УДК 61.615-616.434-08

НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: НИРКОВА ФОРМА, АНАТОМІЧНА НЕПОВНОЦІННІСТЬ НЕФРОНА, ПОРУШЕННЯ РЕЦЕПТОРНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИДІУРЕТИЧНОГО ГОРМОНУ

В. О. Мойсеєнко, В. В. Бондур, Б. Т. Никула

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Резюме: Недостатнє виділення антидіуретичного гормону (АДГ) або зниження чутливості ниркової тканини до його дії спричиняють розвиток нецукрового діабету, який розвивається незалежно від статі та віку пацієнтів, частіше у осіб 20-40 років. Ниркова форма нецукрового діабету може бути обумовлена вродженими або набутими захворюваннями нирок (нирковою недостатністю, амілоїдозом, гіперкальціємією, отруєнням препаратами літію), відзначається порушення сприйняття АДГ з боку клітин дистальних канальців нефронів нирки. При всіх формах нецукрового діабету призначають замісну терапію синтетичним аналогом АДГ – десмопресином. Препарат застосовується внутрішньо або інтраназально.

Ключові слова: нецукровий діабет, антидіуретичний гормон, діагностика, лікування.

Недостатнє виділення антидіуретичного гормону (АДГ) або зниження чутливості ниркової тканини до його дії спричиняють розвиток нецукрового діабету. Нецукровий діабет розвивається незалежно від статі та віку пацієнтів, частіше у осіб 20-40 років. Виділяють центральну (нейрогенну, гіпоталамо-гіпофізарну) і ниркову (нефрогенну) форми нецукрового діабету. При центральній формі порушення розвиваються на рівні секреції антидіуретичного гормону гіпоталамусом або на рівні його виділення в кров. Не-

цукровий діабет небезпечний розвитком дегідратації організму, в тих випадках, коли втрата рідини з сечею адекватно не компенсується. Зневоднення проявляється різкою загальною слабкістю, тахікардією, блювотою, психічними порушеннями, згущенням крові, гіпотензією аж до колапсу, неврологічними порушеннями. Навіть при сильному зневодненні зберігається поліурія [1-16].

Етіологія. Ниркова форма нецукрового діабету може бути обумовлена вродженими або набутими захворюваннями нирок (нирковою недостатністю, амілоїдозом, гіперкальціємією, отруєнням препаратами літію), відзначається порушення сприйняття АДГ з боку клітин дистальних канальців нефронів.

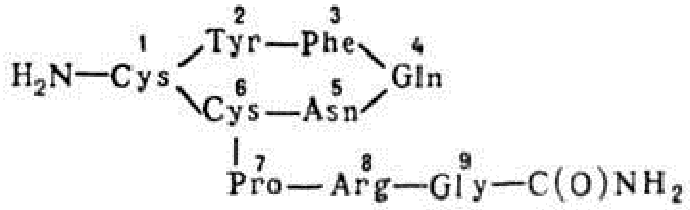
Симптоматичний нецукровий діабет може бути набутим – після черепно-мозкових травм, нейрохірургічних втручань, пухлин і інфільтративних процесів головного мозку, менінгоенцефаліту, судинних, туберкульозних, малярійних, сифілітичних уражень, в результаті впливу медикаментів або метаболічних пошкоджень нефронів або вродженим – при мутації гена АДГ. При ідіопатичному нецукровому діабеті відсутня органічне ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи, а причиною виступає спонтанне поява антитіл до гормонопродукуючих клітин.

Вроджені форми нецукрового діабету найчастіше розвиваються при аутосомно-рецесивному успадкуванні синдрому Вольфрама, який за своїми проявами може бути повним (з наявністю нецукрового і цукрового діабету, атрофії зорових нервів, глухоти) або частковим (поєднує цукровий і нецукровий діабет).

Патогенез. Порушення секреції або абсолютний (відносний) дефіцит АДГ гіпоталамусом викликає зниження процесів реабсорбції рідини в ниркових канальцях і виведення її з сечею низької відносної щільності. До гормонів задньої частки гіпофізу (нейрогіпофізу) відносять антидіуретичний гормон (АДГ) - вазопресин та окситоцин (грец. oxys — тут швидкий + tokos — народження, пологи). За хімічною природою обидва гормони є пептидами, які відрізняються тільки двома амінокислотами в 3 і 8 положеннях.

Вказані гормони виробляються окремими гормон-специфічними крупно-клітинними нейронами супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамусу у формі прогормонів, з яких у результаті пост-трансляційної модифікації утворюється гормон і транспортний пептид нейрогіпофізу. По аксоплазмі аксонів цих нейронів гормони з нейрофізинами у зв'язаному стані потрапляють у задню частку гіпофізу, де вони спочатку, накопичуються в гранулах, а згодом, шляхом екзоцитозу, потрапляють у кров. У крові гормони знаходяться у вільній, не зв'язаній з нейрофізинами формі. Період напівжиття гормонів у плазмі крові становить 2–4 хв [3, 13].

Вазопресин (лат. vas — судина + pressus — тиск) складається із 9 амінокислот: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-(Arg або Lys)-Gly. У більшості ссавців у позиції 8 розташований аргінін (звідси – аргінін-вазопрессин, AVP; молекулярна маса становить 1084), а в свиней та деяких видів тварин — лізин (мол. м. 1056).



Виділення вазопресину відбувається у відповідь на:

1) сигнали про зниження загального обсягу плазми або збільшення її осмотичного тиску. Такі сигнали надходять по аферентним шляхам від барорецепторів серцево-судинної системи (осмо-, натріо-, волюмо- та механорецепторів) та осморецепторів гіпоталамусу, що знаходяться в ділянках, прилеглих до передньої стінки III шлуночка мозку. Зростання осмоляльності плазми на 2% приводить до збільшення концентрації АДГ в 2-3 рази, а зниження обсягу циркулюючої крові або АТ на 20-30% викликає підйом рівня АДГ у 20-30 разів;

2) активацію гіпоталамічних ядер при емоційному чи больовому стресі, фізичному перенавантаженні;

3) підвищення рівня ангіотензину – II;

4) викиду холецистокініну у тонкому кишечнику (ймовірний механізм підвищення всмоктування води із жовчного міхура).

Секрецію вазопресину знижують: адреналін, передсердний натрій-уретичний пептид (за механізмом пригнічення ангіотензин II-індукованої стимуляції секреції) та етиловий спирт (шляхом блокади потенціал-залежних кальцієвих каналів у нейрогіпофізарних нервових закінченнях). Базальна концентрація вазопресину в плазмі крові утримується в межах 0,5-2,0 пг/мл та може швидко змінюватися у першу чергу при коливаннях її осмотичного тиску. Вазопресин впливає на специфічні V – рецептори двох основних (1 і 2) типів які по-різному виражені в тканинах організму і мають відмінні ефекти.

V_1 - рецептори розташовані у гладенько м'язових клітинах судин, в печінці, та в головному мозку. Спорідненість до них вазопресину досить низьке, а ефекти розвиваються лише при його високих концентраціях, наприклад при стресі, шоку, підвищенні артеріального тиску.

V_2 - рецептори знаходяться переважно на мембранах клітин дистальних канальців та збірних трубочок нирок, а їхня основна функція полягає в регуляції водно-сольового обміну. Рецептори мають високу чутливість навіть до дуже низьких концентрацій вазопресину.

Основними ефектами вазопресину є антидіуретична та вазоконстрикторна дії.

Впливаючи на V_1-рецептори вазопресин підвищує чутливість механорецепторів у каротидних синусах на зміну АТ, шляхом активації фосфатидил-інозитолового циклу (вторинні передатчики – інозитолтрифосфат і диацилгліцерол), підвищує концентрацію іонів кальцію в гладенько м'язових клітинах судин (артеріоли, венули), чим викликає їх звуження та зростання рівня АТ [16]. Вазопресорна активність є важливим компенсаційним механізмом для відновлення АТ у випадку гіповолемічного шоку, що трапля-

ється під час кровотечі.

Найактивніше вазопресин звужує вени стравоходу, коронарні артерії та капіляри клубочків [15]. У високих дозах може стимулювати міометрій, викликаючи спастичні скорочення матки (при вагітності вплив вазопресину на матку менш суттєвий). Підвищує тонус гладенької мускулатури внутрішніх органів [13]: кишок, сечового міхура, водночас розслаблює бронхи та поліпшує виділення молока (лактогенна дія).

Антидіуретична активність вазопресину полягає у зменшенні виділення сечі та збільшенні її концентрації (осмолярності). Завдяки наявних в структурі дисульфідних груп, вазопресин зв'язується з SH-групами V_2-рецепторів, що знаходяться на базолатеральній мембрані клітин епітелію ниркового канальця. Відбувається активація аденілатциклази, що призводить до підвищення утворення цАМФ, та стимуляції протеїнкінази А. Внаслідок цього розпочинається фосфорилювання молекул – аквапорину 2-го типу у цитоплазматичних пухирцях (агрефорах).

Аквапорини – представники сімейства водних каналів, внутрішньоклітинних органел, що здійснюють швидкий транспорт води через мембрани клітин збірних трубочок за осмотичним градієнтом. Аквапорини були відкриті Пітером Ограем (Peter Agre) у 90-х роках XX ст., а в 2003 році за це відкриття йому було присуджено Нобелівську премію з хімії [21, 24]. Вони виявлені у клітинах усіх внутрішніх органів та головного мозку. За будовою та функціями поділяються на 13 груп. У нирках знаходяться AQP 1, 2, 3, 4, 6 типів; вазопресин регулює активність аквапорину 2. За допомогою мікротубулярних білків динеїну, динактину та міозину-1, аквапорин-2 переміщується до апікальної мембрани, де особливі рецепторні молекули (синтаксин-4, рецептори-мішені пухирців та інш.) забезпечують їх вбудовування в мембрану та формування водних каналів. Через них, молекули води виходить в інтерстиціальну рідину згідно осмотичного градієнта з нефрону, збільшуючи кількість води, що реабсорбується з фільтрату (утворю-

ваної сечі) назад в кровообіг. При відсутності вазопресину, молекули аквапорину-2 повертаються до цитоплазматичних пухирців, де вони або вмикаються у новий цикл роботи, реагуючи на щохвилинні зміни рівня вазопресину, або ж руйнуються. Таким чином відбувається швидка регуляція антидіуретичним гормоном рівня реабсорбції води і виділення більш концентрованої сечі. Тривала регуляція (дні) реалізується шляхом збільшення експресії гена аквапорину-2, тим самим збільшуючи загальну кількість молекул аквапорину-2 в клітинах збірних трубочок

Крім того, вазопресин стимулює агрегацію тромбоцитів (вплив на VIa-рецептори), підвищує концентрацію VIII фактора зсідання крові, сприяє вивільненню з передньої частки гіпофіза кортикотропіну (шляхом стимуляції VIв-рецепторів. Вазопресин викликає підвищення температури тіла людини та зростання внутрішньочерепного тиску.

Антидіуретичний гормон впливає на ЦНС та виявляє високу психогенну активність [13]:

- бере участь у процесах формування коротко- та довгострокової пам’яті;
- регулює соціальну та статеву поведінку (ініціює утворення зв'язку у парі), рівень агресивності (зокрема самців по відношенню один до одного);
- сприяє психо-емоційній адаптації до стресу;
- відіграє роль у регуляції добової активності (циркадний ритм) та обсягу і часу споживання води (відчуття спраги).

Клініка. Типовими проявами нецукрового діабету є поліурія і полідипсія. Поліурія проявляється збільшенням об'єму виділеної добової сечі (частіше до 4-10 л, іноді до 20-30 л). Сеча безбарвна, з малою кількістю солей і інших елементів і низькою питомою вагою (1000-1003) у всіх порціях. у зв'язку з виділенням великої об'єму сечі розвивається спрага

Виразність нецукрового діабету визначається ступенем дефіциту антидіуретичного гормону. Часті позиви на сечовипускання

(полакіурія) призводять до порушення сну, неврозів, підвищеної стомлюваності, емоційної неврівноваженості. У дітей раннім проявом нецукрового діабету служить енурез, пізніше приєднуються затримка росту і статевого дозрівання.

Пізніми проявами нецукрового діабету служать розширення ниркових мисок, сечоводів, сечового міхура. В результаті водної перевантаження відбувається перерозтягнення і опущення шлунка, розвивається дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічне подразнення кишечника. Шкіра у пацієнтів з нецукровий діабет суха, секреція поту, слини і апетит знижені. Пізніше приєднуються зневоднення, схуднення, блювота, головний біль, зниження артеріального тиску. При нецукровому діабеті, обумовленому ураженням відділів головного мозку, розвиваються неврологічні порушення і симптоми гіпофізарної недостатності. У чоловіків розвивається ослаблення потенції, у жінок – порушення менструальної функції.

Діагностика. Типові випадки дозволяють запідозрити нецукровий діабет по невгамовній спразі і виділенню більше 3 л сечі за добу. Для оцінки добової кількості сечі та концентраційної здатності нирок проводиться проба Зимницького.

При дослідженні сечі визначають її низьку відносну щільність (<1005), гіпонатрійурію (гіпоосмолярність сечі — 100-200 мосм/кг).

У крові виявляються гіперосмолярність (гіпернатріємія) плазми (> 290 мосм / кг), гіперкальціємія та гіпокаліємія. Цукровий діабет виключається визначенням глюкози крові натще.

При центральній формі нецукрового діабету у крові визначається низький вміст АДГ.

Показові результати тесту з сухоїдінням: утриманням від прийому рідини протягом 10-12 годин. При нецукровому діабеті відбувається втрата маси тіла більше 5%, при збереженні низької відносної щільності та гіпоосмолярності сечі.

Причини нецукрового діабету з'ясовуються при проведенні рентгенологічного, психоневрологічного, офтальмологічного дос-

ліджень. Об'ємні утворення головного мозку виключаються проведенням МРТ головного мозку. Для діагностики ***ниркової форми*** нецукрового діабету проводять УЗД і КТ нирок. Необхідна консультація нефролога. Іноді для диференціації ниркової патології потрібна біопсія нирок.

Лікування. Лікування симптоматичного нецукрового діабету починають з усунення причини (наприклад, пухлини). При всіх формах нецукрового діабету призначають замісну терапію синтетичним аналогом АДГ – десмопресином (препарат адіуретін СД). Препарат застосовується внутрішньо або інтраназально (шляхом закапування в ніс). Пролонгований препарат пітресин Танат застосовується 1 раз в три-п'ять днів.

При центральній формі нецукрового діабету призначають хлорпропамід, карбамазепін, що стимулюють секрецію антидіуретичного гормону.

Проводиться корекція водно-сольового балансу шляхом інфузійного введення сольових розчинів у великих обсягах. Значно зменшують діурез при нецукровому діабеті сульфаніламідні діуретики (гіпотіазид).

Харчування при нецукровому діабеті будується на обмеженні білка (для зменшення навантаження на нирки) і достатньому споживанні вуглеводів і жирів, частому прийомі їжі, збільшенні кількості овочевих і фруктових страв. З напоїв тамувати спрагу рекомендується соками, морсом, компотами.

Література

1. Баринов В.В., Куталия П.З., Калиничева Е.В., Кашурников А.Ю., Жорданиа К.И. Опыт клинического применения ремести-па (терлипрессина) при хирургическом лечении рака яичников //Онкогинекология.- 2014. - № 3.- С. 71-75.
2. Державний реєстр лікарських засобів України: http://www.drlz.kiev.ua/
3. Длин В.В., Агапов Е.Г., Морозов С.Л. Сравнительная эффекти-

вность двух форм минирина у детей с первичным энурезом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - № 5. - С. 125-129.

4. Компендиум OnLine: http://pda.compendium.com.ua.
5. Новиков Е.И., Бенюк В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н., Силаева Е.А. Опыт применения реместипа в лечении пролиферативных процессов мио- и эндометрия // WWW.MEDLINE.RU. - Том 15, Гинекология, 26 января 2014. - С. 24-32.
6. Справочник Машковского. Лекарственные средства: http: // mashkovsky.ru/tiki-index.php
7. Справочник лекарственных средств VIDAL: http: //www.vidal.ru/
8. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А. Современные методы лечения ночного энуреза в детской и общей неврологи // Лечащий врач.- 2011. - № 6. – С. 18-22.
9. Фармакология: учебник / Д.А.Харкевич.- 11-е изд., испр. И доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 760 с.: ил.
10. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-ге. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 784 с.
11. Фармакология: клинический подход / К.Пейдж, М.Кертис, М.Уокер, Б.Хоффман; пер. с англ.; под ред. Б.К.Романова.- М.Логосфера, 2012.- 744 с.: ил.
12. Фармакология спорта / Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др. – К.: Олимп л-ра, 2010. – 640 с.
13. Эндокринология / Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С.Полонски, П.Рид Ларсен: пер. с англ. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. - М.: ООО «Рид Элсивер». - 2010. - 472 с.
14. Яроцкий Н.Е., Яроцкая И.В., Озеран Н.В. Применение препарата реместип при маточних кровотечениях пубертатного периода // Жіночий Лікар.- 2011, № 5.- С.12-14
15. Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels // Biosci. Rep.

2004. - Vol. 24. - № 3. – P. 127-163.

16. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A: Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome // Hepatology.- 2010. - Vol.51.- P. 576-584.

РЕЗЮМЕ

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПОЧЕЧНАЯ ФОРМА, АНАТОМИЧЕСКАЯ НЕПОЛНОЦЕННОСТЬ НЕФРОНА, НАРУШЕНИЕ РЕЦЕПТОРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ

Мойсеенко В. А., Бондур В. В., Никула Б. Т.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца *(Киев)*

Недостаточное выделение антидиуретического гормона (АДГ) или снижение чувствительности почечной ткани к его действию вызывают развитие несахарного диабета, который развивается независимо от пола и возраста пациентов, чаще у лиц 20-40 лет. Почечная форма несахарного диабета может быть обусловлена врожденными или приобретенными заболеваниями почек (почечной недостаточностью, амилоидозом, гиперкальциемией, отравлением препаратами лития), отмечается нарушение восприятия АДГ со стороны клеток дистальных канальцев нефронов почки. При всех формах несахарного диабета назначают заместительную терапию синтетическим аналогом АДГ – адиуретином или десмопрессином (внутрь или интраназально).

Ключевые слова: несахарный диабет, антидиуретический гормон, диагностика, лечение.

SUMMARY

DIABETES INSIPIDUS: RENAL FORM, ANATOMICAL NEPHRON DEFICIENCY, IMPAIRED RECEPTOR SENSITIVITY TO ANTIDIURETIC HORMONE

Moyseyenko V. O., Bondur V. V., Nykula B. T.
Bohomolets National Medical University
(Kyiv)

Insufficient allocation of antidiuretic hormone (ADH) or decreased sensitivity to the renal tissue of its action cause the development of diabetes insipidus, which develops regardless of sex and age of patients, most often in individuals of 20-40 years. Renal form of diabetes insipidus may be caused by congenital or acquired kidney disease (renal failure, amyloidosis, hypercalcemia, drugs lithium poisoning), also perception of ADH from the cell distal tubules of the kidney nephrons is impaired. In all forms of diabetes insipidus, replacement therapy with a synthetic analog of ADH – adiuretin or desmopressin – is prescribed. It is used internally or intranasally.

Key words: diabetes insipidus, antidiuretic hormone, diagnosis and treatment.