

О.В. Большова, к.м.н., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Нецукровий діабет у дитячому віці

Нецукровий діабет (НД) – це захворювання, яке зумовлене порушенням синтезу, транспорту та вивільнення нейрогіпофізарного гормону вазопресину (антидіуретичного гормону гіпофіза), характеризується сечовиснаженням, підвищенням осмолярності плазми, проявляється значною полідипсією та поліурією. Нецукровий діабет – доволі рідкісна ендокринна патологія, що частіше виникає у віці 20–40 років, але може діагностуватися у будь-якому віці, у тому числі й у дітей. Вроджені форми НД виявляють у дітей з перших місяців життя.

Захворюваність на НД становить один випадок на 1 млн населення, розповсюдженість – 1:15 000–17 000 госпіталізованих хворих (І.І. Дедов, 2000). У світі реєструють 1–3 випадки НД на 100 тис. населення.

Етіологія і патогенез

Недостатність вазопресину в дітей може бути спричинена різними факторами (табл. 1).

вазопресин, а це вказує на можливість участі аутоімунних механізмів у розвитку НД. Більше того, у деяких хворих знаходять лімфатичну інфільтрацію лійки та задньої частки гіпофіза. Антитіла до вазопресину можуть з'явитися у відповідь на лікування антидіуретичним гормоном (у таких випадках їх наявність супроводжується вторинною резистентністю до його антидіуретичного ефекту).

зазвичай розвивається одразу або протягом 2–4 тиж після дії патогенетичного фактора (травма, гостра інфекція тощо). За хронічної інфекції захворювання може розвиватися протягом 1–2 років. Основними патогенетичними механізмами набутої форми НД є порушення вироблення вазопресину нейронами супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса, порушення транспорту вазопресину аксонами гіпоталамо-гіпофізарного тракту, посилення розпаду вазопресину на периферії, що призводить до зниження концентрації цього гормону в крові та порушення процесу реабсорбції води в дистальних відділах ниркових каналців. Більша частина (70–80%) випадків центрального НД пов'язана з різноманітними причинами: гострі та хронічні інфекційні захворювання, септичні стани, скарлатина, кашлюк, менінгоенцефаліт, крововиливи у відповідні ділянки гіпофіза чи гіпоталамуса, травма черепа, нейрохірургічне втручання, ураження електричним струмом, пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, метастатичні пухлини, інфільтративні захворювання, ішемічні та гіпоксичні порушення, синдром «порожнього» турецького сідла та ін.

Вазопресинрезистентний НД – це сімейна форма захворювання, яка пов'язана зі статтю, успадковується за материнською лінією і трапляється тільки у хлопчиків. Вазопресин при цьому виробляється в достатній кількості, але нирки не реагують на підвищення рівня гормону в крові. Патогенез нефрогенного НД пов'язаний з патологією рецепторів до вазопресину. Встановлено, що ген, який відповідає за синтез рецептора до вазопресину, знаходиться на довгому плечі Х-хромосоми (ділянка Хq 28). Нефрогенний НД є наслідком мутацій V₂-рецепторного гена. На цей час встановлено 16 мутацій цього гена, що призводять до виникнення захворювання, і дві мутації, що не викликають НД. У сім'ях, які мають випадки Х-зв'язаного НД, необхідно проводити пренатальну діагностику або діагностику протягом перших двох діб після народження дитини (для цього використовують пуповинну кров зразу ж після пологів до виходу плаценти). Завдяки цьому проводять ранню діагностику захворювання, а також запобігають затримці фізичного та психічного розвитку дитини через різку дегідратацію організму.

Рідко трапляється Х-незв'язаний спадковий НД, коли V₂-рецептори не порушені й причиною захворювання є мутація гена, що кодує чутливість до вазопресину апікальних мембран водних каналів збиральних трубочок нирок.

Нецукровий діабет може бути компонентом синдрому Вольфрама (або DIDMOAD-синдрому) з аутосомно-рецесивним типом успадкування, який включає НД, цукровий діабет, атрофію очного нерва та нейросенсорну глухоту (його назва складається з перших літер назв цих хвороб – diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, sensorineural deafness), деколи приєднується атонія сечового міхура. Синдром Вольфрама може бути повним або неповним (присутні не всі компоненти), зазвичай його діагностують у дитячому віці, але відомі випадки



О.В. Большова

встановлення цього захворювання через кілька років після завершення пубертатії.

Клінічна картина

Тяжкість перебігу НД залежить від ступеня недостатності вазопресину. Початок захворювання зазвичай гострий. Основні клінічні ознаки захворювання такі: сильна спрага, часте сечовипускання, нічне нетримання сечі, загальна слабкість, головний біль, поганий апетит. Хворий може випити за добу 10 л і більше рідини. Слід зазначити, що при поліурії питома вага сечі не перевищує 1000–1005 г/л. Відносна щільність сечі протягом доби майже не змінюється. При обмеженні вживання рідини розвивається виражена дегідратація організму. Шкіра та слизові оболонки дуже сухі, потовиділення немає навіть тоді, коли втрата рідини з сечею компенсована питтям. У зв'язку зі зниженням слиновиділення хворі відчувають постійну сухість у роті. Апетит також знижений, і це веде до хронічного недоїдання, у дітей може виникнути затримка фізичного і статевого розвитку. Хворі скаржаться на частий біль у суглобах, схильність до запорів, порушення діяльності травної системи, виникає гіпоацидний гастрит, коліт, порушується жовчотоутворення. Шлунок нерідко розтягується й опускається (водне перевантаження). Якщо захворювання довгий час погано компенсоване, виникає розширення сечового міхура, сечоводів і мисок нирок.

Хворі схильні до зниження артеріального тиску. Маса тіла знижена. Дуже рідко спостерігають збільшення маси тіла, пов'язане з гіпоталамічною поліфагією.

Із зростанням симптомів дегідратації з'являється різка слабкість, тахікардія, гіпотензія, колапс, виникає головний біль, нудота, блювання, лихоманка, судом, психомоторне збудження. Фіксують згущення крові, підвищується рівень натрію, еритроцитів, гемоглобіну, залишкового азоту. Навіть при дуже суворій дегідратації поліурія залишається, концентрація сечі та її осмолярність майже не підвищуються. Тяжка поліурія (20–40 л на добу) може призвести до перевантаження нирок, тоді до центральної форми НД може приєднатися нефрогенна.

Можна спостерігати порушення менструальної та репродуктивної функції у жінок, у чоловіків знижується лібідо і потенція.

Летальні випадки, як правило, пов'язані із судомами і коматозним станом.

У дітей ніктурія може бути першим симптомом захворювання, у немовлят замість вираженої поліурії можна спостерігати діарею. Нецукровий діабет у грудному віці проявляється чітко вираженими симптомами зневоднення, різними неврологічними порушеннями, періодичним різким підвищенням температури тіла, втратою маси тіла, блюванням і розвитком колаптоїдного стану. Для запобігання цим явищем між добуваннями дитина має отримувати достатню кількість рідини. У деяких випадках діти віддають перевагу воді порівняно з молоком. У крові визначають високий

Таблиця 1. Етіологія недостатності вазопресину

Таблиця 1. Етіологія недостатності вазопресину	
Спадковий центральний НД	Дефект синтезу вазопресину (генетичний, нові гени мутації, гіпоталамічні ядра не в змозі синтезувати біологічно активні форми вазопресину) Ідіопатична
Набутий центральний НД	Пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (гермінома, гліома, краніофарингіома, кісти, менингома, гамартома, пінеалома, метастази раку молочної залози, бронхів, щитоподібної залози, лейкоз) Генералізований ксантоматоз (гіперплазія ретикулогістіоцитарної тканини) Інфільтративні процеси (саркоїдоз, туберкульоз, гістіоцитоз Х, сифіліс, гранульоматоз Вегенера, хвороба Хенда-Шюллера-Крисчена) Запальні процеси (енцефаліт, менінгіт, абсцес, синдром Лендрі-Гуїлена-Барре) Аутоімунні захворювання нейрогіпофіза (наявність антитіл до вазопресину або до нейронів гіпоталамуса, що секретують вазопресин) Судинні порушення (церебральна аневризма, церебральний тромбоз або крововилив, емболія, серповидно-клітинна анемія, синдром Шихана) Травматичні ушкодження черепа (пологова травма, нейрохірургічне втручання, перелом основи черепа) Множинні вроджені вади розвитку Застосування деяких ліків (клонідин) Гіпоксія
Вазопресинрезистентна форма (нефрогенний НД)	Спадкова нездатність нирок реагувати на вазопресин (вазопресинрезистентний НД) – спадковість, пов'язана з Х-хромосомою Набутий нефрогенний НД (прийом препаратів літію, гентаміцину, вібластину, норадrenalіну, фуросеміду, осмотичних діуретиків, глібуриду та ін., саркоїдоз, амліодоз, вагітність)

Розрізняють центральний (або гіпоталамічний) і нефрогенний НД. Якщо причина захворювання не з'ясована (приблизно в 30% випадків), то встановлюють діагноз ідіопатичної форми НД. У деякого з таких хворих виявляють аутоантитіла до вазопресинпродуруючих клітин нейрогіпофіза. Серед них виділяють випадки НД, які відносяться до сімейних форм захворювання. При цьому гіпоталамічні ядра втрачають здатність до синтезу біологічно активних форм вазопресину. Доведено аутосомно-домінантну спадковість таких форм НД (виявляють порушення у 20-й хромосомі).

У деяких сім'ях (Alvis R. та співавт., 1985) встановлено заміщення нуклеотиду, який кодує нейрофізін (в одному випадку в позиції 57 відбувається заміщення гліцину на серин, в іншому – у позиції 17 – гліцину на валін, у третьому – у позиції 1 – аланіну на треонін). Описана також делеція цієї ділянки хромосоми, яка проявляється у відсутності глютаміну в позиції 47 (тобто в ділянці нейрофізину), відповідальній за зв'язок з вазопресином. Не можна виключити, що чинником таких форм захворювання можуть бути різні вірусні або дегенеративні захворювання, що призводять до порушення нейросекреторної функції гіпоталамуса.

У 25–30% хворих з ідіопатичними формами НД виявляють антитіла до клітин гіпоталамуса, що секретує

Майже у 50% дітей і 20% дорослих виникнення НД пов'язане з первинною або вторинною пухлиною в ділянці гіпоталамуса або є наслідком хірургічного втручання з приводу пухлини (Tomimada A., 1995). Супраселарна пухлина гіпофіза призводить до стиснення гіпоталамуса і може стати чинником виникнення НД. Серед первинних пухлин гіпоталамуса найчастіше виділяють краніофарингеому, менингому, гліому. Серед дорослих у 6–7% випадків виявляють метастази бронхогенного раку або раку молочної залози в ділянці гіпоталамуса, що контролює секретію вазопресину.

Травма центральної нервової системи може бути чинником виникнення НД в 17% випадків у дорослих і в 2% випадків у дітей.

При переломах основи черепа та інших травмах НД виявляють у гострому періоді, у 50% випадків симптоми зникають протягом 7–14 діб.

В інших випадках НД діагностують тривалий час, і, як правило, він проходить три фази розвитку:

– раптове виникнення поліурії, яка триває від кількох годин до 5–6 діб;

– період антидіурезу, що триває від кількох годин до 7–12 діб і пов'язаний з вивільненням вазопресину з ушкоджених аксонів гіпоталамо-гіпофізарного тракту;

– постійний НД.

Нецукровий діабет, зумовлений порушенням гіпоталамо-гіпофізарної системи,

рівень натрію, у сечі — низьку її осмолярність (100-150 мосм/кг).

Ріст і фізичний розвиток дитини сповільнений, діти погано набирають масу тіла, виявляється анорексія, блювання, закрепи, гіпотонія. Відбувається також затримка психічного розвитку.

У хворих діагностують фізичну та психічну астенизацію, порушення сну, емоційну нерівноваженість. Діти плаксиві, дратівливі, часто капризують, у школярів погіршується успішність.

Нецукровий діабет необхідно диференціювати з цукровим діабетом, нирковою патологією, психогенною полідипсією та ін. (табл. 2). Нецукровий діабет центрального генезу необхідно диференціювати з такими захворюваннями: психогенна полідипсія, нефрогенний НД (резистентність до вазопресину); ниркова недостатність (поліурічна стадія); цукровий діабет (табл. 3); первинний гіперальдостеронізм; гіперпаратиреоз.

З метою диференційної діагностики центральної та нефрогенної форми НД

та нефрогенної форми НД. При центральній (гіпоталамічній) формі захворювання рівень вазопресину в крові значно знижений, і його вміст майже не змінюється при проведенні тесту з обмеженням рідини або під час інфузії 5% гіпертонічного розчину хлориду натрію; у той же час при нефрогенному НД рівень вазопресину значно перевищує норму (2,0-2,5 пг/мл) і значно підвищується (до 15-17 пг/мл) у відповідь на введення 5% гіпертонічного розчину або на дегідратацію.

Існує також проба з пітуїтрином (вазопресином), під час якої хворому внутрішньом'язово вводять 5 ОД пітуїтрину і визначають осмолярність сечі — вона підвищується у пацієнтів з центральною формою захворювання і майже не змінюється при нефрогенній формі.

З метою проведення диференційної діагностики між центральною і нефрогенною формами НД доцільним є використання тесту з десмопресином, який призначають дітям по 50 мкг двічі на день або у вигляді спрею по 10-20 мкг інтраназально. До та після прийому десмопресину проводять пробу Зимницького. Якщо після прийому препарату зменшується об'єм і підвищується питома щільність

добовою дозою або розділити на два чи три прийоми.

Десмопресин в таблетках містить 100 або 200 мкг. Добова доза становить 1-4 таблетки, які приймають за 30-40 хв до їди або через 2 год після їди. Така форма десмопресину містить у 10 разів вищу дозу діючої речовини у зв'язку з тим, що у шлунково-кишковому тракті відбувається її часткове руйнування під впливом пептидаз. Лікування починається з мінімальних доз із поступовим підвищенням дози препарату залежно від клінічних проявів захворювання (виражена спрага, показники діурезу, питома вага сечі).

Розчин препарату застосовують інтраназально у вигляді крапель. На добу необхідно 2-8 крапель (10-40 мкг).

Перед початком терапії десмопресином пацієнту слід припинити прийом інших препаратів, щоб визначити початковий рівень поліурії для встановлення дози і тривалості реакції на препарат.

Протипоказанням для застосування є підвищена чутливість до десмопресину або інших компонентів препарату. Враховуючи ризик агрегації тромбоцитів і тромбоцитопенії, десмопресин не слід призначати пацієнтам з хворобою Виллебранда II типу або тромбоцитарного типу (псевдо).

Симптоми передозування такі: головний біль, абдомінальні спазми, нудота, приливи крові до обличчя, набряки обличчя та кінцівок, зниження діурезу менш ніж 1 л на добу, диспептичні явища.

При появі симптомів передозування слід зменшити дозу і частоту введення або припинити застосування залежно від стану пацієнта. Затримка води в організмі може бути усунена шляхом зниження дози десмопресину. Значна затримка води, спричинена передозуванням, може потребувати призначення діуретиків (фуросемід). Слід коригувати вживання рідини для зменшення можливості затримки води в організмі та гіпернатріємії, особливо у дітей та осіб похилого віку. Необхідно звертати увагу на ризик надмірного зменшення осмолярності плазми, що може спричинити судому у маленьких дітей. Зміни у слизовій оболонці носа (риніт, набряк тощо) можуть спричинити порушення абсорбції, тому в таких випадках не варто призначати десмопресин інтраназально.

Під час лікування НД слід використовувати найменші ефективні дози вазопресину. Ефективність дозування необхідно періодично визначати під контролем об'єму й осмолярності сечі, у деяких випадках — осмолярності плазми.

Лікування нефрогенної форми НД залишається доволі складною проблемою, тому що відновити чутливість нирок до вазопресину дуже важко. Є спроби відновити чутливість до вазопресину за допомогою тіазидових діуретиків, калійзберігаючих препаратів, нестероїдних протизапальних засобів, препаратів літію, диметилхлортетрацикліну.

У разі нормалізації стану хворих, зникненні поліурії, нормалізації осмолярності плазми і показника питоми ваги сечі хворі потребують ретельного диспансерного нагляду, проведення ендокринологічного обстеження 1 раз на 3-6 міс.

Дієта хворої на НД дитини має бути збалансованою за вмістом білків, жирів, вуглеводів, мікроелементів і вітамінів. Необхідно дотримуватися вільного водного режиму.

Заборожуються фізичні навантаження. Дитина потребує повноцінного нічного сну (залежно від віку не менше 8-9 год). Лікуванням має бути постійним, контролюваним, адекватним. Компенсаційний НД не впливає на фізичний і статевий розвиток дитини.

Таблиця 2. Диференційна діагностика НД

Захворювання	Характерні особливості
Цукровий діабет	Великий діурез, висока питома вага сечі, часта наявність ацетону в сечі, гіперглікемія, глюкозурія
Нефрогенний НД (резистентність до вазопресину)	Високий рівень вазопресину в крові Виникає у хлопчиків зазвичай у перші тижні життя
Ниркова недостатність	Питома вага сечі становить 1009-1010 при діурезі не більш ніж 3-4 л, підвищення рівня сечовини, креатиніну в крові, альбумінурія і патологічний осад у сечі При хронічному піелонефриті — лейкоцитурія і бактеріурія
Психогенна полідипсія	Результат звички вживати багато рідини, іноді як наслідок психічних порушень
Альдостеронізм	Артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія, гіперкаліїурія Діурез менший, а питома вага сечі вища, ніж при НД

Діагностика

Комплекс обстеження дітей, хворих на НД, складається з проведення об'єктивного обстеження, дослідження концентраційної та фільтраційної функції нирок, осмолярності плазми та її електролітного складу, визначення рівня вазопресину в крові, проведення проби з обмеженням рідини і тесту з прийомом десмопресину. Крім цього, для визначення причини захворювання ретельно вивчають анамнез, проводять КТ або МРТ головного мозку, енцефалографію, рентгенологічне, неврологічне, офтальмологічне та ЛОР-обстеження.

Діагностика НД ґрунтується на клінічній картині (поліурія, полідипсія, низька питома вага сечі). Виявляють гіперосмолярність плазми (понад 290 мосм/л), гіпоосмолярність сечі (менш ніж 300 мосм/л), низьку питому вагу сечі (1000-1010 г/л).

Хворим на НД обов'язково необхідно призначити:

- огляд ендокринолога;
- загальні аналізи крові та сечі;
- визначення осмолярності крові та сечі;
- пробу Зимницького з вимірюванням кількості сечі, її питомої ваги;
- біохімічний аналіз крові: загальний білок, білкові фракції, натрій, калій, кальцій, сечовина, креатинін;
- нейроофтальмологічне дослідження: визначення полів і гостроти зору, пряма офтальмоскопія;
- рентгенографію черепа (турецьке сідло) у бічній проекції, КТ або МРТ головного мозку;
- визначення вмісту вазопресину в крові;
- антропометричні дослідження (зріст, маса тіла), визначення швидкості росту дитини і темпів статевих розвитку;
- консультацію нейрохірурга (при підозрі на наявність пухлини головного мозку), нефролога (при підозрі на наявність нефрогенного НД), ЕЕГ, РЕГ.
- Додаткове медичне обстеження полягає у проведенні діагностичних проб (проба із сухоїдінням, проба з десмопресином); консультації невролога, кардіолога; за наявності артеріальної гіпертензії — у дослідженні рівня кортизолу, альдостерону в крові, активності реніну плазми крові, визначенні екскреції катехоламінів, 11-ОКС, 17-КС із сечею за добу; у виконанні ЕКГ.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика цукрового і нецукрового діабету

Характеристика	Цукровий діабет	Нецукровий діабет
Глюкоза в крові	Підвищення	Нормальний рівень
Питома вага сечі	Значно збільшена	Низька (іноді до 1001-1003 г/л)
Ацетонурія	+	-
Тест на толерантність до глюкози	Патологічний	Нормальний

використовують пробу з обмеженням рідини (проба з сухоїдінням). В основі цього тесту лежить той факт, що дегідратація призводить до підвищення осмолярності крові. У нормі вазопресин виділяється в кров постійно і підтримує осмотичний тиск плазми крові на рівні 285-287 мосм/кг. Якщо осмотичний тиск нижче 280 мосм/кг, відбувається пригнічення секреції вазопресину, і навпаки — зростання осмотичного тиску вище 288 мосм/кг веде до стимуляції синтезу вазопресину, що, у свою чергу, призводить до максимального концентрування сечі. Якщо немає можливості визначити осмолярність плазми крові, визначають рівень натрію в крові та питому щільність сечі. У деяких клініках під час тесту визначають рівень вазопресину в крові, який значно знижений у разі центрального НД і підвищений при нефрогенній формі захворювання.

Методика проведення проби з обмеженням рідини така. У хворого після нічного голодування визначають масу тіла, рівень натрію, азоту сечовини в крові, питому щільність сечі та вміст натрію в сечі, після чого хворий припиняє приймати рідину. Зазвичай тест триває від 6-8 (у дітей молодшого віку та при значній поліурії) до 24 год залежно від того, як хворий переносить пробу. Кожну годину вимірюють масу тіла хворого, рівень натрію в крові, об'єм і питому вагу сечі. Проведення проби припиняють, якщо відбувається зниження маси тіла хворого на 5% і при рівні натрію більш ніж 3,0 ммоль/л. Це підтверджує наявність НД внаслідок відсутності вазопресину. У нормі або при психогенній полідипсії під час проведення тесту відбувається зменшення об'єму виділеної сечі, немає підвищення натрію в крові, не спостерігається зменшення маси тіла.

Визначення рівня вазопресину сприяє диференційній діагностиці центральної

сечі, то маємо справу з центральною формою НД. Пробу не можна проводити, якщо у хворого зафіксовано підвищення рівня натрію в крові.

При хронічній нирковій недостатності (поліурічна стадія) питома вага сечі становить 1009-1010 при діурезі не більш ніж 3-4 л. Спостерігають підвищення рівня сечовини, креатиніну в крові, альбумінурії і патологічний осад у сечі.

При первинному гіперальдостеронізмі діагностують стабільну артеріальну гіпертензію, брадикардію, порушення атріо-вентрикулярної провідності, аритмію серця, гіпокаліємію, гіпернатріємію, гіпонатріїурію, гіперкаліїурію. Діурез менший, а питома вага сечі вища, ніж при НД. Поліурія з переважаанням нічного діурезу над денним. На КТ — ознаки збільшення одного чи обох наднирників.

Виражену спрагу та поліурію спостерігають при гіперпаратиреозі, що пов'язано з надлишком кальцію в крові, який блокує дію вазопресину на ниркові каналці. У цьому разі важливим є виявлення підвищеного рівня паратгормону в крові (5-8 мг/мл і більше), гіперкальціємії, лужної реакції сечі, протеїнурії, циліндрурії, мікрогематурії, нефрокалькульозу і нефрокальцинозу.

Лікування

Успіх лікування залежить від визначення причини розвитку НД. За наявності пухлини її видаляють, у разі запального процесу застосовують протизапальні засоби.

Основним методом лікування центральної форми НД є призначення замісної терапії препаратами вазопресину. У наш час використовують синтетичний генно-інженерний антидіуретичний гормон аргінін-вазопресин без вазопресорних властивостей, який випускають у різних лікарських формах (назальний спрей, краплі, таблетки).

Дозу препарату визначають індивідуально. Препарат можна приймати однією