

Жданова Полина Владимировна, студентка,
Белгородский Государственный исследовательский институт

РЕМИССИЯ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА (РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ): ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Аннотация. Нефрогенный несахарный диабет – гетерогенное заболевание, в этиопатогенезе которого участвуют как приобретенные, так и врожденные факторы. При этом почки не реагируют на вазопрессин и продолжают выводить большое количество неконцентрированной мочи. Отличительными особенностями водно-электролитных нарушений центрального генеза являются: факт травмы, опухоль головного мозга с вовлечением гипофиза, ответ на интраназальный вазопрессин в виде уменьшения диуреза.

Для постановки диагноза важно проведение последовательных дифференциально-диагностических тестов.

В данной публикации представлено уникальное клиническое наблюдение пациентки с длительным течением несахарного диабета с развитием спектра коморбидных состояний, обменных нарушений, потребовавшее трансплантации почки.

Ключевые слова: Нефрогенный несахарный диабет.

Введение.

Несахарный диабет (НД) – редкое полиэтиологическое заболевание с распространностью ~ 1:25 000 населения, которое приводит к нарушению синтеза, накопления, высвобождения или действия антидиуретического гормона (АДГ, также известного как аргинин-вазопрессин или вазопрессин), что влечет за собой потерю жидкости с мочой и обезвоживание организма. Существует два типа НД – центральный и нефрогенный, и каждый из них имеет врожденные и приобретенные формы. Врожденная форма НД связана с мутациями в генах либо в *AVPR2*, либо в *AQP2*. Дефекты рецептора *AVPR2* являются причиной 90% врожденного НД [1][2]. Приобретенные формы могут быть следствием лечения препаратами, блокирующими действие АДГ, включая литий, некоторые антибиотики, противогрибковые и противоопухолевые средства. К другим факторам относятся заболевания почек, такие как хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, поликистоз, обструктивная уропатия, почечный амилоидоз, саркоидоз, синдром Барттера и метаболические нарушения – гипокалиемия и гиперкальциемия [3-5].

Во всех случаях наблюдается выделение большого количества разбавленной мочи плотностью менее 1005 г/л и осмоляльностью менее 300 мОsm/кг. Клинические проявления заболевания зависят от степени обезвоживания/гиперосмоляльности и усугубляются, когда почечные потери воды не компенсируются достаточным потреблением жидкости [6][7].

Дифференциальная диагностика между типами НД и подбор лечения нередко представляют сложную задачу в медицинской практике. Как правило, пациенты с центральным НД получают консервативную терапию десмопрессином – синтетическим аналогом природного аргинин-вазопрессина, лишенного сосудосуживающей активности и обладающего более выраженным и продолжительным антидиуретическим эффектом. Пациенты с нефрогенным НД – препараты тиазидных диуретиков или нестероидных противовоспалительных средств в монотерапии или в комбинации. В то же время для поддержания водно-электролитного баланса важно соблюдение адекватного питьевого режима, соответствующего потерям жидкости. Без надлежащего



лечения у пациентов могут развиться осложнения, приводящие к тяжелой дегидратации и гипернатриемии.

Прогноз НД существенно зависит от его этиологии – от полной невозможности ремиссии заболевания до вероятности в 75% его обратимости. При этом при центральном НД, возникшем не в послеоперационном/посттравматическом периоде, ремиссия маловероятна.

Описанный нами клинический случай демонстрирует трудности, с которыми пришлось столкнуться при лечении пациентки с НД. Учитывая малую освещенность данной проблемы, сложности в диагностике и редкую встречаемость в практической деятельности как нефрологов, так и эндокринологов, мы сочли интересным представить наше клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Под нашим наблюдением находилась пациентка И., страдающая НД в течение 48 лет.

Из анамнеза известно, что впервые полидипсия и полиурия появились в возрасте 2 месяцев. На основании гипоизостенурии в анализе мочи по Зимницкому (удельный вес 1000–1003), полиурии (4 л в сутки) и отсутствия нарушений углеводного обмена в стационаре по месту жительства в 6 лет диагностирован НД. В связи с отсутствием объемных образований центральной нервной системы, заболевание трактовалось как центральный НД. Инициирована терапия адиуретином в дозе 0,05 мг (1 капля) 3 раза в сутки, далее – по 2–4 капли в сутки в обе половины носа.

При динамическом наблюдении отмечалось сохранение жалоб на жажду, сухость во рту, суточный диурез составлял более 10 л, беспокоила никтурия до 3-4 раз в сутки, недержание мочи.

В 2009 г. (в возрасте 35 лет) пациентка госпитализирована в урологический стационар с жалобами на боли в поясничной области, обильное мочеиспускание, головные боли и повышенную утомляемость. При обследовании в общем анализе мочи выявлены эритроцитурия до 8-10 в п/зр (0,0-1,0), лейкоцитурия до 10-15 в п/зр (0,0-5,0), оксалаты ++ и гипостенурия 1003 г/л; в анализе мочи по Нечипоренко: лейкоцитурия до 12 500 в 1 мл (0,0–2000), эритроцитурия до 7400 в 1 мл (0,0–1000); общий диурез составил 3,8 л, ночной – 2,1 л, в анализе мочи по Зимницкому на фоне постоянного приема десмопрессина сохранялась гипоизостенурия (1000–1003 г/л). В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение уровня креатинина до 181 мкмоль/л (44-80), мочевины до 12 ммоль/л (2,5-6,5). По результатам пробы Реберга, СКФ – 32 мл/мин (58-110). При бактериологическом посеве мочи выявлена *Escherichia coli* – 10⁶ КОЭ/мл (до 10⁴). По данным УЗИ почек: левая – размером 84x46 мм, правая – 84x45 мм, контуры ровные, паренхима неоднородная. На основании клинической картины и лабораторно-инструментальной диагностики пациентке установлен клинический диагноз: «Хронический пиелонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом в стадии активного воспаления. Нефрогенная гипертония. Нефрогенный несахарный диабет. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) 1-2 ст». Назначена антибактериальная терапия с применением цефалоспоринов, гипотензивная терапия и препараты на основе растительных средств с положительной динамикой (при выписке в общем анализе мочи лейкоциты 1-2 в п/зр, удельный вес – 1010, эритроциты – 0).

При госпитализации в мае 2010 г. по результатам проведенного обследования (табл. 1) у пациентки подтвержден хронический тубулоинтерстициальный нефрит на фоне нефрогенного НД. Получены данные за наличие субклинического гипотиреоза и вторичного гиперпаратиреоза (ТТГ – 8,0 мкМЕ/л (0,3-4,0), св. Т4 – 12,9 пмоль/л (10-25), паратгормон – 61,5 пмоль/л (1,2-7,5), альбумин-скорректированный кальций – 2,1 ммоль/л (2,0-2,6)). При дополнительном обследовании диагностированы гипергомоцистеинемия и мультигенная



форма тромбофилии. Осложнения: ХПН, консервативно-курабельная стадия; ХБП 4 стадии по K/DOQI.

Акцент в лечении сделан на нефропротективные методы торможения прогрессирования ХПН и коррекцию фосфорно-кальциевого и пуринового обменов. Выявленная мультигенная форма тромбофилии и признаки выраженной внутрисосудистой гиперкоагуляции обосновывали назначение антитромботических препаратов, однако в связи с развитием дисфункционального маточного кровотечения на фоне экстрагенитальной патологии терапия была прекращена.

При динамическом наблюдении в течение года на фоне получаемой терапии у пациентки лабораторные показатели находились в следующем диапазоне: мочевая кислота – от 467 до 712 мкмоль/л, СОЭ – от 17 до 45 мм/ч, СКФ – от 15 до 21 мл/мин, мочевина – от 9 до 20 ммоль/л, электролиты – в норме (натрий – 141-142 мэкв/л, калий – 4,0–5,1 мэкв/л); сохранялся повышенный уровень паратгормона (от 52 до 61 пмоль/л), отмечена нормализация функции щитовидной железы (ТТГ – 3,8 мкМЕ/л).

В 2011 г. пациентка находилась на стационарном лечении и обследовании с жалобами на жажду до 5-6 л в сутки, слабость, дискомфорт в поясничной области, нестабильность цифр артериального давления (АД) – от 130/90 до 150/100 мм рт.ст., отсутствие аппетита, плохой сон, тревогу и сниженный фон настроения. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлена частая желудочковая экстрасистолия. Рекомендованную антиаритмическую терапию пациентка не получала. По результатам проведенного обследования, принято решение о неназначении препаратов вазопрессина. Учитывая наличие вторичного гиперпаратиреоза, рекомендован прием колекальциферола. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, данных за объемное образование и очаговые изменения не получено. Гипофиз не увеличен, расположен в проекции нерасширенного турецкого седла. Хиазмально-септиальная область без признаков деформации. Воронка гипофиза расположена по средней линии, обычной длины. Данных за наличие/отсутствие характерного сигнала от нейрогипофиза не представлено.

Заключение

В 2012 г. в связи с прогрессированием ХПН пациентка госпитализирована в стационар для решения вопроса об инициации заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом. При обследовании выявлена нефрогенная анемия (гемоглобин – 96 г/л), уровень паратгормона составил 650 пг/мл, СКФ – 16 мл/мин, суточный диурез – 4,2 л, АД – 150/90 мм рт.ст. Проводилась антианемическая терапия: дарбэпоэтин альфа 30 мкг подкожно 1 раз в 4 недели с положительным эффектом (гемоглобин в динамике составил 102 г/л). От подготовки к ЗПТ решено воздержаться (ХПН III степени, ХБП 4 ст.) В отделении подобрана гипотензивная и ритмоурежающая терапия, доза альфакальцидола увеличена до 0,5 мкг в сутки, рекомендован прием ранитидина 150 мг в сутки, дарбэпоэтин альфа заменен на эпoэтин бета 100 мкг 0,3 мл 1 раз в 4 недели подкожно под контролем гемоглобина и показателей фосфорно-кальциевого обмена. По данным УЗИ почек, выявлены эхографические признаки нефросклероза, парапельвиальных кист с обеих сторон, в проекции средней чашечки обнаружены конкременты линейной формы размерами 4,7 мм справа и 5,3 мм слева.

При динамическом наблюдении на фоне приема вышеобозначенной терапии: гемоглобин – 10 г/дл (11-15), гематокрит – 31% (35-45), железо – 11 мкмоль/л (9-30), трансферрин – 2,1 г/л (2,5-3,8), % насыщения трансферрина – 20% (15-50), креатинин – 562 мкмоль/л (53-97), мочевина – 21 (ммоль/л 2,5-6,4), мочевая кислота – 421 мкмоль/л (150-350), паратгормон – 76 пмоль/л (1,4-10,4), кальций общий – 2,2 (2,1-2,5 ммоль/л), калий – 5,6 (3,5–5,1 ммоль/л), натрий – 138 (136-145 ммоль/л), фосфор – 1,5 (0,8-1,4 ммоль/л).



С 2013 г. пациентка находилась на терапии программным гемодиализом. В 2015 г. с учетом тяжести состояния, наличия множественных осложнений и сопутствующих заболеваний с целью предотвращения прогрессивного снижения фильтрационной функции почек проведена трансплантация левой почки. Это позволило стабилизировать общее самочувствие пациентки: симптомы НД были нивелированы, суточный диурез составил 1,8 л, относительная плотность – 1010 г/л, отмечена нормализация электролитного (калий – 3,6 ммоль/л, натрий – 137 ммоль/л) и кальций-фосфорного обменов, уровень паратгормона снизился до 9,5 пмоль/л, креатинин – до 88 мкмоль/л. При контрольном обследовании в отделении нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено УЗИ почек: в левой подвздошной области визуализируется трансплантат нормальных размеров: 11,5x6,4x4,5 см, контуры ровные, четкие, структуры хорошо дифференцированы, паренхима неоднородная, толщина соответствует возрастной норме – 1,7 см в среднем сегменте, дополнительных объемных образований не выявлено. Проведено УЗИ щитовидной и околощитовидных желез – без патологии. По результатам рентгенденситометрии – данных за остеопороз не обнаружено.

В настоящее время пациентка находится на иммуносупрессивной терапии в сочетании с глюкокортикоидами, активной клинической симптоматики не наблюдается. Пациентке показано продолжение лечения и динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду полиэтиологичности синдрома полидипсии – полиурии, точная и последовательная дифференциальная диагностика основных двух форм НД и первичной полидипсии принципиально важна, поскольку определяет не только дальнейшую терапевтическую стратегию, но и поиск возможной причины заболевания, позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и предупредить потенциально опасные побочные эффекты неправомерно назначенного лечения, что в высокой степени влияет на качество жизни больных. В ее основе лежат три этапа [8-10]. После подтверждения гипотонической полиурии необходимо исключить наиболее частые причины нефрогенного НД: гипергликемия, глюкозурия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипокалиемия и почечная недостаточность. Далее показано одномоментное измерение осмоляльности мочи и крови, определение натрия крови. Известно, что гиперосмоляльность крови (более 300 мОsm/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОsm/кг) соответствуют диагнозу НД. При отсутствии данных диагностических маркеров целесообразно проведение теста водной депривации с целью исключения первичной полидипсии, в том числе диагностическое лечение низкими дозами десмопрессина – при выявлении частичных форм НД. После исключения первичной полидипсии и подтверждения диагноза НД, для дифференциальной диагностики центральной и нефрогенной форм показано проведение теста с десмопрессином — согласно клиническим рекомендациям [11-13]. При доказанном центральном генезе НД требуется проведение МРТ головного мозга с контрастированием с определением интенсивности сигнала на T1 взвешенных изображениях от задней доли гипофиза и оценкой состояния воронки гипофиза: отсутствие характерного сигнала от нейрогипофиза высокочувствительно и специфично (90 и 91% соответственно) для центрального НД.

Список литературы:

1. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. Presse Med. 2021;50(4):104093. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104093>



2. Angelousi A, Alexandraki KI, Mytareli C, Grossman AB, Kaltsas G. New developments and concepts in the diagnosis and management of diabetes insipidus (AVP-deficiency and resistance). *J Neuroendocrinol.* 2023;35(1). <https://doi.org/10.1111/jne.13233>

3. Bockenhauer D, van't Hoff W, Dattani M, et al. Secondary Nephrogenic Diabetes Insipidus as a Complication of Inherited Renal Diseases. *Nephron Physiol.* 2010;116(4):p23-p29. <https://doi.org/10.1159/000320117>.

