тлі дегідратації осмолярність сечі не перевищує осмолярності плазми крові.

Лікування. Призначають «парадоксальне» лікування у вигляді тіазидних діуретиків, застосовують антиакваретики – синергісти АДГ, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та обмежують вживання солі. Таке лікування не є патогенетичним, але дозволяє зменшити добовий об'єм сечі та спрагу у більшості пацієнтів. На жаль, застосування цих препаратів є не настільки ефективним, як терапія десмопресином за центрального нецукрового діабету, і діурез зрідка зменшується більше, ніж на 50% від його початкових значень. Крім того, під сумнівом безпечність такої терапії, оскільки і тіазидні діуретики, і засоби групи НПЗП у разі тривалого застосування проявляють низку серйозних побічних ефектів.

Рекомендована добова доза гідрохлортіазиду становить 25-150 мг/добу (у кілька приймань) до досягнення ефекту (зменшення спраги та поліурії), у подальшому можливо знизити дозу.

НПЗП як акваретики блокують синтез вазоекосаноїдів-простагландинів E2 – природних фізіологічних конкурентів АДГ. Простагландини у нормі *in situ* відновлюють проникність ниркових каналців після дії АДГ і збільшують діурез. Призначають ібупрофен (600-800 мг/добу), індометацин (25-75 мг/добу), напроксен, кетопрофен, індопрофен. Пробне лікування десмопресином збільшує осмолярність сечі менше, ніж на 50%. Тому лікування вродженого нецукрового діабету препаратами АДГ і його аналогами (десмопресин) не дає результату.

За набутого нефрогенного нецукрового діабету

обов'язково проводиться лікування супутнього захворювання (гіперпаратиреозу, гіпокаліємії тощо).

ПЕРВИННА ПОЛІДИПСІЯ, нервова полідипсія, дипсогенний нецукровий діабет. Для захворювання характерним є зниження порогу осморекторів для спраги (дипсогенний компонент, патологія центру спраги), компульсивне (маніакальне) вживання рідини (психогенний компонент) і первинна полідипсія у разі примусового надмірного вживання води та лікування великою кількістю води. За первинної полідипсії не виявляється жодного дефіциту секреції або дії АДГ.

За функціональної або органічної патології центру спраги поріг осмолярності плазми крові для гамування спраги є нижчим, ніж поріг осмолярності для запуску секреції АДГ (у нормі навпаки). Пацієнт відчуває спрагу за цілком нормальної або навіть зниженої концентрації електролітів у крові. Така інверсія співвідношення між спрагою та секрецією АДГ зумовлює стійку полідипсію та вторинну поліурію. Об'єм рідини, що циркулює в організмі, у таких пацієнтів підвищено, тому для клінічної картини наявності симптомів дегідратації не характерна – навпаки, хворі можуть скаржитися на пітливість або слинотечу. Розведення крові проявляється зниженням рівнів електролітів, що призводить до фізіологічного блоку синтезу та секреції АДГ і, отже, до діурезу, що забезпечує виведення зайвої води, яка надійшла в організм.

За дегідратації (позбавлення рідини) осмолярність сечі перевищує осмолярність плазми крові, а після пробного лікування десмопресином осмолярність сечі підвищується незначно (менше, ніж на 10%). У хворих часто наявно тяжке перевантаження об'ємом, тому активація АДГ відбувається пізно, через 10 годин і більше. Якщо за дегідратації осмолярність сечі не досягає 300 мосм/кг (тобто не перевищує осмолярності плазми), то дипсогенний нецукровий діабет можна виключити.

Діагностичні критерії: гіпоосмолярність плазми та сечі, знижений рівень АДГ у плазмі крові.

Специфічного медикаментозного лікування психогенного нецукрового діабету не існує, пріоритет залишається за психотерапією. За психогенної полідипсії іноді настає «одужання» після пояснення пацієнту причини його захворювання або після наглядної демонстрації концентрації сечі в результаті обмеження вживання рідини у ході диференційної діагностики. У деяких випадках як психотерапія, так і застосування психотропних препаратів виявляються неефективними.

Одним із підходів до лікування дипсогенного нецукрового діабету може бути застосування десмопресину. Це дозволяє зменшити об'єм виділеної сечі та нівелювати прояви спраги. Але така терапія є прийнятною лише для пацієнтів, які здатні відчувати насичення рідиною. В інших хворих на тлі приймання десмопресину неминуче розвивається водна інтоксикація – стан, що потенційно загрожує життю. Таким пацієнтам рекомендується періодично пропускати приймання препарату для виділення затриманого надлишку рідини (від щоденного до кількох разів на тиждень). Вони потребують також вживання рідини у фіксованому щоденному об'ємі або в об'ємі виділеної сечі. У веденні пацієнтів із порушенням відчуття спраги необхідним є особливий динамічний контроль стану зі щом'сячним, а в деяких випадках і частішим, визначенням осмоляльності та концентрації натрію у крові.

Для деяких пацієнтів буває ефективним призначення карбамазепіну в дозі 200-400 мг/добу. Спрага може зменшуватись не відразу, а поступово протягом місяця. За відсутності позитивної дії препарату понад 1-2 місяці продовжувати його застосування не рекомендовано.

ГЕСТАГЕННИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, мінущий, виникає у III триместрі вагітності внаслідок посиленого руйнування ендогенного вазопресину ферментом плаценти аргінінамінопептидазою. Для захворювання характерними є властивості центрального та нефрогенного нецукрового діабету. Рівень АДГ знижено. Після пологів гестаген-

ний нецукровий діабет минає спонтанно без лікування.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ розвивається у дітей віком до 1 року, у яких підвищено активність ферменту фосфодіестерази 5-го типу, що призводить до швидкої деактивації V_2 -рецептора вазопресину.

ЯТРОГЕННИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. Розвивається внаслідок рекомендацій лікарів пити більше рідини, безконтрольного приймання діуретиків, нефротоксичних препаратів, які порушують дію вазопресину (демеклоциклін, препарати літію).

ОСМОТИЧНИЙ ДІУРЕЗ (сольвентна поліурія). Основні причини осмотичного діурезу наведено у таблиці 2.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет // Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 673-677.
2. Кирилюк М.Л., Слынько Ю.А. Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена в практике эндокринолога. Случай из практики // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 154-156.
3. Кирилюк М.Л., Слынько Ю.А. Гистиоцитоз, центральный несахарный диабет и беременность // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 42-43.
4. Кирилюк М.Л., Бедрень Р.В., Коновалов С.В., Коваль А.В., Аксёнов В.В. Посттравматический несахарный диабет // Здоровье мужчины. – 2005. – № 4 (15). – С. 37-38.

Таблиця 2

Причини осмотичного діурезу

А. Органічні розчини:

- глюкоза (цукровий діабет, ниркова глюкозурія, дуже високе навантаження глюкозою за в/в введення)
- сечовина (надмір надходження білка, підвищений катаболізм)
- манітол

Б. Неорганічні розчини:

- натрію хлорид: оральне або в/в навантаження, надто у комбінації з:
 - діуретиками
 - нирковою патологією, за якої втрачається сіль
 - мінералокортикоїдним дефіцитом
- амонію хлорид (із хронічним метаболічним ацидозом)
- калію хлорид
- натрію або калію бікарбонат (приймання лугів)

5. Кирилюк М.Л., Гоженко А.И. Функция почек у плавсостава в рейсе в разных климатических зонах // Вісник морської медицини. – 1998. – № 3. – С. 69-72.
6. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Фофанова О.В. Диагностика и лечение несахарного диабета: Метод. рекомендації. – М., 2003. – 26 с.
7. Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // Эндокринология. – 2009. – № 6 (50) часть II. – С. 26-36.
8. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 203 с.
9. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
10. Ausiello J.C., Bruce J.N., Freda P.U. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery // Pituitary. – 2008. – Vol. 11 (4). – P. 391-401.
11. Babey M., Kopp P., Robertson G.L. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics // Nat. Rev. Endocrinol. – 2011. – Vol. 7 (12). – P. 701-714.
12. Bockenhauer D., van't Hoff W., Dattani M., Lehnhardt A., Subtirelu M., Hildebrandt F. et al. Secondary nephrogenic diabetes insipidus as a complication of inherited renal diseases // Nephron Physiol. – 2010. – Vol. 116 (4). – P. 23-29.
13. Christensen J.H., Rittig S. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus - an update // Semin. Nephrol. – 2006. – Vol. 26 (3). – P. 209-223.
14. Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A.E., Olivieri I., Bertelli E., Gallizia A. et al. Diabetes insipidus – diagnosis and management // Horm. Res. Paediatr. – 2012. – Vol. 77 (2). – P. 69-84.
15. Earley L.E., Orloff J. The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus // J. Clin. Invest. – 1962. – Vol. 41 (11). – P. 1988-1997.
16. Krahulik D., Zapletalova J., Frysak Z., Vaverka M. Dysfunction of hypothalamic-hypophysial axis after traumatic brain injury in adults // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 113 (3). – P. 581-584.
17. Kristof R.A., Rother M., Neuloh G., Klingmüller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study // J. Neurosurg. – 2009. – Vol. 111 (3). – P. 555-562.
18. Li G., Shao P., Sun X., Wang Q., Zhang L. Magnetic resonance imaging and pituitary function in children with panhypopituitarism // Horm. Res. Paediatr. – 2010. – Vol. 73 (3). – P. 205-209.
19. Peptide and non-peptide agonists and antagonists for the vasopressin and oxytocin V1a, V1b, V2 and OT receptors: research tools and potential therapeutic agents / M. Manning [et al.] // Progress in Brain Research, Vol. 170. B.V. Elsevier, Amsterdam / New York, 2008. – P. 473-512.
20. Saborio P., Tipton G.A., Chan J.C. Diabetes insipidus // Pediatr. Rev. – 2000. – Vol. 21 (4). – P. 122-129; quiz 129.
21. Schneider H.J., Kreitschmann-Andermahr I., Ghigo E., Stalla G.K., Agha A. Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review // JAMA. – 2007. – Vol. 298 (12). – P. 1429-1438.
22. The influence of polydipsia on water excretion in hyponatremic, polydipsic, schizophrenic patients / M.B. Goldman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81 (4). – P. 1465-1470.
23. Trepiccione F., Christensen B.M. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: new clinical and experimental findings // J. Nephrol. – 2010. – Vol. 23 (suppl. 16). – P. S43-S48.
24. Verkman A.S. Aquaporins in clinical medicine // Ann. Rev. Med. – 2012. – Vol. 63. – P. 303-316.
25. Vande Walle J., Stockner M., Raes A., Nørgaard J.P. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review // Curr. Drug Saf. – 2007. – Vol. 2 (3). – P. 232-238.
26. Zerbe R.L., Robertson G.L. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria // N. Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 305 (26). – P. 1539-1546.

РЕЗЮМЕ

Несахарный диабет: современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение
М.Л. Кирилюк

В лекции представлены данные об эпидемиологии, классификации, этиологии и патогенезе, клинике, диагностике и современном лечении несахарного диабета.

Ключевые слова: несахарный диабет.

SUMMARY

Diabetes insipidus: modern view on the etiopathogenesis, diagnostics and treatment
M. Kirilyuk

The lecture presents data on epidemiology, classification, etiology and pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and modern treatment of diabetes insipidus.

Key words: diabetes insipidus.

Дата надходження до редакції 10.09.2013 р.