

Reclin

Несахарный диабет у детей



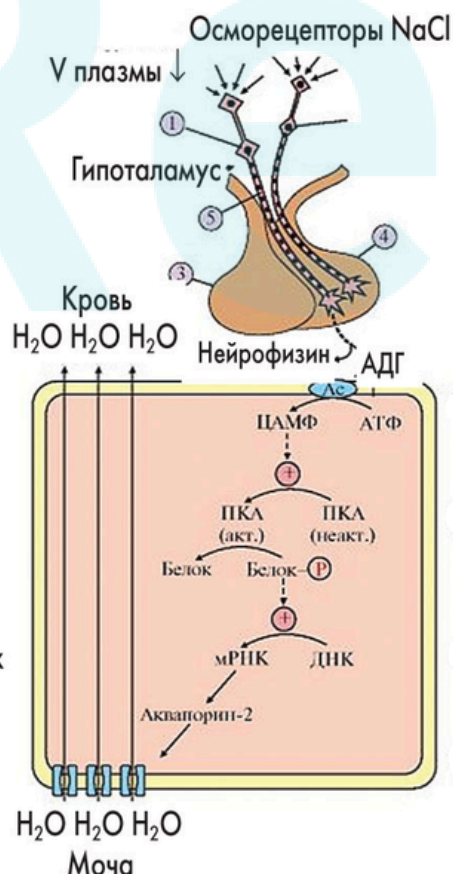
Педиатрия и детская эндокринология



Несахарный диабет - гетерогенный клинический синдром, в основе которого лежат нарушения секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) (центральный несахарный диабет), резистентность почек к действию АДГ, (нефрогенный несахарный диабет) или избыточное потребление жидкости (психогенная полидипсия).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

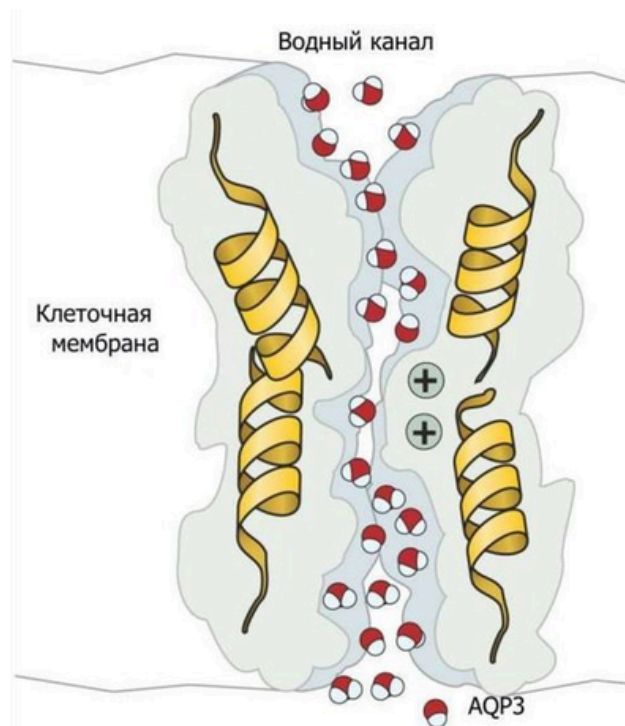
- Секреция АДГ происходит **в нейрогипофизе и регулируется в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса**, которые чувствительны к изменениям осмоляльности
 - Конечным эффектом действия вазопрессина являются **увеличение содержания воды в организме**, рост объёма циркулирующей крови (гиперволемия) и **разведение плазмы крови** (гипонатриемия и понижение осмоляльности)



- Разрушение паравентрикулярного или супраоптического ядер или задней доли гипофиза опухолью, инфекцией, давлением или хирургической абляцией **приводит к снижению секреции АДГ**
- С другой стороны, несахарный диабет может быть идиопатическим или наследоваться **как аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный признак**
- **Резистентность к АДГ (несахарный нефрогенный диабет)** возникает из-за дефекта или отсутствия рецепторов в сегменте кортикального собирательного протока нефрона или дефекта/отсутствия аквапорина - белка, который транспортирует воду в собирательном протоке

- При нефрогенном несахарном диабете нет эффекта от действия АДГ

- **Белок аквапорин** представляет собой водный канал, экспрессируемый в дистальном канальце и в собирательных трубочках почек
- **При наличии стимуляции АДГ** происходит экзоцитозное внедрение аквапорина в апикальную или люминальную поверхность клетки канальца, что **повышает проницаемость эпителия и усиление реабсорбции**
- **Отсутствие рецептора АДГ не позволяет этому процессу происходить, вызывая ингибирование поглощения воды и полиурию**



КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Центральный несахарный диабет** - вызван недостаточностью вазопрессина
 - Врожденный
 - Аутосомно-доминантный
 - Синдром DIDMOAD (несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота)
 - Приобретенный
 - Травматического характера
 - Опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома, метастазы)
 - Гранулематозное поражение ЦНС (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфоцитарный гипопизит)
 - Инфекции (энцефалит, менингит, абсцесс ЦНС)
 - Гипоксия
- **Нефрогенный несахарный диабет** - обусловлен почечной резистентностью к вазопрессину
 - Семейный
 - Рецессивный X-сцепленный (ген рецептора вазопрессина)
 - Аутосомно-рецессивный (ген аквапорина)
 - Приобретенный
 - Метаболический (гипокалиемия, гиперкальциемия)
 - Хроническая почечная недостаточность

- **Первичная полидипсия**
 - Психогенная — дебют или проявление неврозов, маниакального психоза или шизофрении
 - Дипсогенная — патология центра жажды гипоталамуса
- **По тяжести течения:**
 - Легкая форма — выделение до 6–8 л/сут без лечения
 - Средняя — выделение 8–14 л/сут без лечения
 - Тяжелая — выделение более 14 л/сут без лечения
- **По степени компенсации:**
 - Компенсация — при лечении жажда и полиурия в целом не беспокоят
 - Субкомпенсация — при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня, оказывающие влияние на повседневную деятельность
 - Декомпенсация — жажда и полиурия сохраняются и при лечении заболевания и оказывают существенное влияние на повседневную деятельность

Код по МКБ-10

- E23.2 Несахарный диабет
- N25.1 Нефрогенный несахарный диабет

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Несахарный диабет проявляется **полиурией с низкой осмоляльностью мочи** (менее 300 мОсм/кг), **полидипсией** ($> 2 \text{ л/м}^2/\text{сут}$) и **плохой прибавкой в весе**

Полиурией считается выделение мочи в объеме более $2 \text{ л/м}^2/\text{сут}$ или:

- 150 мл/кг/сут для новорожденных
 - 100-110 мл/кг/сут для детей до 2 лет
 - 40-50 мл/кг/сут для детей более старшего возраста и взрослых
- При сборе жалоб определяются симптомы полиурии (особенно ночная полиурия), полидипсии, описанные выше; имеет место сухость кожных покровов и слизистых
 - У маленьких детей возможно развитие выраженной дегидратации, рвоты при приеме пищи, запоров, повышения температуры тела, нарушений сна, раздражительности и плохих массово-ростовых прибавок

- Возможно наличие неврологических симптомов - головные боли, птоз, косоглазие, нарушение походки, а также офтальмологические симптомы - снижение остроты/ выпадение полей зрения, диплопия
- **В анамнезе учитываются** возраст появления симптомов (при семейном НД - от 1 до 6 лет, при синдроме Вольфрама - после 10 лет), а также **характер потребления жидкости:**
 - Пациенты предпочитают пить холодную негазированную воду, не могут обходиться долго без воды - ребенку требуется жидкость каждый 15-30 минут независимо от степени занятости или увлеченности чем-либо

ДИАГНОСТИКА

- Подтверждение полиурии (более 2л/м*2 в сутки) - **проводится сбор мочи по Зимницкому** и подсчетом количества выпитой жидкости за сутки
 - Высокая осмоляльность плазмы (более 300 мОсм/кг) при одновременном снижении осмоляльности мочи <300 мОсм/кг будет свидетельствовать в пользу ЦНД
 - Уровень натрия выше 145 ммоль/л будет свидетельствовать в пользу ЦНД, **при показателях натрия выше 143 ммоль/л проведение пробы с сухоядением противопоказано**
- Определение электролитов (натрий, калий, кальций) и осмоляльности плазмы крови, а также глюкозы, хлоридов, мочевины, креатинина с целью исключения сахарного диабета и почечной недостаточности
- **Проведение пробы с сухоядением** (нет повышения удельного веса мочи и имеется повышение осмолярности и повышение уровня натрия в крови - **диагностируется Несахарный диабет и исключается Психогенная полидипсия**)
- **Тест с Десмопрессинном:** если после введения Десмопрессина отмечается уменьшение диуреза или повышение удельного веса мочи, **то диагностируется Центральный несахарный диабет**, если эффекта не наблюдается - то проводится диф. диагноз между Нефрогенным несахарным диабетом и Психогенной полидипсией

Показания к пробе	Противопоказания к пробе
<ul style="list-style-type: none"> • Имеется подтвержденная гипоосмотическая полиурия (осмоляльность мочи < 295 мОсм/кг и/или относительная плотность мочи менее 1005 во всех порциях анализа по Зимницкому) • Уровень натрия в плазме менее 143 ммоль/л • Осмоляльность крови выше осмоляльности мочи 	<ul style="list-style-type: none"> • Если уровень натрия превышает 143 ммоль/л • При наличии у пациента опухоли хиазмально-селлярной области или гистиоцитоза из клеток Лангерганса проба с сухоядением не проводится, поскольку она может привести к опасному для жизни состоянию вследствие быстрого развития обезвоживания и гипернатриемии

Методика проведения пробы:

- В течение ночи ребенок может потреблять столько жидкости, сколько ему нужно
- После ночного голодания больного взвешивают, после чего он прекращает прием жидкостей и некоторых продуктов (легкоусвояемых углеводов)
- Проводится забор анализов на осмолярность сыворотки крови, уровни натрия и азота мочевины крови, а также осмолярность/удельный вес мочи и уровень натрия в моче
- Каждый час измеряется вес больного, исследуются осмолярность и уровень натрия сыворотки крови, а также осмолярность, объем и удельный вес мочи
- Тест прекращается, если осмолярность мочи более 300 мОсм/л (и/или нарастания натрия в сыворотке более 3 ммоль/л), и/или вес пациента снижается на 3-5% и/или появляется неутолимая жажда и резко ухудшается общее самочувствие пациента

Особенности проведения теста с Десмопрессинном:

- Перед пробой необходимо полностью опорожнить мочевой пузырь
- **Ввести 2 мкг десмопрессина внутривенно, внутримышечно или подкожно, или 10 мкг интраназально, или 0,1 мг таблетированного десмопрессина сублингвально**
- Пациенту разрешается есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать объема выделенной мочи во время фазы дегидратации)

- Через 2 и 4 ч собрать мочу для определения объема и осмоляльности
- На следующее утро взять кровь для определения натрия и осмоляльности, собрать мочу для определения объема и осмоляльности

Для большинства пациентов достаточно ограничить прием жидкости на 7–8 ч (или меньше); в случае первичной полидипсии тест может продолжаться до 12 ч

Диагноз	Осмолярность мочи после ограничения жидкости	Осмолярность мочи после десмопрессина
Центральный НД	<300	>800
Нефрогенный НД	<300	<300
Первичная полидипсия	>800	>800
Парциальный НД или полидипсия	300-800	<800

- Определение онкомаркеров (b-ХГЧ, а-фетопротеин - для диагностики герминативно-клеточных опухолей), а также уровня ангиотензинпревращающего фермента
- МРТ головного мозга с контрастом с целью диагностики наличия опухоли или инфильтрации
- Рентгенограмма грудной клетки (или компьютерная томография грудной клетки) для диф. диагноза саркоидоза
- Туберкулиновая кожная проба или анализ крови на высвобождение интерферона-гамма для диф. диагноза туберкулеза
- Позитронно-эмиссионная томография/КТ всего тела для оценки костных поражений, связанных с гистиоцитозом из клеток Лангерганса
- Люмбальная пункция с измерением АПФ, АФП и бета-ХГЧ в спинномозговой жидкости, а также цитологией и проточной цитометрией для диф. диагностики лейкемии и лимфомы
- Измерение антител к рабфилину-3А, с целью диагностики аутоиммунного нейрогипофизита. **Ввиду низкой осведомленности о заболевании таким пациентам часто ставится диагноз Идиопатического несахарного диабета**

- Молекулярно-генетическое исследование при семейном анамнезе несахарного диабета или генетических синдромах (Барде-Бидля, Барттера)

Дифференциальный диагноз проводится с:

- Синдромом неадекватной секреции АДГ в результате ЧМТ, опухоли мозга, воспалительных процессов в ЦНС
- Центральный синдром потери соли - ввиду гиперсекреции натрийуретического гормона
- Гиперосмолярно-гипернатриемический синдром - вследствие блокады питьевой мотивации на фоне травмы диэнцефальной области и полиурии

ЛЕЧЕНИЕ

В терапии любой формы Несахарного диабета необходимо обеспечение ребенка адекватным уровнем поступления жидкости, а также соблюдение диеты с низким содержанием растворенных веществ (в основном с низким содержанием натрия и белка). Белок должен составлять 6% калорийности рациона, а натрия должен быть снижен до 0,7 мэкв / кг / день. Детям грудного возраста необходимо преимущественное питание грудным молоком

У пациентов с парциальным НД и сохранным механизмом жажды в лекарственной терапии часто нет необходимости (при умеренной полиурии - до 3 л/сут)

Лекарственная терапия Центрального несахарного диабета

- Десмопрессин - назначается в таблетированной форме, перорально или сублингвально (суточная доза подбирается индивидуально, начиная с минимальных доз для избежания гипонатриемии), а также в форме назального спрея для детей до 2 лет
 - **Для детей старше 12 лет** начальная доза пероральных препаратов составляет **0,05 мг** перед сном и титруется до желаемого ответа до максимальной суточной дозы **1,2 мг** (разделенной на два-три приема в день); начальная доза интраназальных препаратов составляет **5 мкг** перед сном и титруется по достижению эффекта до максимальной суточной дозы **40 мкг** (разделенной на два приема в день)

- У детей **младше 12 лет** используется та же начальная доза десмопрессина, но максимальная суточная доза перорального препарата составляет **0,8 мг** (разделенная на два-три приема в день), а максимальная суточная доза интраназального препарата – **30 мкг** (разделенная на два приема в день)
- **Для лечения младенцев и маленьких детей используются два подхода:**
 - Соблюдение диеты + тиазидные диуретики
 - Гидрохлоротиазид используется у младенцев до 6 месяцев в дозе **от 2 до 3 мг/кг в день**, разделенной на две дозы, максимум 37,5 мг/день, для младенцев старше 6 лет и маленьких детей - **2 мг/кг в день**, разделенная на две дозы
 - Использование интраназального или подкожного десмопрессина

Терапия Десмопрессином у маленьких детей может быть **сопряжена с рядом трудностей:**

- Младенцы и маленькие дети не могут сообщать о жажде
- Часто бывает сложно определить объем выделяемой мочи у детей, не приученных к пользованию туалетом
- Младенцы получают большую часть своего питания в жидкой форме. В результате они подвержены риску гипонатриемии при лечении десмопрессином из-за их высокой обязательной потребности в пероральной жидкости (150 мл/кг в день)

Родителей или опекунов необходимо научить контролировать диурез (частоту и количество мокрых подгузников), выявлять признаки гипонатриемии или гипернатриемии. **При подборе терапии контроль натрия крови и осмолярности крови и мочи проводится через 1-2 дня после смены дозы**

Младенцев следует часто взвешивать: потеря веса или меньший, чем ожидалось, набор веса **может быть показателем потери воды и гипернатриемии**

Лечение врожденного нефрогенного несахарного диабета проводят с помощью тиазидных диуретиков (гипотиазид 50–100 мг/сут) и нестероидных противовоспалительных средств (индометацин 25–75 мг/сут, ибупрофен 600–800 мг/сут) или комбинацией этих препаратов

Лекарственная терапия Нефрогенного несахарного диабета

- **Применение диуретиков:**
 - Тиазидового ряда
 - Калийсберегающий диуретик амилорид может быть полезен за счет его аддитивного эффекта с тиазидным диуретиком
 - Монотерапия ацетазоламидом так же эффективна, как комбинация гидрохлортиазида и амилорида, в снижении полиурии
- **Применение ингибиторов простагландинсинтетазы** - нимесулида, ибупрофена (за счет ингибирования простагландинов, которые местно снижают эффект вазопрессина в отношении почек)

Психогенная полидипсия корригируется путем психотерапии, также подбором специфической терапии основного заболевания



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Справочник детского эндокринолога / И. И. Дедов, В. А. Петеркова - 3-е издание, испр. и дополненное - Москва : Литтерра, 2020. - 496 с
- Карл С. Рот, Джеймс К.М. Чан - Pediatric Arginine Vasopressin Disorders (Diabetes Insipidus), август 2023
- Дэниел Г. Бише, Джозеф Г. Вербалис, 27.10.2023: Дефицит аргинин-вазопрессина (центральный несахарный диабет): этиология, клинические проявления и постдиагностическая оценка
- Дэниел Г. Бише, 08.02.2023: Дефицит аргинин-вазопрессина (центральный несахарный диабет): лечение
- <https://www.endocrincentr.ru/glava-89-nesaharnyy-diabet#:~:text=Несахарный%20диабет%20—%20заболевание%2C%20характеризующееся,10-го%20пересмотра.%20E23.2%20Несахарный%20диабет>
- Дэниел Г. Бише, 08.05.2024: Аргинин-вазопрессинсовая резистентность (несахарный нефрогенный диабет): лечение

Сайт с сокращенными клиническими рекомендациями - reclin.ru

☑ 3 месяца

Пользование платформой без ограничений на 3 месяца

Более 200 сокращенных клинических рекомендаций

Дополнительные материалы (чек-листы, таблицы с лекарственными препаратами, аккредитационные тесты, схемы и алгоритмы)

999 рублей

Оплатить тариф

☑ 6 месяцев

Пользование платформой без ограничений на 6 месяцев

Более 200 сокращенных клинических рекомендаций

Дополнительные материалы (чек-листы, таблицы с лекарственными препаратами, аккредитационные тесты, схемы и алгоритмы)

1499 рублей

Оплатить тариф

☑ 12 месяцев

Пользование платформой без ограничений на 12 месяцев

Более 200 сокращенных клинических рекомендаций

Дополнительные материалы (чек-листы, таблицы с лекарственными препаратами, аккредитационные тесты, схемы и алгоритмы)

2499 рублей

Оплатить тариф



Группа в ВК - <https://vk.com/reclin>



Телеграм канал - [@reclinlive](https://t.me/reclinlive)

