

Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КАТАМАДЗЕ Нино Николаевна

**НЕЙРОПЕПТИДЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ В
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ
И НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА**

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Пигарова Екатерина Александровна
доктор медицинских наук

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Синдром полиурии-полидипсии.....	9
1.2 Этиология синдрома полиурии-полидипсии.....	11
1.2.1. <i>Центральный несахарный диабет (НД)</i>	11
1.2.2. <i>Нефрогенный несахарный диабет</i>	15
1.2.3. <i>Первичная полидипсия (ПП)</i>	18
1.3 Нормальная физиология регуляции водно-электролитного обмена	20
1.3.1. <i>Синтез и регуляция секреции аргинина вазопрессина (АВП)</i>	20
1.3.2. <i>Синтез и биологические эффекты окситоцина</i>	27
1.3.3. <i>Синтез и биологические эффекты апелина</i>	29
1.3.4. <i>Синтез и биологический эффект мозгового натриуретического пептида (МНП)</i>	30
1.3.5. <i>Синтез и биологические эффекты альдостерона</i>	32
1.3.6. <i>Роль простагландина E2 (PGE2) в регуляции водно-электролитного гомеостаза</i>	32
1.4 Диагностика и дифференциальная диагностика несахарного диабета	33
1.5 Магнитно-резонансная томография в диагностике несахарного диабета	37
1.6 Лечение несахарного диабета	38
1.7 Заключение	43
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	44
2.1 Дизайн исследования	44
2.2 Условия проведения.....	45
2.3 Критерии соответствия	46
2.3.1. <i>Изучение диагностической точности и критериев информативности инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl</i>	46
2.3.2. <i>Сравнительный анализ динамики уровней и характера секреции нейроэндокринных пептидов гипоталамуса (копептин, апелин, окситоцин) при проведении проб с осмотической стимуляцией</i>	47
2.4 Методы исследования.....	48
2.4.1. <i>Лабораторные методы исследования</i>	48
2.4.2 <i>Проведение функциональных проб</i>	49
2.4.3 <i>Инструментальные методы</i>	52
2.5 Этическая экспертиза.....	52
2.6 Статистический анализ	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	54

3.1 Дифференциальная диагностика синдрома полиурии- полидипсии	54
3.1.1. <i>Общая характеристика группы пациентов с синдромом полиурии-полидипсии</i>	54
3.1.2. <i>Результаты проб с осмотической стимуляцией</i>	56
3.1.3. <i>Обсуждение результатов проб с осмотической стимуляцией</i> .	61
3.1.4. <i>Результаты разработки критериев дифференциальной диагностики НД и ПП при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl</i>	64
3.1.5. <i>Обсуждение результатов, полученной отрезной точки осмоляльности мочи при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl</i>	66
3.1.6. <i>Проба с десмопрессинном</i>	67
3.1.7. <i>Результаты данных инструментального исследования (МРТ)</i> .	68
3.1.8. <i>Обсуждение данных инструментального исследования (МРТ)</i> .	69
3.1.9. <i>Описание клинического случая, демонстрирующего алгоритм дифференциальной диагностики НД и ПП</i>	70
3.1.10. <i>Обсуждение клинического случая</i>	72
3.2 Особенности секреции нейропептидов гипоталамуса у пациентов с синдромом полиурии-полидипсии и здоровых добровольцев	73
3.3 Взаимосвязи показателей уровня натрия и нейропептидов гипоталамуса на функциональных пробах с осмотической стимуляцией	78
3.4 Определение диагностической ценности нейропептидов гипоталамуса в дифференциальной диагностике НД и ПП	80
3.5 Обсуждение результатов изучения особенности секреции нейропептидов гипоталамуса в условиях дегидратации и их роли в дифференциальной диагностике НД и ПП	82
3.6 Ограничения исследования	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91
Приложение А (справочное). Индивидуальный опросник самочувствия пациентов на пробе с депривацией жидкости	108
Приложение Б (справочное). Индивидуальный опросник самочувствия пациентов на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Основными причинами синдрома полиурии-полидипсии являются абсолютный (центральный несахарный диабет, ЦНД) или относительный дефицит аргинин-вазопрессина (первичная полидипсия, ПП), а также резистентность к действию гормона (нефрогенный несахарный диабет, ННД) [1].

Дифференциальная диагностика между перечисленными состояниями крайне важна, поскольку некорректная стратегия лечения может повлечь за собой нежелательные последствия для здоровья пациента вплоть до летального исхода [2].

На сегодняшний день методом диагностики несахарного диабета (НД) считается проба с водной депривацией (*син.* проба с сухоедением), но применение ее по данным национального Регистра пациентов с НД отмечается только в 3,7% случаев, что обуславливает высокие цифры гипердиагностики заболевания, назначение десмопрессина и, как следствие, водной интоксикации, наблюдаемые у 14,6% пациентов [3].

Впервые стандартизированный протокол пробы с депривацией жидкости был представлен Miller M. и соавт. в 1970 году при исследовании 36 пациентов с гипотонической полиурией [4]. На сегодняшний день в литературе имеется ограниченное количество публикаций, отражающих параметры пробы на небольших выборках пациентов [2].

Проба с депривацией жидкости имеет ряд ограничений: продолжительность, длительность получения результатов или временная недоступность лабораторных тестов, а также сравнительно плохая переносимость пациентами, что не позволяет в существенной части случаев получить диагностически значимые результаты.

Следовательно, разработка менее продолжительной и, как следствие, менее трудоемкой для пациента и врача функциональной пробы является актуальной задачей исследования.

Гипоталамические пептиды, такие как вазопрессин, окситоцин, являются наиболее известными и древними в филогенезе, а в последнее десятилетие был от-

крыт новый гипоталамический пептидный гормон — апелин [5]. Однако особенности действия и регуляции данных нейропептидов гипоталамуса еще не до конца изучены.

Дифференциальная диагностика между формами НД и ПП в популяции пациентов с синдромом полидипсии-полиурии нередко представляет сложную задачу и связана с рядом диагностических ошибок [6], в связи с чем разработка новых подходов функционального тестирования, с изучением спектра гипоталамических гормональных маркёров, участвующих в регуляции водно-электролитного обмена (копептин, окситоцин, апелин), является задачей данного исследования.

Цель исследования

Совершенствование функционального тестирования в дифференциальной диагностике НД и ПП с изучением секреции нейропептидов (копептин, окситоцин, апелин) при прямой и опосредованной осмотической стимуляции.

Задачи исследования

1. Определить диагностическую ценность инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии в предложенном протоколе.

2. Осуществить поиск отрезной точки осмоляльности мочи для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия.

3. Установить операционные характеристики инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия с использованием отрезной точки осмоляльности мочи для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.

4. Оценить выраженность нежелательных явлений при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия в сравнении с используемой для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии пробой с депривацией жидкости.

5. Изучить динамику уровней нейропептидов гипоталамуса (копептина, окситоцина, апелина) на фоне осмотической стимуляции (проба с депривацией жидкости и инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия) у пациентов с центральной и нефрогенной формами несахарного диабета и первичной полидипсией.

6. Выявить диагностическую значимость исследования нейропептидов в дифференциальной диагностике несахарного диабета и первичной полидипсии.

Научная новизна исследования

Впервые в России дана оценка показателей диагностической информативности применения инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия как альтернативы пробе с депривацией жидкости с целью дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.

Впервые в отечественной практике получены данные об особенностях взаимовлияния гормонов нейроэндокринной системы на регуляцию водно-электролитного обмена при различных осмотических стимулах.

Впервые в мире определена диагностическая значимость использования нейропептидов гипоталамуса (апелин, окситоцин) на фоне проведения проб с осмотической стимуляцией.

Теоретическая и практическая значимость

В работе подробно описан и апробирован протокол проведения инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия с введением ограниченного объема натрия хлорида.

В исследовании определено пороговое значение осмоляльности мочи для проведения дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия.

Результаты работы могут быть использованы для оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ состояния научной проблемы по данным зарубежной и отечественной литературы, разработаны цели, задачи, дизайн и методология диссертационной работы. Автор принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами и в организации проведения лабораторных исследований, лично проводил и осуществлял сбор биологического материала на пробах с осмотической стимуляцией. Автором выполнен основной объем работы по сбору клинико-anamnestических сведений, формированию баз данных, их статистической обработке, а также по подготовке публикаций по теме работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия обладает сопоставимой диагностической ценностью в дифференциальной диагностике несахарного диабета и первичной полидипсии в сравнении с классической совокупностью клинико-лабораторно-инструментальных данных пациентов (включающей пробу с депривацией жидкости) при использовании отрезной точки осмоляльности мочи 377 мОсм/кг.

2. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия переносится пациентами не хуже, чем проба с депривацией жидкостью.

3. У пациентов с несахарным диабетом гипернатриемия ассоциирована с повышением уровня окситоцина в крови.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 16 июля 2024 года на расширенной межкафедральной научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены на IV (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021, 2022, 2023, 2024 гг.); на ежегодных европейских конгрессах по эндокринологии (23th European Congress of Endocrinology, 2021 г., Чехия, Прага; 24th European Congress of Endocrinology, 2022 г., Милан, Италия; 25th European Congress of Endocrinology, 2023 г., Стамбул Турция; 26th European Congress of

Endocrinology, Стокгольм, Швеция, 2024 г.), на Congress of the European Neuroendocrine Association, Леон, Франция, 2022 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 2 тезиса в сборниках российских конференций, 7 тезисов зарубежных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиография включает 154 источника литературы (4 отечественных и 150 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 14 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синдром полиурии-полидипсии

Синдром полиурии-полидипсии – это часто встречаемое в клинической практике состояние у пациентов всех возрастных групп, объединяющее множество заболеваний, различных по своему патогенезу, имеющих в своей основе множество этиологических факторов.

НД представляет собой группу заболеваний, характеризующихся снижением реабсорбции воды в собирательных трубочках почек вследствие нарушения синтеза/секреции или действия АВП (аргинин-вазопрессин), классическим проявлением которого является синдром полиурии-полидипсии (объем мочеиспускания > 40 мл/кг массы тела в сутки, употребление > 3 л жидкости в сутки) [7].

После исключения нарушений осмотического диуреза, таких как декомпенсация сахарного диабета, прием некоторых типов диуретиков, дифференциальная диагностика включает разделение форм НД и ПП.

ЦНД (*син.* дефицит АВП, нейрогенный НД, гипоталамический НД, гипофизарный НД) возникает в результате утраты или нарушения функции вазопрессинэргических нейронов в гипоталамусе/задней доле гипофиза, что приводит к нарушению синтеза и/или секреции АВП (синонимы: аргинин вазопрессин, антидиуретический гормон) в ответ на осмотическую стимуляцию [8]. ЦНД характеризуется нарушением функции нейрогипофиза, в частности, повреждением крупноклеточных нейронов супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, продуцирующих АВП, тогда как наследственные формы встречаются реже – менее чем в 5% случаев. Они вызваны мутациями в гене *AVP*, расположенном локусе p13 хромосомы 20 [9, 10].

Второй по распространенности генетической причиной ЦНД является синдром Вольфрама (*син.* DIDMOAD синдром – аббревиатура от английских названий основных проявлений заболевания: НД [Diabetes Insipidus], сахарный диабет [Diabetes Mellitus], атрофия зрительных нервов [Optic Atrophy], глухота [Deafness]),

являющегося следствием мутации гена вольфрамина – *WFS1*. Описаны также единичные случаи X-сцепленного наследования НД, а также его наличие при мутациях в генах *FGF8* и *PCSK1* [11].

Нефрогенный НД (ННД, *син.* резистентность к АВП) является результатом неадекватного ответа почек на действие АВП. Он может происходить вследствие мутаций гена аквапоринового рецептора 2-го типа (*AVPR2*) или дефекта гена аквапорина 2 (*AQP2*), с чем связаны наследственные формы заболевания, а также в результате побочного действия различных препаратов (чаще всего лития и химиотерапевтических средств) или вследствие нарушений электролитного баланса (гиперкальциемия или гипокалиемия) [12].

ПП – это состояние, при котором патологическое чувство жажды (дипсогенная полидипсия) или компульсивная потребность в приеме жидкости (психогенная полидипсия) снижают физиологическую секрецию АВП, и как следствие приводят к развитию симптомов НД, однако при обезвоживании организма синтез АВП восстанавливается [7].

Гестационный НД развивается в результате ферментативного распада эндогенного АВП ввиду повышения уровня плацентарной вазопрессиназы (фермента аргининаминопептидаза) во время беременности [7].

Независимо от этиологии, все четыре формы синдрома полиурии-полидипсии приводят к увеличенному потреблению жидкости с соответствующим повышением диуреза, низкой относительной плотности мочи (гипоизостенурия) и учащенному мочеиспусканию.

На сегодняшний день с целью диагностики НД используется проба с депривацией жидкости. Данный протокол, первоначально разработанный Miller M. и соавт., используется, с различными модификациями, для оценки способности почек концентрировать мочу в зависимости от уровня АВП [4].

Важно отличать типы НД, поскольку стратегии терапии различны, а применение ошибочного метода лечения может быть опасным для здоровья пациента. Тем не менее, надежная и точная диагностика НД по сей день остаётся нерешенной

задачей, особенно у пациентов с ПП или частичными формами центрального и нефрогенного НД.

«Золотого стандарта» диагностики НД не существует, так как проба с депривацией жидкости является непрямым методом диагностики недостаточности АВП, в то время как прямая оценка активности гормона путем измерения его в плазме не нашла применения в клинической практике вследствие преаналитической нестабильности пептида. Разработка иммунологических методов определения как ко-пептина (С-концевой части предшественника АВП), который в эквимольных количествах секретируется вместе с АВП в кровь, но при этом имеет большую стабильность, так и других нейропептидов задней доли гипофиза (апелин, окситоцин) может привести к смене парадигмы диагностики НД и улучшить дифференциальную диагностику водно-электролитных нарушений.

1.2 Этиология синдрома полиурии-полидипсии

1.2.1. Центральный несахарный диабет

ЦНД – редкое заболевание с распространенностью 1:25000 [13, 14]. Основные причины ЦНД представлены в Таблице 1. В данной группе в 90% случаев встречаются приобретенные формы [15], их сопровождает большой спектр заболеваний и состояний, таких как травмы головного мозга, опухолевые, инфильтративные, иммунологические поражения гипофиза и генетические аномалии. По данным различных исследований ЦНД развивается у 9–13% пациентов после хирургических вмешательств на гипоталамо-гипофизарной области [16], у 20% – с субарахноидальным кровоизлиянием, черепно-мозговой травмой, остановкой кровообращения [17; 18; 19].

ЦНД травматического и опухолевого генеза может иметь различное течение у пациентов. В большинстве случаев (до 75%) заболевание носит транзиторный характер и разрешается в течение нескольких дней или недель. Реже – заболевание сохраняется в течение более длительного времени и может стать персистирующим [16; 17; 18; 19].

Особенностью ЦНД при повреждении структур гипоталамо-гипофизарной области является его возможное фазное течение. Первая фаза длится от нескольких часов до нескольких дней, обусловлена аксональным шоком и функциональной недостаточностью поврежденных нейронов. Вторая, фаза (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, СНАДГ) может сохраняться в течении 2–14 дней и связана с неконтролируемым высвобождением АВП из поврежденного нейрогипофиза, что характеризуется «задержкой» жидкости и развитием гипонатриемии. В третьей фазе ЦНД вновь рецидивирует после истощения запасов АВП из задней доли гипофиза [20; 21].

ЦНД встречается при аденомах гипофиза в 1% случаев [22]. По всей видимости, такая низкая частота связана с медленным темпом роста образований, обуславливающим постепенное вытеснение задней доли гипофиза кзади и кверху, что способствует сохранению его функций. ЦНД часто сочетается с краниофарингиомой, пинеаломой или герминомой, так как данные образования характеризуются первичным поражением супраселлярной базальной гипоталамической области (т. е. места отхождения ножки гипофиза от гипоталамуса) [23].

Метастатическое поражение задней доли гипофиза встречается в два раза чаще, чем его передней части, вследствие артериального и венозного кровоснабжения нейрогипофиза, тогда как передняя доля имеет только венозное кровоснабжение. Наиболее часто метастазируют в гипофиз рак молочной железы, легких, простаты и почек, а также лимфома [22, 24].

Системные заболевания такие как саркоидоз, гемохроматоз, гистиоцитоз Лангерганса, туберкулез ассоциированы с развитием ЦНД, однако в большинстве подобных случаев патологический процесс локализован и в других органах и тканях [25; 26]. Согласно данным международного регистра гистiocитарного сообщества клиника ЦНД наблюдается примерно у 29,6% пациентов при гистиоцитозе Лангерганса [27]. Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health) было проведено мультицентровое исследование, объединившее 10 клинических центров и получившее название ACCESS (A Case Control Etiologic Study of

Sarcoidosis). В числе прочего, в данном исследовании было показано, что неврологические проявления саркоидоза, к которым был отнесен НД, встречаются в 4,6% случаев [28].

Лимфоцитарная инфильтрация нейрогипофиза (лимфоцитарный инфундибулонейрогипофизит) характеризуется утолщением ножки гипофиза и инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами задней доли гипофиза [29]. Данная инфильтрация приводит к повреждению вазопрессин-содержащих аксонов крупноклеточных нейронов. ЦНД может происходить вследствие IgG4-связанного гипофизита, являющегося частью аутоиммунного синдрома, вызывающего фиброзно-воспалительные поражения практически в любом органе, но чаще поражаются слюнные железы, глазницы и слезные железы, поджелудочная железа и желчевыводящие пути, легкие, почки, аорта и забрюшинное пространство, мозговые оболочки, гипофиз и щитовидная железа [30].

К другим причинам развития ЦНД относят ятрогенные формы, вследствие терапии различными лекарственными препаратами – интерферон- α , рибавирин, ингибиторы иммунных контрольных точек иммунного ответа PD-1/PD-L1 и CTLA-4 [31; 32].

В 30–50% случаев этиологию заболевания выявить не удастся [14; 33]. Пациенты с идиопатическим ЦНД, как правило, не имеют в анамнезе травм, операций или заболеваний, которые могли способствовать развитию состояния, а МРТ гипофиза не выявляет аномалий, однако возможно отсутствие гиперинтенсивного сигнала задней доли гипофиза, а иногда и утолщение ножки гипофиза. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что аутоиммунная деструкция нейрогипофизарных ядер гипоталамуса является наиболее вероятной причиной идиопатического ЦНД. Несмотря на то, что присутствие антител к клеткам гипоталамуса, секретирующих АВП, подтверждает вовлечение аутоиммунного процесса в развитие идиопатического ЦНД, низкая чувствительность и специфичность исследования и отсутствие стандартизированных методик не позволяют их использовать в диагностических целях [20].

Наследственные формы ЦНД встречаются реже – составляют порядка 5% всех случаев заболевания [9]. Наследственные формы могут быть связаны с различными генами, но самый частый вариант – мутации в гене *AVP*. Описано более 72 мутаций данного гена, приводящих как к аутосомно-доминантному, так и к аутосомно-рецессивному типам наследования заболевания [34].

Аутосомно–доминантный тип наследования представляет собой мутацию в гене *AVP*, как правило в части, кодирующей нейрогипофизин II. Это приводит к продукции препровазопрессина с измененной пространственной конфигурацией, не подлежащей дальнейшему транспорту и процессингу. Препровазопрессин скапливается в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, вызывая разрушение данных нейронов, вследствие нейротоксичности. Это, как правило, происходит в течение некоторого времени и дебют НД вследствие этого может быть отсрочен на несколько лет. Медиана появления симптомов заболевания составляет примерно 10 лет [9].

При аутосомно-рецессивном типе наследования заболевания мутация в гене *AVP* затрагивает аминокислотные последовательности, не участвующие во внутриклеточном транспорте и процессинге, что позволяет АВП беспрепятственно попадать в заднюю долю гипофиза, не вызывая нейротоксичности и гибели АВП-продуцирующих нейронов [35, 36].

Синдром Вольфрама является редким аутосомно-рецессивным, нейродегенеративным заболеванием. Данное состояние является генетически гетерогенным и ассоциировано с инактивирующими мутациями в гене *WFS1* (локусы p16.1 и q22–24 на хромосоме 4), кодирующем гликопротеин – вольфрамин, участвующим в пролиферации бета-клеток и внутриклеточном процессинге белков, а также в гомеостазе кальция. Проявления DIDMOAD синдрома не всегда являются полными. Заболевание манифестирует сахарным диабетом и атрофией зрительного нерва в первой декаде жизни, ЦНД развивается только лишь в 70% случаев во 2–3-й декаде жизни [37].

Могут также присоединяться и дополнительные симптомы, связанные с дилатацией мочевыводящих путей (вследствие снижения иннервации стенки мочевого пузыря), прогрессирующей атаксией с атрофией ствола головного мозга, атрофией гонад.

Таблица 1 – Этиология центрального несахарного диабета

Первичный	Наследственный	– Аутосомно-доминантный – Аутосомно-рецессивный – Синдром Вольфрама (DIDMOAD)
	Нарушения развития головного мозга	– Септо-оптическая дисплазия – Микроцефалия
Вторичный	– Травматический (ЧМТ, после операции) – Опухолевый (краниофарингиома, пинеалома, менингиома, макроаденомы гипофиза, метастазы в область гипофиза) – Воспалительный (лимфоцитарный инфундибулонеирогигофизит, аутоиммунный ЦНД, саркоидоз, гистиоцитоз, менингит, энцефалит и др.) – Сосудистый (синдром Шиена, аневризма, инфаркт, серповидно-клеточная анемия) – Идиопатический	

1.2.2. Нефрогенный несахарный диабет

Большинство случаев манифестации ННД во взрослом возрасте, как правило, происходит в виду приема лекарственных препаратов (чаще всего лития) или электролитных изменений в виде гиперкальциемии и гипокалиемии [7].

Приобретенный ННД встречается гораздо чаще, чем врожденный и имеет более мягкое течение.

Согласно данным Boton R. и соавт. приём лития является наиболее частой причиной заболевания – у 19% из 1105 пациентов, получавших длительную терапию литием, наблюдалась полиурия (> 3 л/день) [38]. Лечение препаратами лития вызывает уменьшение экспрессии AQP2, и потерю основных клеток собирательных трубочек при длительном применении. Литий ингибирует гликоген синтазу киназу 3 (GSK3). Обе изоформы GSK3 α и GSK3 β (кодируемые генами *GSKA* и *GSK3B* соответственно) ингибируются как прямо, так и косвенно, за счет повышенного фосфорилирования Ser9 в GSK3 β и Ser21 в GSK3 (Рисунок 1) [39]. Ингибирование GSK3 β увеличивает экспрессию циклооксигеназы 2 и локальную экскрецию

простагландина E2, что может противодействовать влиянию АВП, вызывая эндцитарное извлечение AQP2 из плазматической мембраны и, как следствие, снижение проницаемости апикальной мембраны эпителия собирательных трубочек (Рисунок 1) [40].

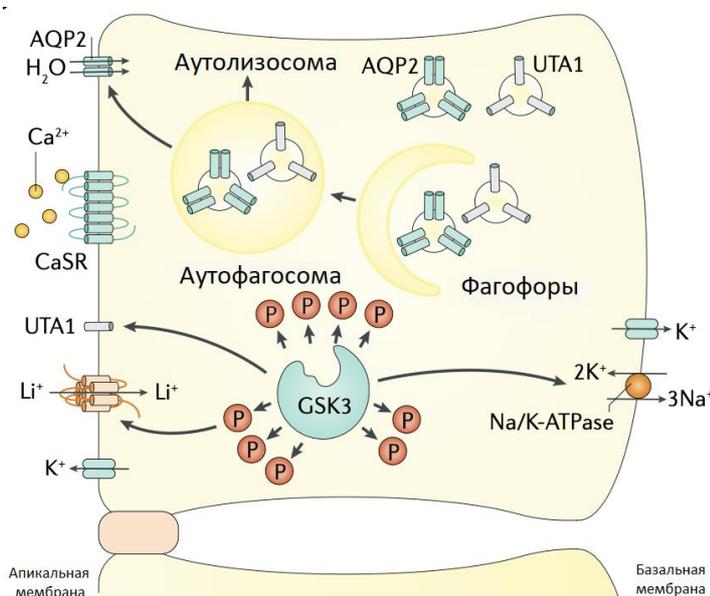


Рисунок 1 – Механизмы развития ННД, вызванного приемом лития, гипокалиемией, гиперкальциемией, гиперкальциурией

Литий, в основном, выводится почками и реабсорбируется, конкурируя с Na^+ , что может приводить к уменьшению ОЦК (объема циркулирующей крови) и способствовать его задержке за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и как следствие, к увеличению абсорбции лития и острой литиевой токсичности, замыкая порочный круг. Амилорид успешно применялся при лечении литий-индуцированного ННД. Амилорид, является блокатором натриевых каналов, тем самым снижает поглощение лития основными клетками собирательных трубочек [41].

Другие причины приобретенного ННД включают гипокалиемию, гиперкальциемию, гиперкальциурию. Данные состояния влияют на проницаемость собирательных трубочек почек для воды посредством регуляции аутофагической деградации водных каналов AQP2 [42].

Гиперкальциурия может активировать кальций-чувствительный рецептор (CaSR), увеличивая внутриклеточные уровни Ca^{2+} и усиливая базальную аутофагию. Аутофагия инициируется образованием фагофоров, которые поглощают AQP2, переносчики мочевины UTA1 и другие цитоплазматические белки (включая соединительные и цитоскелетные), а также дисфункциональные органеллы, например, поврежденные митохондрии. Фагофоры удлиняются и сближаются, образуя двухмембранные аутофагосомы, которые затем сливаются с лизосомами с образованием одномембранных аутолизосом, тем самым доставляя продукты (AQP2 и UTA1) для деградации. В результате, сниженное содержание AQP2 и UTA1 приводит к нарушению концентрационной способности почек [42].

Нарушение концентрационной функции почек, как правило, имеет множественную природу. Повреждение мозгового интерстиция почек или нарушение механизма противотока, а также повышенная экскреция веществ, создающих концентрационный градиент, необходимый для действия АВП – создания конечной мочи с нормальной относительной плотностью, могут являться результатом сниженной концентрационной способности почек. Снижение концентрационной функции почек часто коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации, изо- и гипостенурией, что является признаком прогрессирующей хронической почечной недостаточности [43].

Согласно литературным данным, хроническая почечная недостаточность у крыс, вызванная частичной нефрэктомией, приводит к полиурии из-за снижения экспрессии AQP2 и AQP3 [44]. Обструктивная уропатия также может быть причиной нарушения концентрационной функции почек. У модели крыс с двусторонней обструкцией мочеточников выявили заметно сниженную экспрессию AQP2 в канальцевых структурах нефрона [45]. Полиурия также является частым симптомом в восстановительную фазу ишемической острой почечной недостаточности. По-видимому, механизм, лежащий в основе этого, заключается как в неспособности создать осмотический градиент, так и в нарушении проницаемости для воды в собирательных трубках из-за снижения экспрессии AQP2 и AQP3 [46].

Выделяют два гена, мутации в которых ответственны за развитие наследственного ННД: *AVPR2* – ген рецептора вазопрессина 2-го типа и *AQP2* – ген белка водного канал (аквапорина) 2-го типа. Мутация в гене *AVPR2* приводит к нечувствительности почек к действию АВП, имеет X-сцепленный тип наследования, наблюдается у 90% пациентов с наследственным ННД, встречается с частотой 4–8 случаев на 1 млн живорожденных мальчиков [47].

Оставшиеся 10% случаев наследственного ННД вызваны мутациями в гене *AQP2*, приводящие к нарушению функций водно-селективного транспортера, при этом заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Однако описано несколько мутаций, приводящих к развитию заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования [11].

1.2.3. Первичная полидипсия (ПП)

Первичная полидипсия не возникает в ответ на излишнюю потерю воды из-за патологически сниженной активности АВП как при других типах НД.

У пациентов с первичной полидипсией чрезмерное потребление жидкости связано с нарушением орофарингеальной регуляции высвобождения АВП и уменьшением осмотического порога для жажды [48; 49].

В норме прием жидкости подавляет секрецию АВП без изменения осмотической концентрации крови. Предполагается, что данная реакция опосредована активацией орофарингеальных рецепторов [50]. Trasher T. и соавт. продемонстрировали важность орофарингеальных рецепторов в утолении жажды и количественно оценили степень подавления секреции АВП у обезвоженных собак при отсутствии изменения параметров крови, определяющих осмоляльность [51]. Позже Geelen G. и соавт. сообщили об аналогичном раннем подавлении секреции АВП при приеме жидкости у обезвоженных людей до постабсорбционных изменений осмоляльности крови, вызванном активацией орофарингеальных рецепторов [52]. Очевидно, что данная упреждающая реакция важна, поскольку, если потребление воды будет продолжаться до возвращения осмоляльности крови к референсным значениям, количество выпитой жидкости фактически превысит физиологическую норму.

Предпочтение холодных напитков считается типичным признаком НД. Однако исследование 156 пациентов с синдромом полиурии и полидипсии выявило, что большинство пациентов в обеих группах указали на предпочтение холодных напитков (центральный НД: 75%; ПП: 60%) [53]. В исследовании Rose A. и соавт. показано, что при приеме кубика льда у пациентов после 24 часов обезвоживания снижался уровень АВП плазмы, однако показатели натрия и осмоляльности крови не менялись. Тогда как при приеме того же объема воды комнатной температуры уровни АВП в плазме не снижались [54]. Таким образом, предпочтительный прием пациентами холодной воды объясняется тем, что орофарингеальные рецепторы являются температурочувствительными.

ПП часто встречается у пациентов с нарушением развития нервной системы или психическими расстройствами (шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство, психотическая депрессия) и особенно характерна для хронической шизофрении, при которой согласно данным Mercier-Guidez E. и соавт. ПП возникает у 11–20% пациентов [55]. ПП может встречаться среди людей без психических расстройств, такую форму часто называют ПП с компульсивным потреблением воды (CWD – compulsive water drinking) [55]. За пределами психиатрических учреждений распространенность CWD среди населения в целом увеличивается из-за растущей популярности программ изменения образа жизни и современных представлений о том, что потребление жидкости является недостаточным, а питьевая вода полезна для здоровья [56].

Дипсогенная форма ПП характеризуется снижением порога чувствительности осморцепторов для жажды. Дипсогенная форма ПП неизбежно связана с усилением жажды и, как предполагается, с системными, а не с психологическими факторами [57]. Существует множество предполагаемых причин, способствующих развитию дипсогенной полидипсии. К ним относятся: повреждения гипоталамуса, травмы головного мозга, инфильтративные или сосудистые заболевания, деформация гиппокампа, поражения определенных областей головного мозга, таких как миндалевидное тело [58]. Сообщается о роли генетических аномалий, в развитии дипсогенной полидипсии, в частности полиморфизм гена орексинового рецептора

1-го типа [49]. Дифференцировать пациента с CWD без психических заболеваний от пациента с дипсогенной формой ПП крайне сложно ввиду отсутствия отличительных клинических признаков. Диагноз дипсогенной полидипсии можно окончательно поставить только с помощью оценки осмотического порога жажды, что довольно сложно имплементировать в клиническую практику [57].

1.3 Нормальная физиология регуляции водно-электролитного обмена

Вода – самый большой компонент внутренней среды организма. Она необходима для жизнедеятельности всех человеческих существ и животных. Вода является единственной субстанцией в теле человека, в которой растворяются электролиты и другие неэлектролитные вещества. Обмен жидкости – важнейший процесс, требующий экспрессии ряда гормонов и медиаторов, которые действуют главным образом, под влиянием нейроэндокринного регулирования. Головной мозг, сердечно-сосудистая система и почечный аппарат слаженно работают с целью контроля водного гомеостаза и гемодинамических реакций.

1.3.1. Синтез и регуляция секреции аргинина вазопрессина (АВП)

АВП – основной регулятор экскреции жидкости почками, играет важную роль в функционировании водно-солевого баланса. АВП представляет собой циклический нонапептид (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂) с дисульфидным мостиком между цистеиновыми остатками в позициях 1 и 6. Структура гормона была открыта в 1954 г. Acher R. и Chavet J. [59].

Нейрогипофиз является структурной и функциональной единицей, состоящей из трех частей: супраоптических (*син.* SON, nucleus supraopticus) и паравентрикулярных (*син.* PVN, nucleus paraventricularis) ядер гипоталамуса, которые содержат клеточные тела крупноклеточных нейросекреторных нейронов, синтезирующих АВП и родственный ему гормон окситоцин; супраоптический-гипофизарный тракт, составляющий ножку гипофиза и несущий в себе аксоны этих нейронов; задняя доля гипофиза, где аксоны крупноклеточных нейронов заканчиваются на

капиллярах нижней гипофизарной артерии [60]. Анатомия нейрогипофиза представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Анатомия нейрогипофиза

АВП синтезируется в крупноклеточных нейросекреторных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса в форме предшественника, состоящего из последовательно соединенных N-концевого сигнального пептида, АВП, нейрофизина II и C-концевого пептида (копептина) [61]. Предшественник гормона упаковывается в везикулы и транспортируется аксональным транспортом через ножку гипофиза в его заднюю долю, где хранятся в везикулах нервных окончаний до сигнала к секреции АВП. Продукция гормона находится под влиянием осмоляльности, ОЦК и артериального давления [62].

В физиологической регуляции синтеза и секреции АВП участвуют две системы: осмотическая и давление/объем (Рисунок 3). Их функции настолько различны, что исторически считалось, что существует два гормона: антидиуретический и вазопрессорный. Отсюда два взаимозаменяемых названия: антидиуретический гормон и вазопрессин.

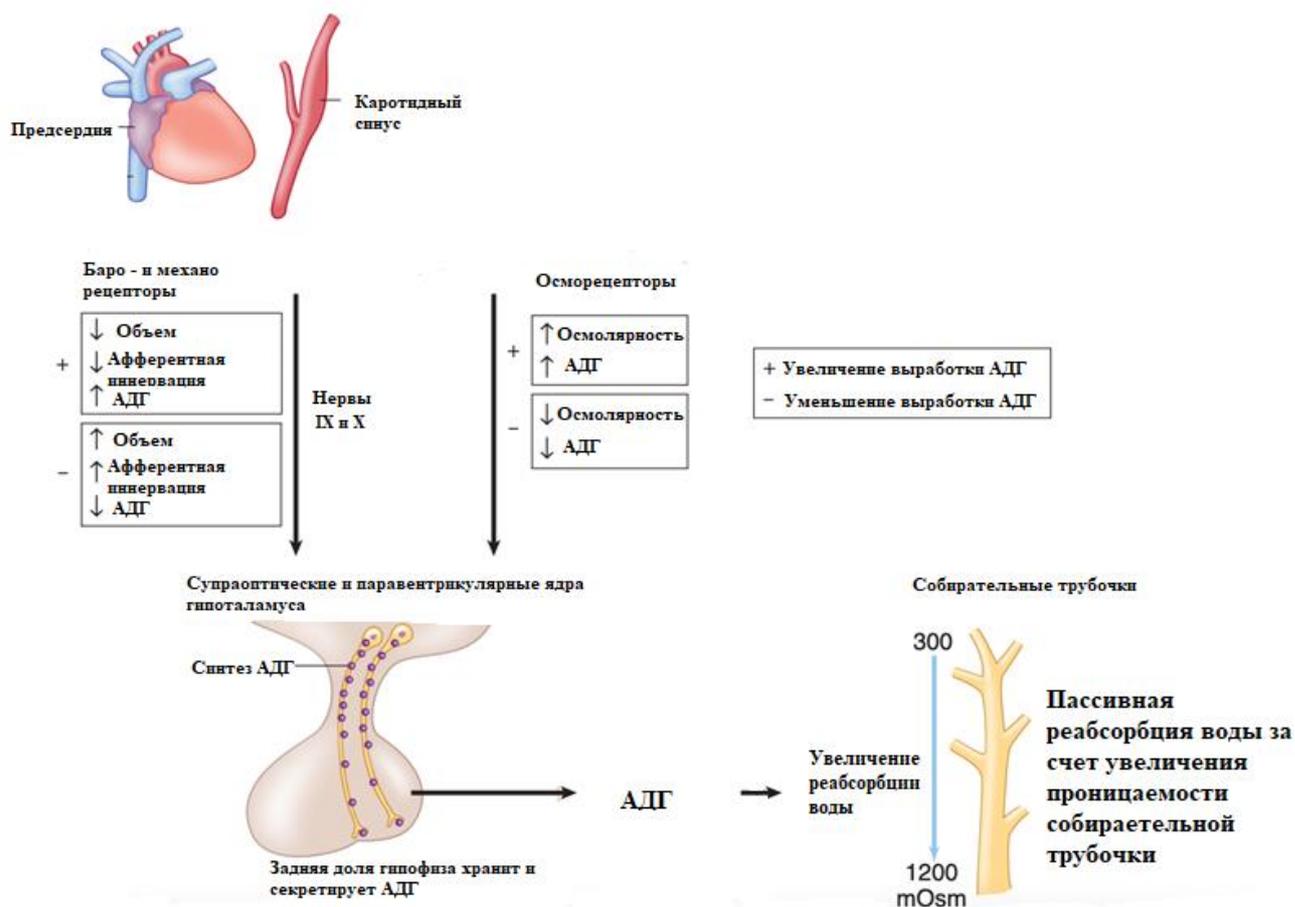


Рисунок 3 – Синтез и секреция АДГ под действием различных стимулов

Осмоляльность жидкости является одним из наиболее строго регулируемых параметров в организме человека. Рецепторы для восприятия изменений осмоляльности расположены в головном мозге, а именно в субкортикальном органе и сосудистом теле терминальной пластины переднего гипоталамуса [63]. Медленная инфузия гипертонического раствора в цереброспинальную жидкость здоровых добровольцев приводила к линейному повышению осмоляльности плазмы, которое стимулирует выброс АДГ и жажду. И наоборот, снижение осмоляльности плазмы, вызванное приемом большого объема воды, подавляет жажду и секрецию АДГ до неопределяемых концентраций, в то время как введение мочевины, глюкозы и физиологического раствора не приводило к значимым изменениям вышеперечисленных показателей [64; 65]. Отсюда следует, что осморецепторные клетки, располагающиеся в субкортикальном органе и сосудистом теле терминальной пластины переднего гипоталамуса способны различать растворенные вещества, таким образом, что наиболее активно

они отвечают на изменение концентрации натрия крови (благодаря наличию специальных пор в гематоэнцефалическом барьере, проникающих к осморцепторам), меньше, на изменение уровней мочевины и не чувствительны к повышению концентрации глюкозы крови, что обусловлено различиями данных веществ в способности проходить через плазматическую мембрану клеток [67].

Способность осморцепторных клеток реагировать на изменение осмоляльности внеклеточной жидкости определяется наличием белков AQP4, пронизывающих плазматическую мембрану данных клеток. Через AQP4 вода диффундирует из области с большей концентрации жидкости в область с меньшей. При повышении осмоляльности плазмы выше 290 мОсм/л, вода будет выходить из клетки за счет осмоса, а осмотические клетки будут уменьшаться в размере, что приведет к открытию инактивированных растяжением катионных каналов (SIC) с последующим притоком ионов Na^+ и K^+ в клетку [68].

Приток положительно заряженных ионов ведет к открытию Na^+ каналов, деполяризации клетки и генерации потенциала действия, распространяющегося по аксону нейрона с последующим открытием Ca^{2+} каналов в терминале аксона. Далее ионы Ca^{2+} связываются с субъединицей белка SNARE (семейство белков, участвующих в везикулярном транспорте), прикрепленного к мембране везикулы, содержащей АВП. Это вызывает слияние везикулы с постсинаптической мембраной нейрона, высвобождение АВП в заднюю долю гипофиза, в результате чего гормон секретируется в кровоток близлежащих капилляров [69].

Осмотический контроль АВП и жажды является главным фактором поддержания водного баланса у человека. Осмоляльность внеклеточной жидкости в норме колеблется от 280 до 295 мОсм/кг, а концентрация АВП варьирует между 0,3 и 4,0 пмоль/л. Способность поддерживать осмоляльности крови в пределах референсного диапазона зависит от высвобождения АВП из задней доли гипофиза и возможностей канальцевого аппарата почек реагировать на изменение содержания гормона в крови посредством регуляции объема выделяемой мочи. Увеличение осмоляльности плазмы всего на 1% оказывает влияние на гипоталамические ядра,

деполяризируя их и посылая нервные импульсы через срединное ядро в супраоптические и паравентрикулярные ядра, которые через аксональную связь усиливают высвобождение АВП из запасов, хранящихся в задней доле гипофиза [70].

Для АВП характерен быстрый метаболизм. Период полураспада, циркулирующего в плазме гормона, составляет 15 минут. Таким образом, незначительное снижение осмоляльности плазмы вызывает водный диурез, тогда как небольшое увеличение – способствует выделению мочи с повышенной осмоляльностью [70].

Данная линейная зависимость особенно заметна, когда повышение осмоляльности индуцировано обезвоживанием организма или инфузией гипертонического раствора [71].

Порог для секреции АВП индивидуален для каждого человека, и находится в диапазоне 281–284 мОсм/кг, однако может и изменяться в сторону снижения во время беременности или во вторую фазу менструального цикла [72, 73].

Базальная концентрация АВП с возрастом повышается, и ответ на осмотическую стимуляцию усиливается. Ощущение жажды притупляется, снижается потребление жидкости, почечная экскреция свободной воды и максимальная концентрационная способность почек, что предрасполагает пожилых людей к риску развития как гипо-, так и гипернатриемии [74; 75].

Другим важным механизмом, регулирующим секрецию АВП, является барорецепторный. Уменьшение внеклеточного объема вследствие снижения ОЦК из-за таких состояний, как рвота, кровотечение или диарея, приводят к экспонентному повышению концентраций АВП плазмы. Аfferентная иннервация исходит от рецепторов низкого давления, расположенных в предсердиях и крупных венах грудной клетки, а также рецепторов высокого давления, находящихся в каротидном теле и дуге аорты. Эти волокна оканчиваются в группе клеток ствола мозга, откуда, переключаясь, направляются в заднемедиальное ядро гипоталамуса и, наконец, в супраоптические и паравентрикулярные ядра [76].

После секреции АВП переносится с током крови от задней доли гипофиза к клеткам дистального нефрона, где связывается с AVPR2 на клетках медуллярной части восходящего отдела петли Генле, внутренней медуллярной части нефрона и

собирательных трубочках, являющихся основной точкой приложения гормона для реализации антидиуретического действия.

В 1979 году, базируясь на фармакологических исследованиях, было высказано предположение о существовании двух типов рецепторов АВП, AVPR1 и AVPR2 [77]. Далее, рецепторы AVPR1 были подразделены на AVPR1A и AVPR1B или AVPR3, так как несмотря на вовлечение сходных сигнальных путей, посредством активации которых АВП оказывает свои действия, фармакологический профиль у них различный [78].

Рецепторы AVPR1A и AVPR3 стимулируют семейство G-белков (подтипа Gq), что приводит к активации фосфолипазы C, увеличению продукции инозитол-фосфата и внутриклеточного кальция [79]. Действуя на AVPR1A рецепторы, расположенные в артериолах, АВП оказывает сосудосуживающее действие. При его воздействии на AVPR3 рецепторы, расположенные на кортикотрофах в передней доле гипофиза, усиливается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ). Однако, изолированный эффект АВП на кортикотрофах довольно слабый, он является синергистом кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). Группа парвоклеточных нейронов, ко-экспрессирующих АВП и КРГ, проецирует свои аксоны через срединное возвышение в порталную систему гипофиза, питающую его переднюю долю [80].

Антидиуретическое действие АВП осуществляется посредством его связывания с AVPR2 на основных эпителиальных клетках собирательных трубочек. В меньшей степени благодаря присутствию данных рецепторов на медуллярной части толстой восходящей части петли Генле и внутренней медуллярной части нефрона. Взаимодействуя с AVPR2, гормон посредством G-белков (подтипа Gs) активирует аденилатциклазный каскад реакций: увеличивается количество циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который затем стимулирует протеинкиназу А – это приводит к фосфорилированию и активации аквапориновых каналов. AQP-2 является транспортным белком, который позволяет воде из первичной мочи, находящейся в собирательных трубочках нефрона проходить через апикальную мембрану и далее, через находящиеся на базолатеральной мембране AQP-3 и AQP-

4, в межклеточное пространство и, в конечном итоге, обратно в кровеносные сосуды [81] (Рисунок 4).

Особенность действия АВП заключается в том, что гормон не только повышает проницаемость апикальной мембраны собирательных трубочек путем встраивания в мембрану водных каналов, но и обуславливает создание и поддержание осмотического градиента.

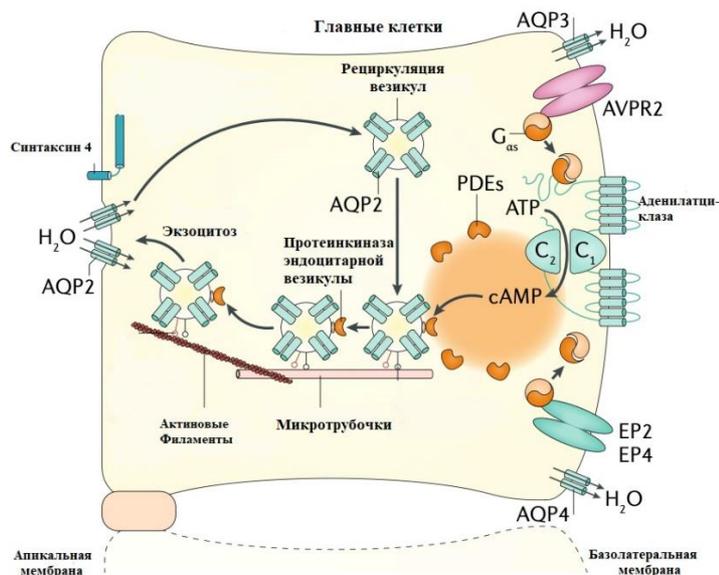


Рисунок 4 – Действие АВП в собирательных трубочках почек

Формирование конечной мочи довольно сложный процесс. Канальцевая моча сначала осмотически концентрируется в нисходящем отделе петли Генле, затем разбавляется в восходящем, прежде чем окончательно сконцентрироваться в собирательных трубочках [82]. Реабсорбция воды из собирательных трубочек осуществляется благодаря созданию градиента концентрации (противотока) между интерстицием и канальцевым аппаратом почек. Градиент концентраций создается за счёт накопления мочевины и ионов натрия в интерстициальной жидкости и сосудах (*vasa recta*). Когда два раствора разделены мембраной, которая проницаема для воды и не проницаема для растворенных веществ, вода перемещается через мембрану от раствора с меньшей концентрацией к раствору с большей концентрацией, пока оба раствора не достигнут равновесия. Это движение называется осмосом. Осмос не продолжается бесконечно, а прекращается, когда растворенные вещества по обе стороны мембраны проявляют одинаковую осмотическую силу. Эта

сила называется осмотическим давлением. Осмоляльность первичной мочи в собирательных трубочках приблизительно 60 мОсм/л, тогда как осмоляльность интерстициальной жидкости составляет приблизительно 1200 мОсм/л. АВП увеличивает проницаемость собирательных трубочек для воды и мочевины, тем самым обеспечивая осмотическое равновесие между канальцевой мочой и интерстицием почек. Конечным результатом этого процесса является извлечение воды из канальцевой мочи, что приводит к повышению ее концентрации и уменьшению объема (антидиурез). Самым активным осмолем в собирательных трубочках является мочевины, создающая концентрационный градиент в медулярном интерстиции почек для обеспечения антидиуретического действия в собирательных трубочках. Важность роли мочевины в механизме концентрации мочи была подтверждена дефектами концентрации мочи в различных мышинных моделях (UT-A1/3) с нокаутированными переносчиками мочевины [83]. АВП посредством связывания с AVPR2 запускает аденилатциклазный каскад, что приводит к увеличению цАМФ в клетке, результатом данного процесса является фосфорилирование и накопление транспортеров мочевины (UT-A1 и UT-A3) в апикальной мембране и тем самым повышение их активности [84; 85]. Важно отметить, что собирательные трубочки мозгового слоя почек являются единственным участком, в котором под действием АВП увеличивается проницаемость для мочевины, а не для воды как в остальных частях собирательных трубочек [86].

1.3.2. Синтез и биологические эффекты окситоцина

Окситоцин – пептидный гормон гипоталамуса, подобно АВП, окситоцин секретируется в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер. Окситоцин может воздействовать на AVPR2 рецепторы в собирательных трубочках почек, тем самым вызывая антидиуретический эффект и снижение концентрации натрия в крови у человека, во-первых, из-за структурного сходства с АВП. Отличие в строении двух пептидов обусловлено лишь заменой двух аминокислот: изолейцина (Ile) на фенилаланин (Phe) и лейцина (Leu) на аргинин (Arg) (Рисунок

1.3.3. Синтез и биологические эффекты апелина

Апелин представляет собой 36-аминокислотный пептид. Он образуется путем С-концевого расщепления предшественника пре-про-апелина, состоящего из 77 аминокислот. Ген *APLNR* (также известный как *APJ*) был идентифицирован и клонирован в 1993 г. [89]. Система2 апелина включает рецептор апелина (*APJ*-рецептор) и два его эндогенных лиганда: непосредственно апелин и *ELA* (*Elabela*)-также известный, как ранний эндогенный лиганд рецептора апелина. Экспрессия гормона была выявлена во многих тканях организма человека: головном, спинном мозге, сердце, почках и легких, так же есть данные о его присутствии в печени, жировой ткани, желудочно-кишечном тракте, надпочечниках и плазме человека. Однако не во всех перечисленных тканях экспрессия апелина и его рецептора совпадает. В центральной нервной системе наблюдается их совместная экспрессия преимущественно в гипофизе, в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [90].

Ко-локализация апелина и АВП позволяет сделать вывод о потенциальной возможности участия апелина в ответе на осмотическую стимуляцию и изменение объема циркулирующей крови. Тем самым, независимо от собственного отрицательного обратного контроля секреции АВП, апелин может стимулировать выброс АВП в ответ на классические стимулы в крупноклеточных нейронах гипоталамуса, что было подтверждено на модели лактирующих крыс, которым вводился апелин [91].

Для почек характерна совместная экспрессия апелина и *APJ* рецептора, которые располагаются на клетках восходящего отдела петли Генле и в области мозгового вещества почек [92; 93]. Исследования роли апелина в физиологии почек человека отсутствуют. Однако, эксперименты на животных показывают, что апелин оказывает прямое действие на регуляцию почечной гемодинамики и гомеостаза жидкости [94].

Клубочковый кровоток находится под жестким контролем РААС, которая регулирует как гломерулярную перфузию, так и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) почек. Существует связь между РААС и системой апелина. Повышая уровень

внутриклеточного кальция, ангиотензин II сужает сосуды как афферентных, так и эфферентных артериол с преимущественным действием на эфферентные. Было доказано, что у животных апелин устраняет вызванную ангиотензин II вазоконстрикцию клубочковых артериол, инициируя быстрое падение уровня внутриклеточного кальция. Поскольку интерстициальные кровеносные сосуды (*vasa recta*) снабжаются выносящей артериолой, апелин-индуцированная вазодилатация может способствовать диурезу за счет увеличения кровотока в мозговом слое почек [95].

Апелин оказывает влияние на водный гомеостаз, по сути являясь антагонистом АВП [96].

Кроме того, апелин действует непосредственно на почечные каналцы, способствуя акварегу (выведению воды без потери электролитов), не влияя на транспорт натрия и калия в почках. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* предполагают, что акварез связан с ингибированием встраивания канала AQP2 в апикальную мембрану собирательных трубочек [97].

В исследовании Urwyler S. и соавт. нарушение апелин-АВП баланса наблюдалось у больных с синдромом полиурии и полидипсии. Одновременное снижение уровней апелина и копептина в плазме наблюдается при ПП и ЦНД, тогда как одновременное повышение их уровней происходит при ННД [98].

Предполагается, что изменение уровня, циркулирующего апелина является адаптационным механизмом для восстановления баланса диуреза и антидиуреза. Исходя из выше сказанного, можно сделать вывод о том, что апелин наравне с АВП играет важную роль в регуляции водно-электролитного гомеостаза. Однако, необходимы дальнейшие исследования для уточнения физиологической роли этого гормона.

1.3.4. Синтез и биологический эффект мозгового натриуретического пептида

Мозговой натриуретический пептида (МНП, BNP) – это, синтезируемый миокардиоцитами в ответ на повышение давления и нагрузки в желудочках сердца. Функция МНП направлена на регуляцию артериального давления, посредством

влияния на гомеостаз воды и натрия, так же он является маркером хронической сердечной недостаточности. Повышение концентрации МНП способствует выраженному натрийурезу и развитию острой гипонатриемии.

В литературе описаны случаи церебрального сольтеряющего синдрома – это редкое состояние, как правило, развивается при нейрохирургических операциях, черепно-мозговых травмах, субарахноидальном кровоизлиянии. Данный синдром характеризуется натрийурезом, диурезом и развитием гиповолемической гипонатриемии [99]. Однако согласно данным различных исследований синдром церебральной потери соли в меньшей степени связан с действием МНП.

Предполагается, что гиперактивность симпатической нервной системы возникает при поражении структур головного мозга, например, при субарахноидальном кровотечении [100].

Снижение симпатической активности приводит к увеличению кровотока в почках и клубочковой фильтрации, уменьшению высвобождения ренина и как следствие к уменьшению реабсорбции натрия [101].

МНП способствует натрийурезу непосредственным воздействием на проксимальные извитые канальцы и дистальные отделы нефрона, включающие дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки [102]. МНП осуществляет плеiotропные эффекты, включая натрийурез, посредством связывания с рецептором гуанилилциклазы А (p-GC-A), активируя вторичный мессенджер циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [103].

Важно отметить, что МНП способствует подавлению уровня ренина и, как следствие, ингибированию РААС. В экспериментальных работах также было показано, что МНП в культивируемых клетках надпочечников человека противодействует стимулированному ангиотензином II биосинтезу альдостерона из-за снижения экспрессии *CYP11B2* и *CYP11B1*, которые являются наиболее важными ферментами для синтеза альдостерона [104].

1.3.5. Синтез и биологические эффекты альдостерона

В нормальных условиях РААС отвечает за регуляцию артериального давления и ОЦК и мало влияет на водно-электролитный гомеостаз. Однако альдостерон обеспечивает натрий-сохраняющий эффект, стимулируя его реабсорбцию из первичной мочи в области дистального нефрона, кишечнике, слюнных и потовых железах. Снижение уровня альдостерона приводит к потере натрия в почках и может быть причиной выраженной гипонатриемии, особенно при повышении концентрации АВП в крови, например, в условиях сокращения ОЦК или гипотензии при болезни Аддисона. С другой стороны, при синдромах избытка минералкортикоидов, например, при синдроме Конна, избыточное накопление натрия может приводить к развитию гипернатриемии [105].

Минералокортикоидные рецепторы (MR) широко распространены в головном мозге, включая сосудистое сплетение, гиппокамп, некоторые ядра гипоталамуса, миндалину, циркумвентрикулярные органы, ствол мозга, мозжечок и кору полушарий [106].

Исследования на моделях крыс продемонстрировали, что инфузия альдостерона в 4-й желудочек увеличивает ежедневное потребление соли [107]. Внутримозговая инъекция ангиотензина II сопровождалась более высоким потреблением соли и увеличивала эффект альдостерона. При этом эффект ангиотензина II усиливался минералкортикостероидами, что указывает на сильную синергию между альдостероном и ангиотензином II. Таким образом, «солевой аппетит» может быть повышением альдостерона и ангиотензина II, продуцируемых собственной РААС головного мозга [108].

1.3.6. Роль простагландина E2 (PGE2) в регуляции водно-электролитного гомеостаза

PGE2 является основным продуктом каскада арахидоновой кислоты во всех отделах нефрона, однако наибольшая его продукция характерна для клубочков и собирательных трубочек почек [109].

В литературе представлены данные, свидетельствующие о натрийуретической и диуретической роли PGE2 в регуляции водного-электролитного баланса. Исследования на кроликах продемонстрировали, что PGE2 напрямую ингибирует реабсорбцию Na⁺ собирательными трубочками за счет увеличения внутриклеточного кальция [110].

Представление о том, что PGE2 ингибирует действие АВП в собирательных трубочках, было получено согласно данным ряда исследований. Например, в собирательных трубочках кроликов PGE2 ингибирует АВП-индуцированную активацию цАмф и повышает уровень цитозольного кальция (Ca²⁺) через G-белок i(Gi) [111]. Кроме того, накопление PGE2 во внутреннем мозговом веществе почек крысы препятствовало АВП-индуцированному встраиванию AQP2 в апикальную мембрану собирательных трубочек [112].

1.4 Диагностика и дифференциальная диагностика несахарного диабета

Диагностика несахарного диабета представляет собой поэтапный последовательный процесс, включающий подтверждение гипотонической полиурии, диагностику несахарного диабета, определение его типа и выявление причины заболевания с целью назначения патогенетического лечения, предупреждение потенциально опасных побочных эффектов неправомерно назначенного лечения и проведение дальнейшего направленного поиска причин, вызвавших заболевание. У большинства пациентов с НД механизмы регуляции жажды не нарушены, а поддержание электролитных показателей крови в пределах референсного интервала происходит путем приема большого, но адекватного потерям, объема жидкости. При этом у людей с ПП при избыточном потреблении жидкости функциональные резервы организма не допускают развития водной интоксикации и гипонатриемии, что происходит благодаря резкому снижению секреции АВП и водному диурезу. Различия между НД центрального или нефрогенного генеза и ПП становятся очевидными только в условиях дегидратации/повышении осмоляльности крови. На сегодняшний день «золотым» стандартом диагностики НД является непрямой тест с

водной депривацией. Он основан на косвенной оценке активности АВП путем измерения Na^+ , осмоляльности крови и мочи в течение длительного (до 16-24 часов) периода обезвоживания. После чего в рамках теста с десмопрессинном оценивается чувствительность почек к данному синтетическому гормону с помощью двукратного определения осмоляльности мочи после приема препарата, что позволяет различить типы НД [112].

Однако существует несколько причин сомнительной диагностической результативности теста с водной депривацией. Во-первых, длительный период обезвоживания наряду с осмотической стимуляцией может обеспечивать высвобождение АВП вследствие снижения объема циркулирующей крови [113].

Во-вторых, согласно данным исследования Gellai M. и соавт. на мышинных моделях с дефицитом АВП показало, что обезвоживание само по себе может вызвать значительную АВП-независимую концентрацию мочи [114]. В-третьих, хроническая полиурия – независимо от лежащей в ее основе патологии – может вызывать вымывание концентрационного градиента мозгового вещества почек, а также приводить к снижению синтеза почечного белка переносчика воды, АQP-2, и как следствие, к нарушению концентрационной способности почек [115].

С другой стороны, наблюдается низкая имплементация пробы в клинической практике согласно нескольким причинам: предубеждение на предмет сложности проведения и особенности лабораторного тестирования на пробе – необходимость получения результатов натрия и других электролитов, осмоляльности крови и мочи в режиме «*cito!*», а также неосведомленность о возможности расчета показателя осмоляльности вместо его прямого измерения. Распространенное мнение о том, что достаточным доказательством диагноза ЦНД является наличие у пациента с синдромом полиурии-полидипсии, гипотонической полиурии и отсутствие сахарного диабета, что, безусловно, не может исключить наличие ПП и связанные с ней риски гипонатриемии при назначении десмопрессина [116]. Техническим препятствием для проведения пробы с водной депривацией является ее преждевременное прекращение, что обусловлено как ограничением рабочих часов лаборатории, так и врача

(средняя продолжительность теста составляет 8–16 часов), а также усталостью самого пациента, которому в рамках пробы запрещен прием жидкости и, как правило, пищи [7].

С целью преодоления ограничения теста с водной депривацией, было предложено прямое измерение уровней АВП для улучшения качества дифференциальной диагностики синдрома полиурии-полидипсия. В исследовании Zerbe R. и Robertson G. 1981 года сообщалось, что у пациентов с ЦНД уровень АВП был ниже референсного диапазона, тогда как уровни гормона были выше у пациентов с ННД и в пределах нормы у пациентов с первичной полидипсией [117].

Однако, несмотря на многообещающие результаты, этот метод не нашел применения в клинической практике по ряду причин.

Во-первых, некоторые технические ограничения в определении АВП связаны с преаналитической нестабильностью образцов.

Во-вторых, точность диагностики с использованием имеющихся, на тот момент, коммерческих наборов для определения АВП была довольно низкой: корректный диагноз поставлен только 38% пациентов с НД, особенно низкая точность наблюдалась в дифференциальной диагностике частичной формы центрального НД и ПП [2].

В-третьих, в настоящее время отсутствует точное определение референсного диапазона АВП, отражающего четкую корреляцию между уровнями АВП и осмоляльностью плазмы [118].

Учитывая, что концентрация АВП в моче в разы превышает концентрацию гормона в крови, учеными было предложено определение уровня АВП на фоне водной депривации у пациентов с синдромом полиурии-полидипсии с целью дифференциальной диагностики НД и ПП. Однако данный метод не нашел применения в клинической практике из-за недостаточной диагностической точности теста при сравнении с измерением АВП в крови [119].

Согласно литературным данным, ответ копептина на изменения осмоляльности плазмы аналогичен реакциям, наблюдаемым для уровней АВП при его измере-

нии во время пробы с водной депривацией. В последние годы обнаружено, что копептин является стабильным, высокочувствительным и простым для измерения суррогатным маркером АВП [120, 121].

Копептин и АВП, как дериваты одного пре-прогормона, стимулируются едиными физиологическими процессами, такими как осмотическая стимуляция, гиповолемиа и стресс и секретируются в эквимолярном соотношении.

Использование осмотически стимулированных уровней копептина в качестве диагностического критерия НД было впервые описано в 2015 г. в исследовании с участием 55 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Всем пациентам из данной группы проводился тест с депривацией жидкости. Исследователи использовали классический протокол, предложенный Zerbe R. и Robertson G. Проба начиналась в 08:00 без предшествующего обезвоживания, заканчивалась, при достижении показателей натрия крови выше 147 ммоль/л [117]. Ежечасно проводилось определение уровня натрия и осмоляльности крови, осмоляльности мочи, АВП и копептина. При отсутствии желаемого повышения уровня натрия крови пациентам выполнялась инфузия 3%-го гипертонического раствора. Согласно полученным данным, уровень копептина более 21,4 пмоль/л позволил дифференцировать ННД от НД других этиологий со 100%-й чувствительностью и специфичностью, по мнению авторов, необходимости проведения тестов с осмотической стимуляции в таком случае, не было. Пороговое значение для стимулированного копептина 4,9 пмоль/л (при уровне натрия более 147 ммоль/л) имело высокую диагностическую точность в дифференциальной диагностике ЦНД и ПП (специфичностью 94,0% и чувствительностью 94,4%) [122].

В 2018 г. были опубликованы данные международного многоцентрового исследования, которое включало 156 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. В данном исследовании всем пациентам проводился тест с депривацией жидкости и инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl (протоколы проб представлены в Таблице 2). Подтверждена диагностическая ценность (97%) осмотически стимулированного уровня копептина с пороговым значением менее 4,9 пмоль/л для постановки диагноза ЦНД [53]. Недостатками данной работы является

то, что в исследовании включались пациенты с установленным, по мнению экспертов, диагнозом. Однако согласно данным исследования 2009 г., проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, процент ложноположительных диагнозов ЦНД составляет 35% [14].

Таблица 2 – Протокол проб с осмотической стимуляцией согласно Fense W. и соавт.

<p><i>Протокол пробы с депривацией жидкости</i></p>	<p>Период 17-часового обезвоживания начинался в 12 часов ночи или в 6 часов утра. Каждые 2 часа проводилась оценка АД, ЧСС, измерение массы тела и сбор мочи для определения осмоляльности. Уровень натрия и осмоляльность крови определялись в 08:00 утра и непосредственно перед назначением десмопрессина (за час до окончания пробы). Из соображений безопасности проба прекращалась досрочно у пациентов, которые соответствовали одному из следующих критериев: снижение массы тела более чем на 3%, симптомы ортостатической гипотензии с увеличением частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления более 15% или повышении уровня натрия в плазме на 150 ммоль/л.</p> <p>После окончания пробы пациенты получали 2 мкг десмопрессина внутривенно, а последний образец мочи для измерения осмоляльности брался как минимум через 60 минут после введения препарата</p>
<p><i>Протокол инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором</i></p>	<p>Проба проводилась между 08:00 и 11:00 часами. Первоначально выполнялась болюсная инфузия 250 мл 3%-го гипертонического раствора, далее инфузия продолжалась со скоростью 0,15 мл/кг в минуту. Образцы крови для измерения осмоляльности, натрия, мочевины и глюкозы кровь брали каждые 30 минут. При достижении уровня натрия 150 ммоль/л и более выполнялся забор крови для определения копептина.</p> <p>После окончания пробы пациентам предлагался прием жидкости (30 мл/кг) в течение 30 минут, с последующим введением 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 40–60 минут. Из соображений безопасности через час после окончания инфузии глюкозы снова определяли уровень натрия</p>

1.5 Магнитно-резонансная томография в диагностике несахарного диабета

Методом выбора при диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной области является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая может выявить опухолевые, воспалительные и инфильтративные заболевания, а также аномалии развития и является. МРТ обладает рядом преимуществ, по сравнению с КТ и другими методами визуализации при диагностике ЦНД [7].

Четкое различие передней и задней доли гипофиза у здоровых людей не вызывает сомнений. Однако для нейрогипофиза характерно наличие гиперинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях, что связывают с наличием в нем богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих АВП. Тогда как при

ЦНД в результате нарушения синтеза, транспорта или хранения нейросекреторных гранул интенсивность характерного сигнала от нейрогипофиза, как правило, отсутствует [7].

В крупном проспективном наблюдательном исследовании с участием 92 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии при проведении МРТ головного мозга выявлено отсутствие гиперинтенсивности сигнала у 70% пациентов с ЦНД и 39% пациентов с первичной полидипсией [53]. Наличие специфического сигнала от нейрогипофиза у пациентов с ЦНД может наблюдаться на ранней стадии заболевания, а также отражать запасы окситоцина, а не АВП [49]. Таким образом, наличие или отсутствие сигнала от задней доли гипофиза на МРТ без проведения функциональных проб не является достаточным для постановки диагноза у пациентов с ЦНД.

Аналогично увеличение диаметра ножки гипофиза более 2–3 мм является патологическим и предполагает наличие гипофизита, гранулематозных заболеваний, туберкулеза, краниофарингиомы, герминомы или метастатического поражения гипоталамо-гипофизарной области, но не обязательно специфично для ЦНД [7].

1.6 Лечение несахарного диабета

Целью лечения всех форм НД является коррекция водного дефицита и снижение чрезмерной потери воды с мочой. Специфическая терапия, в которой нуждается каждый отдельный пациент, зависит от типа НД. Лечение же ПП влечет за собой различные сложности, поскольку терапия основана, в первую очередь, на коррекции поведения, а не на биологических и фармакологических вмешательствах [7].

У пациентов с ЦНД симптомы жажды возникают при увеличении осмоляльности плазмы на 2–3%-м при условии, что осморецепторы гипоталамуса не затронуты первичным поражением, вызывающим адипсический вариант ЦНД. Следовательно, гиперосмоляльность не представляет риска для жизни пациентов, которые способны потреблять жидкость в ответ на ощущаемую жажду, поскольку питье быстро корректирует концентрацию крови и позволяет ее поддерживать в нормальном диапазоне [123].

Лечение ЦНД должно быть разработано таким образом, чтобы свести к минимуму симптомы полиурии и полидипсии, не вызывая чрезмерного риска гипонатриемии в результате передозировки медикаментозной терапии.

Несмотря на то, что в прошлом применялись различные препараты (например, хлорпропамид, экстракты или лиофилизаты задней доли гипофиза вазопрессин и его масляная форма для более длительного всасывания – питрессин), в настоящее время десмопрессин является препаратом выбора для лечения ЦНД [124].

Десмопрессин – синтетический аналог АВП, селективный агонист AVPR2. Отличие от естественного гормона представляет собой замена 8-й аминокислоты L-аргинин-вазопрессина в молекуле АВП D-изомером аргинина. Изменение в структуре нейропептида привело к снижению вазопрессорного эффекта АВП, обеспечило увеличение антидиуретической активности десмопрессина (в 2000 раз), и как следствие, сделало препарат наиболее предпочтительным средством для лечения ЦНД. D-аргинин-вазопрессин не чувствителен к вазопрессиназе, что дает возможность применять препарат при гестационном НД [125]. Такие состояния, как гипонатриемия, судорожный синдром, отек головного мозга развиваются значительно реже при использовании меньших доз препарата.

Достигнуть компенсации симптомов ЦНД при приеме десмопрессина возможно только при сохранной чувствительности центра жажды. При снижении порога чувствительности центра жажды возникает риск развития водной интоксикации, являющейся потенциально жизнеугрожающим состоянием [9]. Данным пациентам рекомендуется периодически пропускать прием препарата для вывода избыточного объема жидкости или принимать его по фиксированной схеме. [126; 127]. Чередование эпизодов гипо- и гипернатриемии является классическим признаком адипсогенной формой ЦНД. Компенсация данной когорты пациентов осуществляется при помощи потребления фиксированного объема жидкости или измерению объема выделенной мочи. Пациентам с нарушением ощущения жажды требуется активный динамический контроль состояния с ежемесячным измерением осмоляльности и уровня натрия в крови. Важным условием сохранения адекватного уровня натрия в крови для данных пациентов является пропуск приема препарата

для выделения задержанного избытка воды или фиксированный прием жидкости [33]. В таких случаях особенно важно проводить корректную дифференциальную диагностику НД и ПП посредством проведения функциональных проб. Анализ 2399 пациентов российского регистра ЦНД (РосрегЦНД), показал, что только 4% из них в рамках установки диагноза проходили функциональное тестирование. А при учете в качестве компенсации ЦНД уровня натрия отмечено, что в 14,6% (113/775) случаев у пациентов выявлялась гипонатриемия, что является нехарактерным для ЦНД и расценено как следствие гипердиагностики ЦНД. Стоит отметить, что в группе пациентов с гипонатриемией функциональные пробы не проводились, тогда как у пациентов, которым данные тесты были проведены с целью установки диагноза НД, снижение уровня натрия не отмечалось [14].

Основным фактором в лечении ННД является возмещение потерь жидкости, выделяемой с мочой, что достигается потреблением адекватного количества воды. Пациентам с ННД следует соблюдать диету с низким содержанием натрия, чтобы уменьшить нагрузку растворенных веществ на почки [128].

Ряд лекарственных средств доказали свою эффективность в лечении ННД, включая гидрохлортиазид, амилорид, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Комбинация гидрохлортиазида и амилорида, чаще всего, рекомендуется экспертами для данной группы пациентов [129]. Прием тиазидных диуретиков может почти вдвое увеличить осмоляльность и уменьшить объем выделяемой мочи на 50% у пациентов с ННД. Не вполне понятно, каким образом данные препараты вызывают этот парадоксальный эффект. Наиболее широко распространено мнение, что тиазиды вызывают сокращение внеклеточного объема за счет увеличения экскреции натрия почками, что приводит к небольшому снижению СКФ и увеличению реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах [128].

Тиазиды уменьшают реабсорбцию натрия, ингибируя тиазид-чувствительный ко-транспортер (SLC12A3) в дистальных канальцах, что ведет к активации призматических эпителиальных клеток плотного пятна. Оно расположено в дистальном извитом канальце нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу. Клетки плотного пятна чувствительны к ионному составу, вызывая синтез ренина

остальными клетками юктагломерулярного аппарата при снижении концентрации натрия. Активация РААС ведет к увеличению продукции ангиотензина II, который в свою очередь, воздействуя на AT1 рецепторы, вызывает сокращение клубочковых артериол и снижение СКФ. В результате, обратное всасывание воды, в основном, будет происходить в проксимальных извитых канальцах. В таком случае меньше воды доставляется в АВП-зависимые собирательные трубочки. Активация РААС также способствует увеличению уровня альдостерона, что способствует реабсорбции натрия в проксимальном извитом канальце [130].

В литературе представлены данные о том, что тиазидные диуретики напрямую увеличивают проницаемость для воды в апикальной мембране собирательных трубочек, усиливая экспрессию *AQP2* [131].

Важно отметить, что введение гидрохлортиазида уменьшало объем выделяемой мочи и у *SLC12A3* нокаутированных мышей с литий индуцированным ННД, что указывает на *SLC12A3* независимый механизм тиазид-опосредованного снижения диуреза [132].

Известно, что у мышей с литий индуцированным ННД ингибирование тиазидами карбонилангидразы снижает клиренс инулина и кортикальную экспрессию натрий-водородного антипортера 3, а также количество PGE2 в моче [132].

НПВС и ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) успешно назначались пациентам с ННД, но их клиническое применение ограничено нежелательными побочными эффектами, такими как: желудочно-кишечные кровотечения, нефротоксичность, гемопозитические эффекты.

Точный механизм действия НПВС изучен не в полной мере. Известно, что они снижают действие АВП путем ингибирования аденилатциклазного каскада. По этой причине считается, что НПВП потенцируют эффекты АВП. Эффекты НПВП также могут быть связаны со снижением медуллярного кровотока, вызывая дальнейшее снижение СКФ с увеличением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах. Не все НПВС применяются при лечении ННД. Наиболее эффективным оказался индометацин, тогда как применение ибупрофена не оказало должного влияния на регрессию симптоматики ННД [133].

ННД, вызванный гиперкальциемией и гипокалиемией, как правило, имеет легкую или умеренную степень тяжести и купируются путем нормализации уровня кальция или калия в крови [49].

Наибольшую опасность у пациентов с ПП представляет водная интоксикация. Карбамазепин – антиконвульсант и психотропное средство, используемое для лечения эпилепсии и психических расстройств. Данный препарат может стимулировать высвобождение АВП из задней доли гипофиза, а также влиять непосредственно на канальцевый аппарат почек, увеличивая реабсорбцию воды в условиях отсутствия АВП. Данный эффект связан с влиянием на цАМФ и активацией аденилатциклазного каскада: у лабораторных животных карбамазепин способствовал реабсорбции и большей проницаемости для воды в собирательных трубочках посредством прямого действия на G-комплекс белка AVPR2 и увеличения экспрессии AQP2 [134].

Широко используемый в психиатрической практике нейролептик клозапин нормализует уровень натрия у пациентов с ПП, которые подвержены риску водной интоксикации, однако ни одно из опубликованных исследований не было плацебо-контролируемым. Необходимо понимать, что этот препарат несет потенциально опасные для жизни риски. Эффекты клозапина связаны со снижением потребления жидкости, а не с увеличением ее экскреции [135].

Десмопрессин противопоказан пациентам с ПП из-за повышенного риска водной интоксикации и гипонатриемии. Однако у пациентов с дипсогенной формой ПП потребление воды обусловлено, в первую очередь, снижением осмотического порога жажды, и лечение десмопрессином было успешным, предположительно, за счет его повышения [136].

Стандартные поведенческие методы терапии, такие как релаксация, экспозиция и предотвращение реакций, а также когнитивно-поведенческая терапия, успешно используются в качестве дополнения к лекарственной терапии у психически больных пациентов или в качестве самостоятельных методов лечения у пациентов без психических расстройств, у которых компульсивное питье воды стало образом жизни.

1.7 Заключение

Несмотря на важность применения функционального тестирования для дифференциальной диагностики НД и ПП на сегодняшний день существует ряд проблем, ограничивающих проведение пробы с водной депривацией. Низкая имплементация теста, в первую очередь, связана с недостаточной осведомленностью врачей о технике проведения и особенностях лабораторного тестирования во время пробы, а также критериев диагностики НД и ПП. Техническое препятствие для проведения пробы с водной депривацией создает ее продолжительность (8–16 часов), что влечет за собой плохую переносимость, низкую компетентность пациентов и, как следствие, ее преждевременное прекращение до достижения критериев диагностики ПП и НД. В связи с этим разработка альтернативного функционального теста с лучшей переносимостью, меньшей продолжительностью и сопоставимой диагностической точностью является крайне актуальной задачей исследования.

Учитывая сильно различающуюся чувствительность и специфичность функциональных проб, одобренных для клинического использования, необходимо выявить диагностическую ценность определения копептина в качестве теста для определения осмотического синтеза АВП.

Определение динамики уровней спектра гипоталамических нейропептидов (окситоцин, апеллин) на фоне тестов с осмотической стимуляцией необходимо для более полного понимания физиологической регуляции водно-электролитного обмена.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено, одномоментное исследование, состоящее из двух этапов.

В исследование включено 95 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии, соответствующих критериям включения, и 8 здоровых добровольцев без нарушения водно-электролитного баланса. Впоследствии часть пациентов ($n = 5$) была исключена в связи с наличием изначально неочевидных критериев исключения (нарушение протокола исследования).

Первый этап работы включал в себя обследование 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Дизайн первого этапа исследования – одномоментный. Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения (представлены в разделе критерии соответствия). На данном этапе проводилось клиническое обследование пациентов, включавшее физикальное и лабораторные исследования, последовательное проведение тестов с осмотической стимуляцией (проба с депривацией жидкости, инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором натрия хлорида). На основании первого этапа было сформировано две группы: в первую группу включены пациенты с НД, во вторую с ПП.

Второй этап работы, в связи с ограниченным числом наборов иммуноферментного анализа (ИФА), включал 82 пациента. На данном этапе проводилось исследование 4 групп: в первую включены пациенты с ЦНД, во вторую – пациенты с ННД, третья состояла из пациентов с ПП, четвертая из здоровых добровольцев. Целью данного этапа исследования являлось проведение лабораторного иммунологического исследования особенности секреции нейропептидов гипоталамуса (копептина, окситоцина, аполидина) исходно и на фоне пробы с водной депривацией и инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором натрия хлорида. Дизайн данного этапа исследования определен как одномоментный. Включение в группы про-

водилось на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения (представлены в разделе критерии соответствия). Анализ данных включал выявление наиболее диагностически значимых гормонально-биохимических маркеров, определение их значимости в дифференциальной диагностике НД и ПП, степени их влияния на регуляцию водно-электролитного обмена. Дизайнны первого и второго этапов научной работы представлены на Рисунке 6.

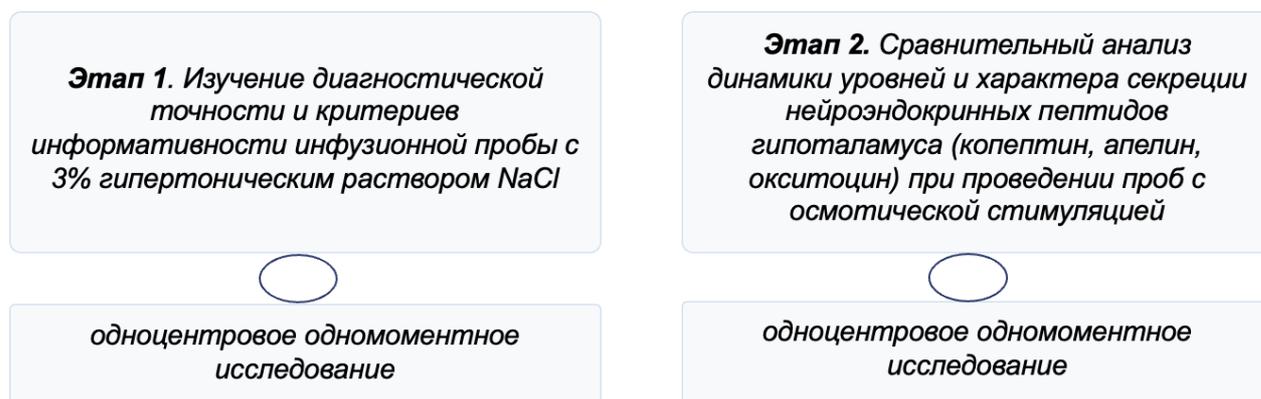


Рисунок 6 – Схематическое изображение структуры работы

2.2 Условия проведения

На всех этапах работы набор пациентов проводился на базе Государственного научного центра Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, директор – член-корреспондент РАН Н. Г. Мокрышева) в отделении нейроэндокринологии (зав. отделением – к. м. н. Е. Г. Пржиялковская).

Лабораторные исследования выполнялись на базе клиничко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией – к. м. н. Л. В. Никанкина).

МРТ проводилась в отделении компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением – к. м. н. Н. В. Тарбаева).

Способ формирования выборки пациентов с синдромом полиурии-полидипсии и здоровых добровольцев – сплошной. Набор пациентов проводился в период с сентября 2021 г. по сентябрь 2023 г.

Несмотря на то, что проведено одноцентровое исследование, репрезентативность выборки была обеспечена сплошным включением пациентов согласно критериям включения и исключения, регламентированных для данного состояния отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями, а также тем, что госпитализация пациентов в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России осуществлялась для пациентов всех регионов страны, таким образом исследуемая нами выборка пациентов являлась репрезентативной.

Группа сравнения представлена неорганизованной популяцией условно здоровых добровольцев из числа клинических ординаторов и сотрудников ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Репрезентативность выборки обеспечивается включением здоровых пациентов женского и мужского пола из различных регионов России.

2.3 Критерии соответствия

В исследовании участвовали пациенты с синдромом полиурии-полидипсии, находящиеся на стационарном лечении в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с сентября 2021 года по ноябрь 2023 года.

2.3.1. Изучение диагностической точности и критериев информативности инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Общая группа пациентов с синдромом полиурии-полидипсии

Критерии включения:

- 1) мужской и женский пол;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) наличие гипотонической полиурии (объем потребляемой и выделяемой жидкости более 3 литров или 40 мл на 1 кг массы тела в сутки).

Критерии исключения:

- 1) беременность и период грудного вскармливания;
- 2) повышение уровня базального натрия выше 145 ммоль/л;
- 3) декомпенсация соматических заболеваний по мнению исследователя.

Формирование выборки первого этапа исследования осуществлялось сплошным способом, включались все наблюдения.

2.3.2. Сравнительный анализ динамики уровней и характера секреции нейроэндокринных пептидов гипоталамуса (копептин, апелин, окситоцин) при проведении проб с осмотической стимуляцией

Общая группа пациентов с синдромом полиурии-полидипсии

Критерии включения:

- 1) мужской и женский пол;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) наличие гипотонической полиурии (объем потребляемой и выделяемой жидкости более 3 литров или 40 мл на 1 кг массы тела в сутки).

Критерии исключения:

- 1) беременность и период грудного вскармливания;
- 2) повышение уровня базального натрия выше 145 ммоль/л;
- 3) декомпенсация соматических заболеваний по мнению исследователя.

Формирование выборки второго этапа исследования осуществлялось сплошным способом, включались все наблюдения.

Здоровые добровольцы

Критерии включения:

- 1) мужской и женский пол;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) отсутствие нарушений водно-электролитного обмена по результатам проб с осмотической стимуляцией.

Критерии исключения:

- 1) беременность и период грудного вскармливания;
- 2) декомпенсация соматических заболеваний, по мнению исследователя.

Формирование выборки второго этапа исследования осуществлялось произвольным способом.

2.4 Методы исследования

Все медицинские вмешательства у пациентов, включенных в исследование, проводились в соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями и только при наличии показаний у каждого пациента.

Дифференциальная диагностика синдрома полидипсии-полиурии, состояла из следующих этапов:

1. На первом этапе проводился сбор клинико-anamnestических данных - жалоб, анамнеза основного заболевания, анамнеза жизни, наличия психиатрических заболеваний, перенесенных операций; проводилось биохимическое исследование крови и мочи (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , осмоляльность крови, глюкоза, осмоляльность мочи), физикальный осмотр соответствующий алгоритму пропедевтического системного обследования, измерение показателей роста и подтверждение наличия гипотонической полиурии (объем мочи > 3 л/24 часа или/и > 40 мл/кг массы тела; осмоляльность мочи < 300 мОсм/кг или относительная плотность мочи < 1010 г/л во всех пробах).

2. На втором этапе, с целью исключения первичной полидипсии, проводились пробы с осмотической стимуляцией (проба с депривацией жидкости и инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl) и десмопрессиновый тест (разделение ЦНД и ННД).

3. На третьем этапе – активный поиск причин, вызвавших заболевание. При ЦНД проводится визуализация структур головного мозга, методом выбора при этом являлась МРТ.

2.4.1. Лабораторные методы исследования

Забор крови из периферической вены для лабораторного обследования выполнялся утром натощак.

Биохимические показатели сыворотки крови, Na^+ (референсный интервал [РИ] 135–145 ммоль/л), K^+ (РИ 3,50–5,10 ммоль/л), Cl (РИ 98–107 ммоль/л), Ca^{2+} (РИ 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин),

глюкоза (РИ натощак 3,1–6,1 ммоль/л), исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).

Определение уровней копептина в плазме крови проводилось методом неавтоматизированного твердофазного ИФА с использованием набора Coreptin (Human) – EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США) по стандартной методике.

Определение уровней апелина проводилось методом неавтоматизированного твердофазного ИФА с использованием набора Apelin-12 (человеческий, мышинный, крысиный, бычий) (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США) по стандартной методике.

Определение уровней окситоцина проводилось методом неавтоматизированного твердофазного ИФА с использованием набора Raybiotech EIA-OXT (Raybiotech, США) по стандартной методике.

2.4.2 Проведение функциональных проб

Всем пациентам последовательно проведены сначала проба с депривацией жидкости, а затем – инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl. Разница во времени между двумя пробами составляла не менее 12 часов. Прием десмопрессина у пациентов с ранее установленным диагнозом ЦНД был отменен за 24 часа. Маскирование результатов первой пробы при проведении второй пробы не выполнялось.

Протокол пробы с водной депривацией

Проба начиналась в 00:00 часов, когда полностью ограничивался прием жидкости и пищи, а также проводился анализ крови на осмоляльность и Na^+ . С 08:00 часов утра каждый час пациент взвешивался, измерялся объем выделенной мочи и ее осмоляльность, проводился клинический осмотр пациента на выявление нежелательных явлений, а также каждые 3 часа и в конце пробы (на пике обезвоживания) проводился забор крови для определения осмоляльности и натрия. Измерения АД и ЧСС проводились на протяжении всего периода обезвоживания.

Критерии прекращения пробы:

- при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг;
- при повышении осмоляльности и/или натрия крови более 145 ммоль/л;

- при потере более 3% массы тела;
- при объективно тяжелом состоянии пациента (гипотония, гипертонический криз, нестерпимая жажда, сопровождаемая объективной сухостью слизистой рта).

Интерпретация результатов пробы

Положительный результат пробы, свидетельствующий о наличии ПП, определялся при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг с осмоляльностью и уровнем натрия крови в пределах референтного диапазона.

Отрицательный результат пробы, свидетельствующий о наличии НД, определялся при уровне натрия крови ≥ 145 ммоль/л при сопутствующей осмоляльности мочи < 600 мОсм/кг.

Регистрировалось время продолжительности пробы.

Протокол инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Проведение пробы начиналось не позднее 11:00 часов утра. Исходно проводился анализ крови на осмоляльность и натрий. Далее осуществлялось инфузия 300 мл 3%-м гипертонического раствора NaCl. Инфузия проводилась следующим образом – болюсное введение 300 мл 3%-м гипертонического раствора NaCl: 150 мл в течение 10–15 минут (15 минут со скоростью 600 мл/час), затем со скоростью 300 мл/час – до 3 часов.

Во время пробы каждые 30 минут проводился клинический осмотр пациента, измерение АД, ЧСС на выявление нежелательных явлений, а также анализ крови на Na^+ , осмоляльность и анализ мочи на осмоляльность.

Критерии остановки введения гипертонического раствора:

- содержание натрия в сыворотке крови > 150 ммоль/л;
- повышение осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг;
- выраженное объективно плохом самочувствии пациента (нестерпимая жажда, озноб, сильная головная боль, затуманенность сознания, тошнота).

После окончания пробы пациенту предлагалось потреблять воду в размере 30 мл/кг в течение 30 минут. Двум пациентам проводилась внутривенная инфузия 5%-го р-ра глюкозы (гипотонический раствор) со скоростью 500 мл/час в течение

1 часа в связи с продолжающимся головокружением и нарастанием головной боли после окончания пробы.

Уровень Na^+ крови дополнительно измерялся после завершения введения гипотонической жидкости с целью оценки возврата его уровня к нормальным значениям.

Интерпретация результатов пробы

Положительный результат пробы, свидетельствующий о наличии ПП, определялся при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг с уровнем натрия крови < 150 ммоль/л.

Отрицательный результат пробы, свидетельствующий о наличии НД, определялся при уровне натрия крови ≥ 150 ммоль/л при сопутствующей осмоляльности мочи < 600 мОсм/кг.

Регистрировалась продолжительность пробы.

Определение уровня нейропептидов гипоталамуса осуществлялось в базальной точке и на пике обезвоживания на пробе с депривацией жидкости, в базальной точке и при достижении максимального уровня Na^+ при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl.

Оценка нежелательных явлений

Нежелательные явления оценивались в течение обеих проб с помощью разработанных индивидуальных опросников, фиксирующих возникновение симптомов дегидратации: жажда, сухость во рту, озноб, головная боль, головокружение, туман перед глазами, слабость, потливость с указанием баллов выраженности нарушения с 0 (отсутствие) до 10 (максимально выраженное). Опросники представлены в Приложениях А и Б.

Проба с десмопрессином

Данная проба проводилась после окончания пробы с депривацией жидкости. Пациенту назначался в 0,1 мг десмопрессина под язык до полного рассасывания. Исходно через 2 и 4 часа после назначения препарата собирался анализ мочи на осмоляльность.

Строго регулировался прием жидкости во время проведения пробы. Объем выпитой жидкости не должен был превышать объема выделенной мочи на пробе с депривацией жидкости.

Интерпретация результатов

Положительный результат пробы (центральный несахарный диабет) считался при повышении осмоляльности мочи на 50% и более, что расценивалось как наличие чувствительности почек к десмопрессину.

Отрицательный результат пробы (нефрогенный несахарный диабет) – повышение осмоляльности мочи на менее чем 50%, что расценивалось как отсутствие чувствительности почек к десмопрессину.

2.4.3 Инструментальные методы

МРТ исследование головного мозга выполнялось на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens (Erlange, Германия) мощностью поля 1,5 Тесла с толщиной среза 3 мм для сагитальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений.

Внутривенное контрастирование проводилось с помощью введения 0,1 мл/кг гадопентеновой кислоты (Shering, Германия). МРТ выполнено всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

По данным МРТ исследования визуально оценивалось наличие опухоли, либо кисты кармана Ратке на момент обследования и присутствие гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза на T1 взвешенных изображениях. МРТ было выполнено всем пациентам, включенным в исследование.

2.5 Этическая экспертиза

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проект научного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 24.11.2021 (протокол № 24).

2.6 Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica v. 13 (TIBCO Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы, нижних и верхних квартилей – Me [Q1; Q3], качественных признаков в виде абсолютных и относительных частот – n (%).

Сравнение двух независимых групп по бинарным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ₂), по количественным признакам – с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест). Сравнение трех независимых групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия Краскелла – Уоллиса с дальнейшим post-hoc анализом.

Сравнение двух зависимых групп по бинарным признакам проводили с помощью критерия МакНемара, по количественным признакам – с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение трех зависимых групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия Фридмана с дальнейшим post-hoc анализом.

Согласованность проб оценивалась коэффициентом Каппа (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>). Рассчитывались операционные характеристики диагностического теста – диагностические чувствительность и специфичность (ДЧ и ДС), прогностические ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР), общая диагностическая точность (ОДТ). Границы доверительных интервалов для долей рассчитывали методом Клоппера – Пирсона. Критический уровень статистической значимости P_0 при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 интерпретировали как индикаторы статистической тенденции.

Поиск отрезных точек выполняли с помощью ROC-анализа. Отрезная точка выбиралась с помощью индекса Юдена. Для оценки диагностической способности отрезной точки рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) с 95%-м доверительным интервалом по методу Клоппера – Пирсона.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Дифференциальная диагностика синдрома полиурии- полидипсии

3.1.1. Общая характеристика группы пациентов с синдромом полиурии-полидипсии

В исследование включено 95 пациентов, проба с депривацией жидкости выполнена у 90 из 95 пациентов в связи с нарушением протокола проведения пробы. Таким образом, комплаентность на пробе с депривацией жидкости составила 95%, 95%-й ДИ (88%; 98%). Проба с гипертоническим раствором проведена у 95 пациентов, комплаентность 100%, 95%-й ДИ (96%; 100%).

Для достижения целей исследования далее анализировались 90 человек. Основные клинико-демографические и лабораторные характеристики общей группы пациентов представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Основные клинико-демографические и лабораторные характеристики общей группы пациентов

	<i>N</i>	<i>Me [Q1; Q3] / n (%)</i>
Возраст, годы	90	36 [27; 48]
Мужской пол	90	29 (32%)
ИМТ, кг/м ²	90	26 [22; 32]
Анамнез		
Гипопитуитаризм	90	36 (40%)
Вторичный гипогонадизм	90	29 (32%)
Вторичная надпочечниковая недостаточность	90	25 (28%)
Вторичный гипотиреоз	90	32 (36%)
Дефицит гормона роста	90	12 (13%)
Гиперпролактинемия	90	14 (16%)
Наличие кисты кармана Ратке	90	7 (8%)
Гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза	90	54 (60%)
Наличие опухоли на момент обследования	90	12 (13%)
Послеоперационный пациент	90	32 (36%)

Продолжение таблицы 3

	<i>N</i>	<i>Me [Q1; Q3] / n (%)</i>
Полидипсия, л	90	6,0 [5,0; 8,0]
Полиурия, л	90	6,0 [5,0; 8,0]
<i>Лабораторные данные</i>		
Na ⁺ , базальная точка, ммоль/л	90	139,4 [138,1; 140,9]
Осмоляльность плазмы, базальная точка, мОсм/кг	90	289 [285; 292]
Осмоляльность мочи, базальная точка, мОсм/кг	90	142 [139,1; 310]
K ⁺ , ммоль/л	90	4,3 [4,0; 4,6]
Ca ²⁺ , ммоль/л	90	2,4 [2,3; 2,5]
Глюкоза, ммоль/л	90	4,75 [4,41; 5,10]

Первым этапом диагностического алгоритма являлась оценка клинических жалоб, тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Особое внимание уделялось основным жалобам, отражающим состояние дегидратации, характерное для пациентов с НД. К данным жалобам отнесены жажда, сухость во рту, сухость слизистых, отсутствие потоотделения. Частота основных клинических симптомов у пациентов представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Основные клинические проявления у пациентов с НД и ПП

	<i>Первичная полидипсия</i>		<i>Несахарный диабет</i>	
	<i>N</i>	<i>n (%)</i>	<i>N</i>	<i>n (%)</i>
Сухость во рту	42	28 (67%)	48	46 (96%)
Жажда	42	42 (100%)	48	48 (100%)
Полиурия	42	42 (100%)	48	47 (98%)
Полидипсия	42	42 (100%)	48	47 (98%)

В данном исследовании жалобы на повышенную жажду и полидипсию предъявляли все пациенты с ПП и ЦНД за исключением одного пациента с адипсической формой заболевания. Однако, сухость во рту у пациентов с НД (96%) встречалась чаще, в сравнении с группой ПП (67%).

Далее нами проводился анализ крови с определением Na⁺ и других электролитных показателей крови, осмоляльности и биохимических показателей крови, а

также соответствующую им по времени осмоляльность мочи на фоне свободного питьевого режима. Это позволило:

- 1) оценить наличие и степень дегидратации организма, необходимость проведения проб с осмотической стимуляцией на фоне ограниченного питьевого режима;
- 2) определить сохранность механизмов жаждоощущения;
- 3) определить наличие противопоказаний для проведения проб с осмотической стимуляцией (гипернатриемия);
- 4) выявить метаболические нарушения (гипергликемию, гиперкальциемию, гипокалиемию), как наиболее частые причины ННД.

На данном этапе обследования гиперосмоляльность крови и гипернатриемия была выявлена у одного человека с адипсическим ЦНД, получающего постоянную терапию десмопрессинном. Гипоосмоляльность плазмы крови наблюдалась у 1 пациента с ЦНД с подтвержденной в дальнейшем передозировкой десмопрессина. Гипокалиемия следствием которой являлось развитие ННД, наблюдалась у одной пациентки. У одного пациента было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Нарушение других биохимических показателей (гиперкальциемия, гипергликемия) выявлено не было.

3.1.2. Результаты проб с осмотической стимуляцией

На втором этапе обследования были проведены 2 пробы с осмотической стимуляцией: проба с депривацией жидкости, инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl. Согласно полученным данным, при проведении пробы с депривацией жидкости диагноз НД был поставлен 42 пациентам, тогда как на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl – 48 пациентам. Согласованность результатов двух проб является существенной – Каппа = 0,823, 95%-й ДИ (0,707; 0,939) (Таблица 5).

Таблица 5 – Согласованность результатов двух проб (n = 90)

		Проба с депривацией жидкости	
		НД	ПП
Проба с гипертоническим раствором	НД	41	7
	ПП	1	41

По результатам анализа совокупности клиникоанамнестических, лабораторных и инструментальных данных, результатов пробы с депривацией жидкости у 48 (53%) диагностирован НД, у 42 (47%) пациентов – ПП. Согласованность заключительного диагноза и пробы с гипертоническим раствором является отличной. Каппа = 0,955, 95%-й ДИ (0,894; 1,000), Таблица 6.

Для постановки заключительного диагноза НД использовалась совокупность анамнестических данных пациента (наличие психических заболеваний, перенесенные операции, заболевания гипоталамо-гипофизарной области), данных МРТ (наличие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T1 взвешенных изображениях, выявленная опухоль или инфильтративное образование гипоталамо-гипофизарной области, наличие кисты кармана Ратке), результата пробы с депривацией жидкости, интерпретированного согласно клиническим рекомендациям [7]. Заключительный диагноз устанавливался независимо двумя экспертами, «ослепленными» от иных данных о пациенте. При несовпадении оценок привлекался третий независимый эксперт. Заключительный диагноз использовался как референсный тест для оценки диагностической точности инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl.

Таблица 6 – Согласованность заключительного диагноза и результатов пробы с гипертоническим раствором (n = 90)

		Заключительный диагноз	
		НД	ПП
Проба с гипертоническим раствором	НД	47	1
	ПП	1	41

Операционные характеристики инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl:

- ДЧ = 98%, 95%-й ДИ (89%; 100%);
- ДС = 98%, 95%-й ДИ (87%; 100%);
- ПЦПР = 98%, 95%-й ДИ (89%; 100%);
- ПЦОР = 98%, 95%-й ДИ (87%; 100%).

Описательная статистика и сравнение групп пациентов, сформированных по заключительному диагнозу, представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Описательная статистика и сравнение групп пациентов с НД и ПП

	<i>НД</i>		<i>ПП</i>		<i>P</i>
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Возраст, годы	48	34 [28; 45]	42	37 [27; 51]	0,331 ¹
Мужской пол	48	17 (35%)	42	12 (29%)	0,508 ²
ИМТ, кг/м ²	48	30 [24; 33]	42	25 [21; 28]	0,008 ¹
Анамнез					
Гипопитуитаризм	48	31 (65%)	42	5 (12%)	< 0,001 ²
Вторичный гипогонадизм	48	27 (56%)	42	2 (5%)	< 0,001 ²
Вторичная надпочечниковая недостаточность	48	24 (50%)	42	1 (2%)	< 0,001 ²
Вторичный гипотиреоз	48	27 (56%)	42	5 (12%)	< 0,001 ²
Дефицит гормона роста	48	12 (25%)	42	0 (0%)	< 0,001 ²
Гиперпролактинемия	48	11 (23%)	42	3 (7%)	0,046 ²
Наличие кисты кармана Ратке	48	3 (6%)	42	4 (10%)	0,701 ²
Гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза	48	19 (40%)	42	35 (83%)	< 0,001 ²
Наличие опухоли на момент обследования	48	11 (23%)	42	1 (2%)	0,005 ²
Утолщение воронки гипофиза	13	4 (31%)	16	1 (6%)	0,144 ²
Послеоперационный пациент	48	27 (56%)	42	5 (12%)	< 0,001 ²
Полидипсия, л	48	6,0 [5,0; 9,5]	42	5,5 [5,0; 7,0]	0,038 ¹
Полиурия, л	48	6,0 [5,0; 9,0]	42	5,5 [5,0; 7,0]	0,146 ¹

Продолжение таблицы 7

	<i>ИД</i>		<i>III</i>		<i>P</i>
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
<i>Лабораторные данные</i>					
Na ⁺ , базальная точка, ммоль/л	48	140,1 [138,7; 142,0]	42	139,0 [137,9; 139,7]	0,003 ¹
Осмоляльность плазмы, базальная точка, Осм/л	48	290 [287; 293]	42	288 [284; 290]	0,006 ¹
Осмоляльность мочи, базальная точка, Осм/л	24	117 [78; 179]	16	228 [128; 359]	0,027 ¹
Калий, ммоль/л	48	4,2 [3,9; 4,5]	42	4,4 [4,1; 4,6]	0,297 ¹
Кальций, ммоль/л	48	2,4 [2,3; 2,5]	42	2,4 [2,3; 2,4]	0,916 ¹
Глюкоза, ммоль/л	48	4,71 [4,41; 5,18]	42	4,84 [4,40; 5,06]	0,786 ¹
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/22 = 0,002$; ¹ – ТКФ ₂ ; ² – U-тест					

Статистически значимые различия обнаружены по характерным проявлениям патологии гипоталамо-гипофизарной области: частоте гипопитуитаризма, вторичного гипогонадизма, вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, дефициту гормона роста, наличию гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза, предшествующего оперативного вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области (Таблица 7).

Продолжительность пробы у пациентов на пробе с депривацией жидкости была выше, чем на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl – 11 [11; 16] часов против 1,5 [2; 2,5] часа, соответственно ($P < 0,001$, U-тест).

Нежелательное явление в виде озноба встречалось статистически значимо чаще на пробе с инфузией 3%-м гипертонического раствора NaCl. Для других признаков обезвоживания (головокружение, туман перед глазами, головная боль) и повышения уровня $\text{Na}^+ > 155$ ммоль/л наблюдалась статистическая тенденция к большим частотам в этой же группе. Характеристика нежелательных явлений у пациентов при выполнении тестов с осмотической стимуляцией представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение частот нежелательных явлений на пробах с осмотической стимуляцией

	Проба с депривацией жидкости		Проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
$\text{Na}^+ > 155$ ммоль/л	90	1 (1%)	90	8 (9%)	0,046 ¹
Сухость во рту	90	86 (96%)	90	83 (92%)	0,450 ¹
Сухость во рту (выраженность)	90	8 [6; 10]	90	8 [5; 10]	0,310 ²
Жажда	90	85 (94%)	90	82 (91%)	0,505 ¹
Жажда (выраженность)	90	8 [6; 10]	90	8 [5; 10]	0,030 ²
Озноб	90	11 (12%)	90	28 (31%)	0,00208¹
Озноб (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 4]	0,007 ²
Головокружение	90	7 (8%)	90	21 (23%)	0,008 ¹
Головокружение (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	0,001²
Головная боль	90	9 (10%)	90	22 (24%)	0,016 ¹

Продолжение таблицы 8

<i>1</i>	2	3	4	5	6
Головная боль (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 1]	0,00285²
Слабость	90	20 (22%)	90	26 (29%)	0,239 ¹
Слабость (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 4]	0,206 ²
Потливость	90	1 (1%)	90	1 (1%)	0,480 ¹
Потливость (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	1,000 ²
Туман перед глазами	90	2 (2%)	90	12 (13%)	0,004 ¹
Туман перед глазами (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	0,005 ²
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/17 \approx 0,00294$; ¹ – Критерий МакНемара; ² – Критерий Вилкоксона					

При сравнении частоты нежелательных явлений с представленными в работе Fenske W. и соавт. показано, что частота головокружения и головной боли у пациентов в модифицированном нами варианте протокола пробы встречалось реже: 68% и 67% против 23% и 24% соответственно [7]. Разница в возникновении симптомов обезвоживания, по всей видимости, связана с введением нами меньшего количества гипертонического раствора, что, очевидно, подтверждает лучшую переносимость пациентами модифицированного варианта пробы.

3.1.3. Обсуждение результатов проб с осмотической стимуляцией

Согласно данным нашего исследования совокупность клинико-лабораторных данных на первом этапе обследования не может играть предиктивную роль в развитии той или иной формы полиурического синдрома. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения следующего этапа диагностики, включающего в себя выполнение функциональных проб с осмотической стимуляцией с целью разделения НД и ПП.

На сегодняшний день единственным методом определения сохранности осмотически-опосредованной секреции АВП для дифференциальной диагностики ПП и НД является проведение пробы с депривацией жидкости [7].

Недостатком пробы с депривацией жидкости с точки зрения переносимости, приверженности пациентов, и, как следствие, результативности достижения лабораторных критериев диагностики НД и ПП является ее большая длительность.

Для этого предложен другой вариант тестирования осмотически-опосредованной секреции АВП – инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl.

Согласно данным проведенного исследования средняя продолжительность пробы с депривацией жидкости была в 7 раз выше в сравнении с инфузионной пробой с 3%-м гипертоническим раствором NaCl, что могло оказывать прямое влияние на переносимость. В данном случае более длительная и более трудоемкая для персонала проба с депривацией жидкости сопряжена с недостаточной комплаентностью пациентов в период обезвоживания – протокол проведения пробы был нарушен в нашем исследовании 5 пациентами из 95 в связи с несанкционированным приемом жидкости.

С другой стороны, короткая и менее трудоемкая проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl, возможно, имеет более высокую комплаентности (отсутствие выбывания пациентов в связи с нарушением протокола проведения пробы) во многом благодаря недолгому периоду обезвоживания, характерного для данной пробы. Однако различия в комплаентность в нашем исследовании носит вероятностный характер из-за недостаточного объема выборки.

Впервые инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl в качестве диагностического теста применена в исследовании Fenske W и соавт. 2018 года, причем чувствительность и специфичность пробы составила 93% (95%-й ДИ: 83–98%) и 100% (95%-й ДИ: 95–100%) соответственно [53]. По результатам нашего исследования оценки этих показателей были аналогичными. Отличие протокола, представленного Fenske W. и соавт. заключается во введении 3%-го гипертонического раствора NaCl в большем объеме, чем в нашем исследовании – от 1800 мл (болюсное введение 250 мл в начале, далее 0,15 мл/кг/мин до окончания пробы), что не приводило к улучшению осмотически-опосредованной секреции и дальнейшего действия АВП, повышению операционных характеристик пробы, однако потенциально повышало риск возникновения нежелательных явлений и ятрогенной

гипернатриемии. Недостатком работы Fenske W. и соавт. также является включение пациентов с ранее установленным, по мнению экспертов, диагнозом. Данный подход нежелателен, так как известно, что среди лиц с установленным диагнозом НД, получающих десмопрессин, без проведения функциональных тестов, имеется высокий процент гипердиагностики и, как следствие, развитие гипонатриемии. Наличие заболевания может быть достоверным только при проведении проб с осмотической стимуляцией [14].

Переносимость проводимых проб в нашей работе в целом была удовлетворительной. Озноб наблюдался чаще ($p = 0,002$) на пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl, для других клинических признаков обезвоживания (головокружение, туман перед глазами, головная боль) наблюдалась только статистическая тенденция к более высоким частотам в этой же группе, что не позволяет нам сделать вывод о худшей переносимости пробы с гипертоническим раствором. При этом следует отметить, что сбор жалоб пациентов является субъективным методом оценки нежелательных явлений.

Объективным лабораторным признаком относительного обезвоживания является повышение уровня натрия крови > 155 ммоль/л, которое в нашем исследовании также на уровне статистической тенденции ($p = 0,046$) чаще отмечалось при проведении пробы с гипертоническим раствором. Известно, что гипернатриемия в тяжелой форме (более 160 ммоль/л) может приводить к дезориентации в пространстве, затуманенности сознания, мышечным судорогам, коме и смерти, но такого уровня гипернатриемии не было достигнуто ни у одного пациента в ходе настоящего исследования. Отсюда следует, что обязательным условием проведения теста с 3%-м гипертоническим раствором NaCl является своевременное определение уровня натрия в крови, прицельный мониторинг пациента для оценки симптомов гипернатриемии и прекращение пробы при появлении характерных для нее симптомов (озноб, тошнота, затуманенность сознания). Вторым условием безопасности данной пробы следует считать ограничение объема планируемого к введению гипертонического раствора – максимальный объем введения 3%-го гипертонического раствора NaCl в рамках предлагаемого протокола пробы составляет менее 1050 мл,

что обеспечивает эффективное достижение осмотического стимула для секреции АВП, но ограничивает количество натрия, поступающего в кровоток и, таким образом, вероятность тяжелой гипернатриемии.

В результате проведенного исследования было выявлено, что инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl обладает высокой (98%, 95%-й ДИ 92–100%) общей диагностической точностью для дифференциальной диагностики НД и ПП.

При проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия нежелательное явление в виде озноба встречалось статистически значимо чаще, тогда как частота других клинических признаков обезвоживания (головокружение, туман перед глазами, головная боль) была сопоставима с таковой на пробе с депривацией жидкости, что свидетельствует об удовлетворительной переносимости пробы.

3.1.4. Результаты разработки критериев дифференциальной диагностики НД и ПП при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Согласно задаче исследования, нами был выполнен поиск отрезной точки осмоляльности мочи при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl, которая позволила бы с высокой точностью дифференцировать НД и ПП. В связи с чем, был проведен ROC-анализ площади под кривой (AUC) ROC = 0,981; 95%-й ДИ 0,960–1,000; $p < 0,001$), по результатам которого получена отрезная точка – 377 мОсм/кг (Рисунок 7). Матрица классификации представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Матрица классификации заключительного диагноза и уровней осмоляльности мочи на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Осмоляльность мочи	Заключительный диагноз	
	Несахарный диабет	Первичная полидипсия
≤ 377 мОсм/кг	43	1
> 377 мОсм/кг	5	41

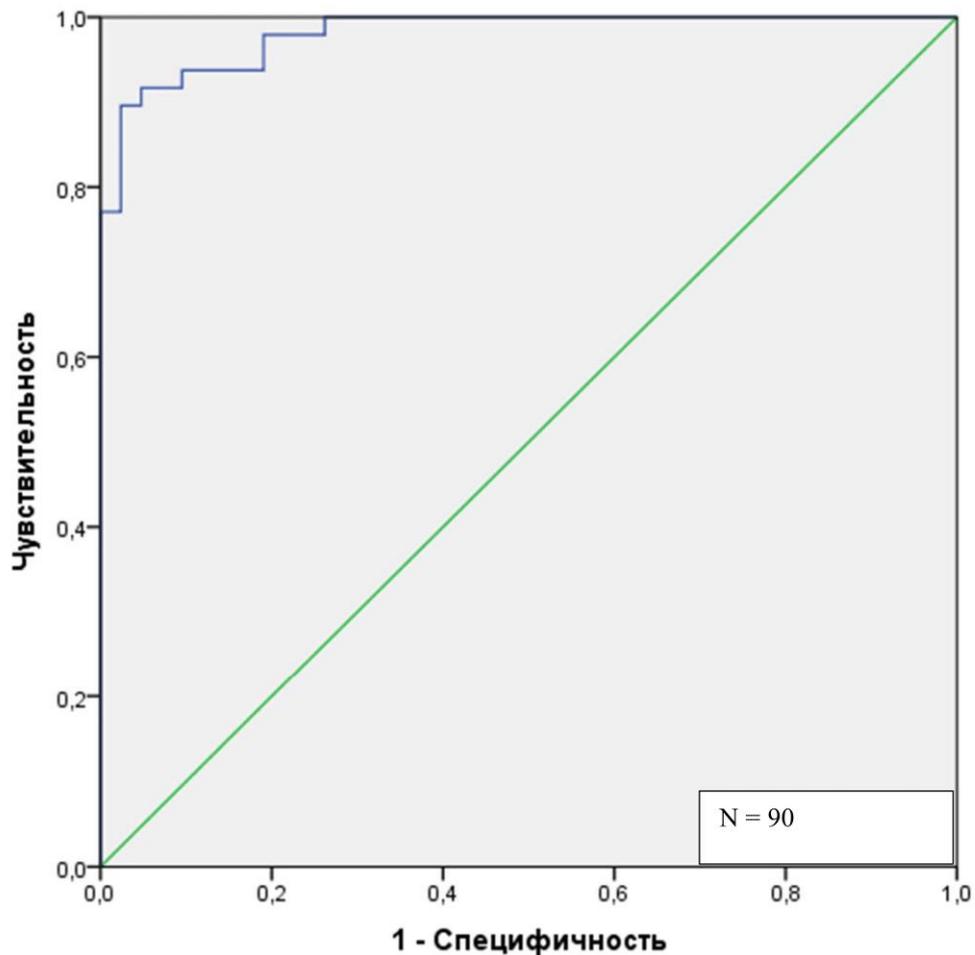


Рисунок 7 – ROC-анализ поиска отрезной точки осмоляльности мочи на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Операционные характеристики пробы при использовании отрезной точки 377 мОсм/кг:

- ДЧ = 89%, 95%-й ДИ (77%; 97%);
- ДС = 98%, 95%-й ДИ (87%; 100%);
- ПЦПР = 98%, 95%-й ДИ (88%; 100%);
- ПЦОР = 89%, 95%-й ДИ (76%; 96%).

Таким образом, пороговым значением (отрезной точкой) осмоляльности мочи для проведения дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия является значение 377 мОсм/кг.

3.1.5. Обсуждение результатов, полученной отрезной точки осмоляльности мочи при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Протокол инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl и критерии ее интерпретации, разработанные Fenske W. и соавт. в 2018 г., на данный момент являются единственными [53]. Других крупных проспективных работ по данной проблеме в литературе не представлено. Нами был проведен пилотный анализ оценки диагностической информативности пробы (данные не опубликованы) при использовании отрезной точки осмоляльности мочи, предложенной разработчиками (800 мОсм/кг), который показал значимую частоту повышения уровня Na⁺ крови более 150 ммоль/л и гипердиагностику НД за счет большого объема вводимого гипертонического раствора и высокой отрезной точки по осмоляльности мочи (> 800 мОсм/кг), соответственно. В этой связи нами проведена модификация протокола пробы с уменьшением суммарно вводимого объема гипертонического раствора максимально до 1050 мл (150 мл в течение 10–15 минут, затем со скоростью 300 мл/час – до 3 часов), с целью снижения риска гипернатриемии и повышения безопасности теста. Предложенная нами модификация позволяет проводить пробу в условиях отсроченного получения результатов анализов из лаборатории, что крайне актуально в современных реалиях. Согласно предложенным критериям диагностики проба прекращалась при достижении одного из следующих критериев: содержание натрия в сыворотке крови > 150 ммоль/л; повышение осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг.

Однако данные критерии так же могут иметь недостаток в виде возможного ограничения канальцевого аппарата почек сконцентрировать мочу за столь короткий срок для достижения дифференциально-диагностических критериев (600 мОсм/кг). В связи с этим нами были предприняты дальнейшие шаги по преобразованию уже имеющихся отрезных точек с целью установки оптимального критерия интерпретации результатов пробы при одновременном сокращении времени введения гипертонического раствора NaCl и, как следствие, улучшение переносимости пробы пациентами.

Полученные нами значения операционных характеристик для определенной отрезной точки осмотической концентрации мочи (≤ 377 мОсм/кг) при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl не отличаются от аналогичных значений при применении предыдущих пороговых значений интерпретации результатов пробы, что указывает на высокое качество дифференциальной диагностики НД и ПП при повышенной безопасности проведения пробы за счет снижения количества вводимого гипертонического раствора.

3.1.6. Проба с десмопрессинном

Дифференциальная диагностика между ЦНД и ННД проводилась с помощью теста с приемом 0,1 мг десмопрессина на пике обезвоживания в конце пробы с депривацией жидкости.

Проба была проведена 46 пациентам с НД (двое пациентов отказались от проведения пробы, однако, учитывая послеоперационный характер нарушений функции гипоталамо-гипофизарной системы, генез ЦНД не вызывал сомнений) с целью оценки прироста осмоляльности мочи и разделения форм НД. Дополнительно с целью оценки прироста осмоляльности мочи после длительного обезвоживания данная проба была проведена 35 пациентам с ПП.

Согласно полученным данным, прирост осмоляльности мочи в среднем составил 146% и 7% у пациентов с ЦНД и ПП соответственно, тогда как у пациентов с ННД наблюдалось снижение осмоляльности мочи в среднем на 13%. Таким образом, в группе ЦНД было зафиксировано статистически значимое и более выраженное повышение осмоляльности мочи по сравнению с группами пациентов с ННД и ПП. Тогда как при сравнении двух последних, у пациентов с ПП статистически значимое повышение осмоляльности мочи по сравнению с группой с ННД. Основные результаты тестирования, приведенные в Таблице 10, показали эффективность применения принятых критериев интерпретации пробы – прирост осмоляльности мочи $< 50\%$ – ННД, $\geq 50\%$ – ЦНД.

В группе с ЦНД осмоляльность мочи статистически значимо сильнее повысилась по сравнению с группами с ННД (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ пациентов с ЦНД и ПП по изменению осмоляльности мочи на пробе с десмопрессинном

Признак	ННД (группа 1)		ЦНД (группа 2)		ПП (группа 3)		p, критерий Краскелла – Уоллиса	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
Дельта осмоляльности мочи, %	7	-13 [-31; -5]	39	146 [46; 242]	35	7 [-0,2; 14]	< 0,001	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,017 p ₂₋₃ < 0,001
<i>Примечание</i> – * – Дельта = Максимальная осмоляльность мочи после приема десмопрессина' – 'Максимальная осмоляльность мочи на пробе с депривацией жидкости') / 'Максимальная осмоляльность мочи на пробе с депривацией жидкости × 100%								

Согласно результатам пробы, с десмопрессинном ННД выявлен у 7 пациентов.

Результатом проведения функциональных проб послужило разделение пациентов на 3 группы: к первой относились пациенты с ЦНД, ко второй и третьей – пациенты с ННД и ПП, соответственно.

3.1.7. Результаты данных инструментального исследования (МРТ)

Результаты МРТ головного мозга представлены у всех пациентов, включенных в исследование. Гиперинтенсивный сигнал нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях присутствовал у 19/48 (40%) больных НД и у 35/42 (83%) у пациентов с ПП (Таблица 11).

Проанализировав связь длительности заболевания с отсутствием «свечения» нейрогипофиза получены данные о более длительном течении заболевания у пациентов в группе с отсутствием гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза ($p < 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Связь гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T1 взвешенных изображениях МРТ с длительностью заболевания

	Отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза		Наличие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза		P, критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Длительность заболевания	36	0 [0; 5]	54	0 [0; 0]	0,027

Были определены операционные характеристики наличия или отсутствия гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза (Таблица 12).

Таблица 12 – Матрица классификации пациентов с ПП (n = 42) и НД (n = 48) в зависимости от наличия гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза

	ПП	НД
Наличие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза	35	19
Отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза	7	29

ДЧ = 83%-м (95%-й ДИ: 72–92%).

ДС = 60% (95%-й ДИ: 50–68%).

ПЦПР = 65% (95%-й ДИ: 56–71%).

ПЦОР = 81% (95%-й ДИ: 67–90%).

3.1.8. Обсуждение данных инструментального исследования (МРТ)

По результатам сравнительного анализа данных МРТ, которая позволяет достаточно точно охарактеризовать функциональное состояние нейрогипофиза, выявлены статистически значимые различия в наличии гиперинтенсивного сигнала задней доли гипофиза. Согласно полученным данным, гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза, который считается физиологическим индикатором содержания богатых фосфолипидами везикул с АВП [137, 138], наблюдался у 83% больных с ПП, тогда как его отсутствие было обнаружено у 40% у пациентов с НД ($p < 0,001$) (Таблица 8).

Полученные данные демонстрируют, что наличие или отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза дают возможность дифференцировать НД от ПП с чувствительностью 83% и специфичностью 60%.

Наличие «свечения» задней доли гипофиза можно объяснить ранней стадией развития НД, данное предположение подтверждается результатами нашего исследования, в котором продемонстрирована связь между продолжительностью заболевания и наличием гиперинтенсивного сигнала. Длительность заболевания в группе с отсутствием «свечения» была больше, чем в группе с наличием характерного гиперинтенсивного сигнала ($p < 0,02$) (Таблица 12).

Однако несмотря на невысокую диагностическую ценность признака данные МРТ важны для комплексной оценки пациента с полиурическим синдромом, а также для определения вероятной этиологии ЦНД.

3.1.9. Описание клинического случая, демонстрирующего алгоритм дифференциальной диагностики НД и ПП

Пациент М., 56 лет поступил в отделение нейроэндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на общую слабость, жажду и полиурию до 7 л в сутки. В отделении подтверждена гипотоническая полиурия с плотностью мочи во всех порциях анализа по Зимницкому < 1005 г/л и отсутствия данных за наличие сахарного диабета, согласно данным уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина.

В базальных условиях на фоне свободного питьевого режима в биохимическом анализе крови – концентрации основных электролитных параметров в пределах референсных значений при сниженных показателях плотности и осмоляльности мочи (Таблицы 13 и 14). Суточный диурез составил 6,5 л.

Таблица 13 – Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови пациента

<i>Параметр</i>	<i>Показатель</i>	<i>Единицы измерения</i>	<i>Референтный интервал</i>
Натрий	138,9	ммоль/л	136–145
Калий	4,4	ммоль/л	3,5–5,1
Глюкоза	5,3	ммоль/л	3,1–6,1
Кальций общий	2,3	ммоль/л	2,15–2,55
Гликированный гемоглобин	5	%	–

Таблица 14 – Результаты общего анализа утренней порции мочи

<i>Параметр</i>	<i>Показатель</i>	<i>Единицы измерения</i>	<i>Референтный интервал</i>
Относительная плотность мочи	1,005	г/мл	1,018–1,030
Осмоляльность мочи	288	мОсм/кг	600–1200
Билирубин	отриц.	мкмоль/л	0–8,5
Уробилиноген	отриц.	мкмоль/л	0–34

Продолжение таблицы 14

Параметр	Показатель	Единицы измерения	Референтный интервал
pH	5	-	5–6
Эритроциты	отриц.	в мкл	0–10
Кетоны	отриц.	ммоль/л	0–0,5
Нитриты	не обнаружены	-	Не обнаружены
Лейкоциты	отриц.	в 1 мкл	0–25

Для подтверждения наличия НД больному проведены две пробы: проба с депривацией жидкости и инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl. В ходе обеих проб было достигнуто «плато» нарастания осмоляльности мочи до 228 и 337 мОсм/кг соответственно.

В то время как лабораторные параметры осмоляльности и Na⁺ крови соответствовали состоянию обезвоживания организма с развитием гиперосмоляльности и гипернатриемии.

Учитывая выявленные изменения лабораторных параметров, диагноз НД был подтверждён (Таблицы 15, 16).

Таблица 15 – Результаты пробы с депривацией жидкости

Время	Вес (кг)	Объем мочи (мл)	АД (Ps) (мм рт.ст./ уд. в мин)	Самочувствие	Na ⁺ сыворотки крови (ммоль/л)	P _{osm} (мОсм/кг)	U _{osm} (мОсм/кг)
08:30	89,9	-	100/70 (68)	Удовлетворительное	140,1	293	130
09:30	89,8	220	110/80 (80)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	148
10:30	89,75	300	110/70 (70)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	160
11:30	89,2	370	110/70 (70)	Незначительная жажда и сухость во рту	144,3	295	163
12:30	88,65	340	100/75 (75)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	176
13:30	88,6	150	100/75 (75)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	200
14:30	88,25	310	100/70 (70)	Сухость во рту, слабость	148,2	300	228
<i>Примечание – P_{osm} – осмоляльность крови; U_{osm} – осмоляльность мочи</i>							

Таблица 16 – Результаты инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим

Время	АД/Рс	Самочувствие	Na ⁺ сыворотки крови (ммоль/л)	P _{osm} (мОсм/кг)	U _{osm} (мОсм/кг)
09:30	120/85 (64)	Удовлетворительное	139,1	292	212
10:00	120/80 (65)	Удовлетворительное	140,2	296	213
10:30	115/80 (60)	Удовлетворительное	142,2	297	247
11:00	115/80 (65)	Удовлетворительное	145,4	300	337
11:30	125/80 (63)	Удовлетворительное	149,6	307	-
<i>Примечание</i> – P _{osm} – осмоляльность крови; U _{osm} – осмоляльность мочи					

С целью подтверждения центрального генеза НД, пациенту выполнен тест с десмопрессинном. После приема 0,1 мг десмопрессина было достигнуто значимое увеличение осмоляльности мочи на 47% и 64,1%, на 2 и 4 часах теста, соответственно, что свидетельствует о наличии центральной формы заболевания (Таблица 17).

Таблица 17 – Протокол теста с 0,1 мг десмопрессина

Время	АД (Ps), мм рт. ст. (уд. в мин)	Самочувствие	U _{osm} (мОсм/кг)
17:00	120/80 (63)	удовлетворительное	431
19:00	115/80 (60)	удовлетворительное	634

С целью визуализации хиазмально-селлярной области пациенту выполнена МРТ, которая не выявила типичного сигнала от задней доли гипофиза, а также каких-либо изменений гипоталамо-гипофизарной области.

3.1.10. Обсуждение клинического случая

Пациенту М., проведена комплексная оценка сохранности осмотически-опосредованной секреции АВП, включающая все три этапа дифференциальной диагностики НД и ПП. Сбор клинико-anamnestических данных и определение электролитного состава крови в базальных условиях с целью исключения сахарного диабета и вторичных причин ННД, проведение проб с осмотической стимуляцией с целью разделения пациентов с НД и ПП и проведение визуализирующего метода

исследования (МРТ) с целью определения поражения структур головного мозга, с прицельной оценкой состояния гипоталамо-гипофизарной области.

Согласно данным клинико-лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз ЦНД.

3.2 Особенности секреции нейропептидов гипоталамуса у пациентов с синдромом полиурии-полидипсии и здоровых добровольцев

На втором этапе исследования нами был проведен анализ 82 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии и 8 здоровых добровольцев.

Из 82 пациентов 39 отнесены к группе НД, из них 32 пациента с ЦНД, 7 – с ННД, 29 пациентов составили группу ПП, 8 пациентов представляли собой группу из здоровых добровольцев.

Проведен сравнительный анализ динамики нейропептидов на пробе с депривацией жидкости в базальной точке, через 8 часов обезвоживания и на пике обезвоживания. В группе пациентов с НД уровень окситоцина на пике обезвоживания был статистически значимо выше по сравнению с базальной точкой.

В группе пациентов с ЦНД уровень окситоцина на пике обезвоживания был на уровне статистической тенденции выше по сравнению с базальной точкой. В группе пациентов с ННД уровень окситоцина через 8 часов был статистически значимо выше по сравнению с базальной точкой (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный анализ динамики нейропептидов на пробе с депривацией жидкости

Признак	Базальная точка (группа 1)		8 часов (группа 2)	На пике обезвоживания (группа 3)			p, критерий Фридмана	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Несахарный диабет								
Копептин	39	0,571 [0,455; 0,646]	39	0,593 [0,446; 0,675]	39	0,550 [0,447; 0,735]	0,232	-
Окситоцин	39	9,577 [6,119; 31,500]	39	15,679 [7,286; 31,000]	39	18,300 [9,157; 39,350]	0,008	p ₁₋₂ = 0,643 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,840
Апелин	39	1,26 [0,93; 1,66]	39	1,22 [0,88; 1,66]	39	1,33 [1,07; 1,64]	0,426	-

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Центральный несахарный диабет								
Копептин	32	0,566 [0,435; 0,656]	32	0,581 [0,435; 0,671]	32	0,559 [0,443; 0,728]	0,458	-
Окситоцин	32	9,439 [6,129; 29,521]	32	11,064 [6,510; 29,077]	32	18,357 [8,335; 38,075]	0,023	-
Апелин	32	1,34 [0,97; 1,66]	32	1,25 [0,88; 1,68]	32	1,36 [0,98; 1,63]	0,856	-
Нефрогенный несахарный диабет								
Копептин	7	0,577 [0,490; 0,628]	7	0,593 [0,545; 0,661]	7	0,460 [0,447; 0,692]	0,368	-
Окситоцин	7	9,722 [6,168; 37,100]	7	24,486 [19,211; 73,800]	7	12,944 [11,849; 68,450]	0,012	p ₁₋₂ = 0,047* p ₁₋₃ = 0,094 p ₂₋₃ = 1,000
Апелин	7	0,98 [0,86; 1,50]	7	1,08 [0,94; 1,48]	7	1,26 [1,16; 1,60]	0,163	-
Первичная полидипсия								
Копептин	29	0,534 [0,423; 0,695]	29	0,583 [0,483; 0,847]	29	0,575 [0,386; 0,772]	0,343	-
Окситоцин	29	14,150 [6,883; 25,227]	29	16,322 [9,003; 29,000]	29	9,872 [5,885; 17,743]	0,179	-
Апелин	29	1,40 [0,92; 1,85]	29	1,38 [0,92; 1,66]	29	1,35 [0,93; 1,78]	0,295	-
Здоровые добровольцы								
Копептин	8	0,638 [0,501; 0,810]	8	0,547 [0,427; 0,591]	8	0,628 [0,397; 0,701]	0,882	-
Окситоцин	8	9,221 [7,339; 11,073]	8	9,528 [7,304; 11,550]	8	13,339 [9,039; 15,576]	0,197	-
Апелин	8	1,14 [0,56; 1,44]	8	1,26 [0,84; 1,62]	8	1,56 [0,81; 2,23]	0,417	-
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. * – пик обезвоживания – показатель в точке, в которой осмоляльность мочи была максимальной								

При проведении сравнительного анализа уровней нейропептидов на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl в базальной точке и на пике обезвоживания статистически значимых различий обнаружено не было (Таблица 19).

При проведении сравнительного анализа динамики уровней нейропептидов пациентов с НД, ПП и здоровых добровольцев, на пробе с депривацией жидкости в группе пациентов с ПП статистически значимо снизился уровень окситоцина на пике обезвоживания по сравнению с группами НД и здоровыми добровольцами, в то время как увеличение уровня окситоцина в группе НД и у здоровых добровольцев было сопоставимо.

Таблица 19 – Сравнительный анализ динамики нейропептидов на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Признак	Базальная точка		На пике обезвоживания*		Р-критерий Вилкоксона
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Несахарный диабет					
Копептин	39	0,646 [0,485; 0,800]	39	0,600 [0,500; 0,700]	0,638
Окситоцин	39	11,009 [6,201; 22,373]	39	16,800 [9,993; 35,950]	0,322
Апелин	39	1,10 [0,80; 1,50]	39	1,20 [0,80; 1,40]	0,911
Центральный несахарный диабет					
Копептин	32	0,600 [0,492; 0,800]	32	0,600 [0,487; 0,677]	0,421
Окситоцин	32	11,155 [5,986; 18,689]	32	15,705 [10,165; 24,631]	0,184
Апелин	32	1,10 [0,80; 1,50]	32	1,15 [0,80; 1,40]	0,919
Нефрогенный несахарный диабет					
Копептин	7	0,700 [0,528; 0,950]	7	0,646 [0,552; 0,850]	0,578
Окситоцин	7	11,000 [6,649; 74,600]	7	17,918 [7,728; 67,900]	0,688
Апелин	7	1,00 [0,95; 1,60]	7	1,20 [1,00; 1,45]	0,916
Первичная полидипсия					
Копептин	29	0,509 [0,423; 0,700]	29	0,635 [0,459; 0,735]	0,245
Окситоцин	29	11,009 [7,310; 23,600]	29	13,898 [8,011; 19,877]	1,000
Апелин	29	1,20 [0,99; 1,50]	29	1,30 [0,93; 1,50]	0,851
Здоровые добровольцы					
Копептин	8	0,587 [0,462; 0,703]	8	0,664 [0,601; 0,788]	0,641
Окситоцин	8	9,892 [8,356; 12,418]	8	12,689 [9,165; 14,445]	1,000
Апелин	8	0,94 [0,67; 1,63]	8	1,80 [0,78; 2,00]	0,176

Сравнительный анализ групп пациентов с НД, ПП и здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов представлен в Таблице 20. При проведении сравнительного анализа динамики уровней нейропептидов пациентов с ЦНД, ПП и здоровых добровольцев на пробе с депривацией жидкости в группе ПП статистически значимо снизился уровень окситоцина на пике обезвоживания по сравнению с группами ЦНД и здоровыми добровольцами, в то время как увеличение уровня окситоцина в группе ЦНД и у здоровых добровольцев было сопоставимо.

Таблица 20 – Сравнительный анализ групп пациентов с НД, ПП и здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов

Признак	Несахарный диабет (группа 1)		Первичная полидипсия (группа 2)		Здоровые добровольцы (группа 3)		p – критерий Краскелла – Уоллиса	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
Проба с депривацией жидкости								
Дельта* копейтина	39	0,004 [-0,086; 0,155]	29	0,036 [-0,213; 0,223]	8	0,003 [-0,354; 0,170]	0,797	-
Дельта окситоцина	39	4,861 [-0,057; 20,568]	29	-3,789 [-7,904; 1,895]	8	3,703 [1,587; 5,778]	0,001	p₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,045
Дельта апеллина	39	0,10 [-0,26; -0,42]	29	-0,11 [-0,38; 0,32]	8	0,05 [-0,04; -0,90]	0,331	-
Проба с гипертоническим раствором								
Дельта копейтина	39	0,000 [-0,102; 0,100]	29	0,100 [-0,100; 0,324]	8	0,092 [-0,098; 0,237]	0,361	-
Дельта окситоцина	39	1,800 [-3,929; 11,767]	29	0,630 [-4,584; 8,636]	8	2,378 [-5,936; 5,517]	0,749	-
Дельта апеллина	39	0,00 [-0,10; 0,15]	29	0,00 [-0,27; 0,30]	8	-0,11 [-0,08; 0,69]	0,379	-
Примечание – * – дельта = базальная точка – точка на пике обезвоживания. Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия								

Сравнительный анализ групп пациентов с ЦНД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительный анализ групп пациентов с ЦНД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов

Признак	Центральный несахарный диабет (группа 1)		Первичная полидипсия (группа 2)		Здоровые добровольцы (группа 3)		p – критерий Краскелла – Уоллиса	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
Проба с депривацией жидкости								
Дельта* копейтина	32	0,011 [-0,064; 0,144]	29	0,036 [-0,213; 0,223]	8	0,003 [-0,354; 0,170]	0,816	-
Дельта окситоцина	32	4,798 [-1,549; 17,100]	29	-3,789 [-7,904; 1,895]	8	3,703 [1,587; 5,778]	0,005	p₁₋₂ = 0,010 p ₁₋₃ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,045
Дельта апеллина	32	0,08 [-0,30; 0,31]	29	-0,11 [-0,38; 0,32]	8	0,05 [-0,04; 0,90]	0,382	-
Проба с гипертоническим раствором								
Дельта копейтина	32	0,000 [-0,128; 0,100]	29	0,100 [-0,100; 0,324]	8	0,092 [-0,098; 0,237]	0,256	-

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Дельта окситоцина	32	1,832 [-3,097; 12,293]	29	0,630 [-4,584; 8,636]	8	2,378 [-5,936; 5,517]	0,565	-
Дельта апелина	32	0,00 [-0,10; 0,20]	29	0,00 [-0,27; 0,30]	8	0,11 [-0,08; 0,69]	0,370	-

Примечание – * – дельта = базальная точка – точка на пике обезвоживания. Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

При проведении сравнительного анализа динамики уровней нейропептидов пациентов с ННД, ПП и здоровых добровольцев на пробе с депривацией жидкости в группе ПП статистически значимо снизился уровень окситоцина на пике обезвоживания по сравнению с группами ННД и здоровыми добровольцами, в то время как увеличение уровня окситоцина в группе ННД и у здоровых добровольцев было сопоставимо.

Сравнительный анализ групп пациентов с ННД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов представлен в Таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительный анализ групп пациентов с ННД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов

Признак	Нефрогенный несахарный диабет (группа 1)		Первичная полидипсия (группа 2)		Здоровые добровольцы (группа 3)		p – критерий Краскелла – Уоллиса	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
Проба с депривацией жидкости								
Дельта* копептина	7	-0,045 [-0,094; 0,216]	29	0,036 [-0,213; 0,223]	8	0,003 [-0,354; 0,170]	0,733	-
Дельта окситоцина	7	6,500 [4,042; 31,350]	29	-3,789 [-7,904; 1,895]	8	3,703 [1,587; 5,778]	0,002	p₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ = 0,567 p ₂₋₃ = 0,045
Дельта апелина	7	0,42 [-0,03; 0,48]	29	-0,11 [-0,38; 0,32]	8	0,05 [0,04; 0,90]	0,208	-
Проба с гипертоническим раствором								
Дельта копептина	7	0,100 [-0,055; 0,174]	29	0,100 [-0,100; 0,324]	8	0,092 [-0,098; 0,237]	1,000	-
Дельта окситоцина	7	-0,705 [-12,800; 4,881]	29	0,630 [-4,584; 8,636]	8	2,378 [-5,936; 5,517]	0,806	-
Дельта апелина	7	0,00 [-0,20; 0,10]	29	0,00 [-0,27; 0,30]	8	0,11 [-0,08; 0,69]	0,457	-

Примечание – * – дельта = базальная точка – точка на пике обезвоживания. Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

3.3 Взаимосвязи показателей уровня натрия и нейропептидов гипоталамуса на функциональных пробах с осмотической стимуляцией

В группах пациентов с НД и ПП был проведен корреляционный анализ. Результаты представлены исходя из значения показателя статистической значимости с учетом поправки на множественные сравнения, рассчитанной при проверке 6 гипотез ($P_{0\max} = 0,005$). Из изучаемых нейропептидов гипоталамуса у пациентов с НД значения уровня Na^+ сохраняют связь лишь с окситоцином. В данной исследуемой подгруппе отмечается умеренная отрицательная корреляция с уровнями Na^+ и окситоцина на пике обезвоживания во время пробы с депривацией жидкости ($p = 0,007$, $r = -0,43$ метод Спирмена) (Рисунок 8).

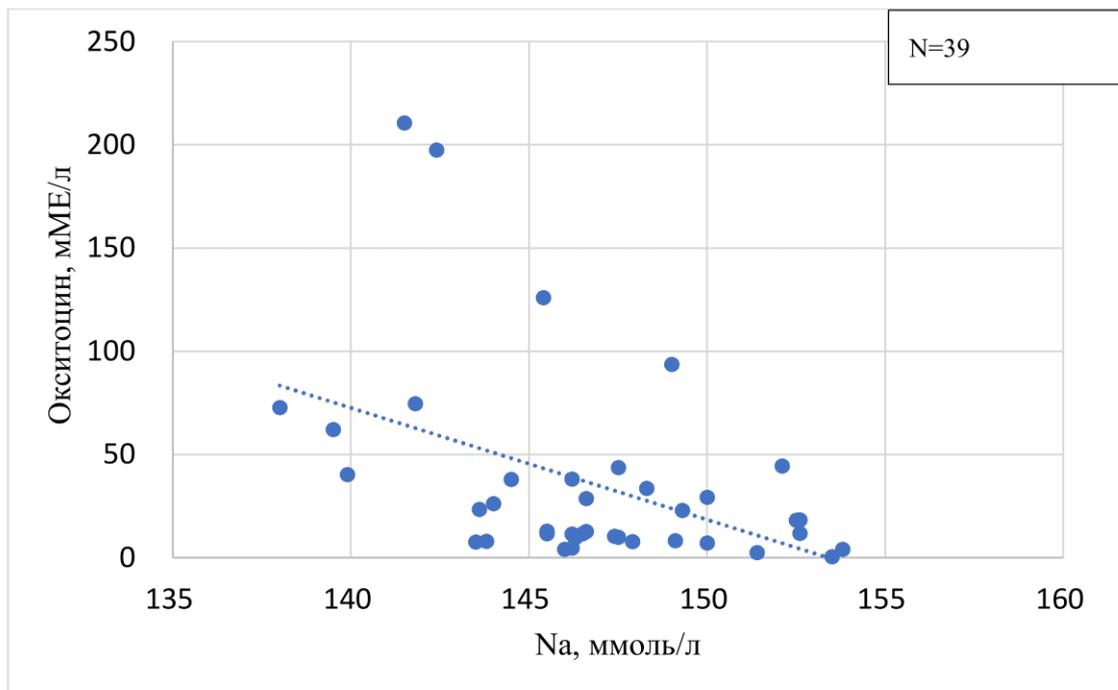


Рисунок 8 – Отрицательная корреляция между уровнями Na^+ и окситоцина на пике обезвоживания во время пробы с депривацией жидкости у пациентов с НД ($p = 0,007$, $r = -0,43$ метод Спирмена)

Тогда как в подгруппе пациентов с ПП выявлены статистически значимые корреляции с Na^+ с копептином и ателином. Показатели Na^+ имеют умеренную отрицательную корреляцию с ателином через 8 часов ($p = 0,006$, $r = -0,50$ метод Спирмена) (Рисунок 9). на пике обезвоживания ($p = 0,005$, $r = -0,51$ метод Спирмена) (Рисунок 10). на пробе с депривацией жидкости. Показатели Na^+ закономерно имеют прямую связь с уровнем копептина и отражают положительную сильную

корреляцию на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором ($p < 0,001$, $r = 1,00$ метод Спирмена) (Рисунок 11).

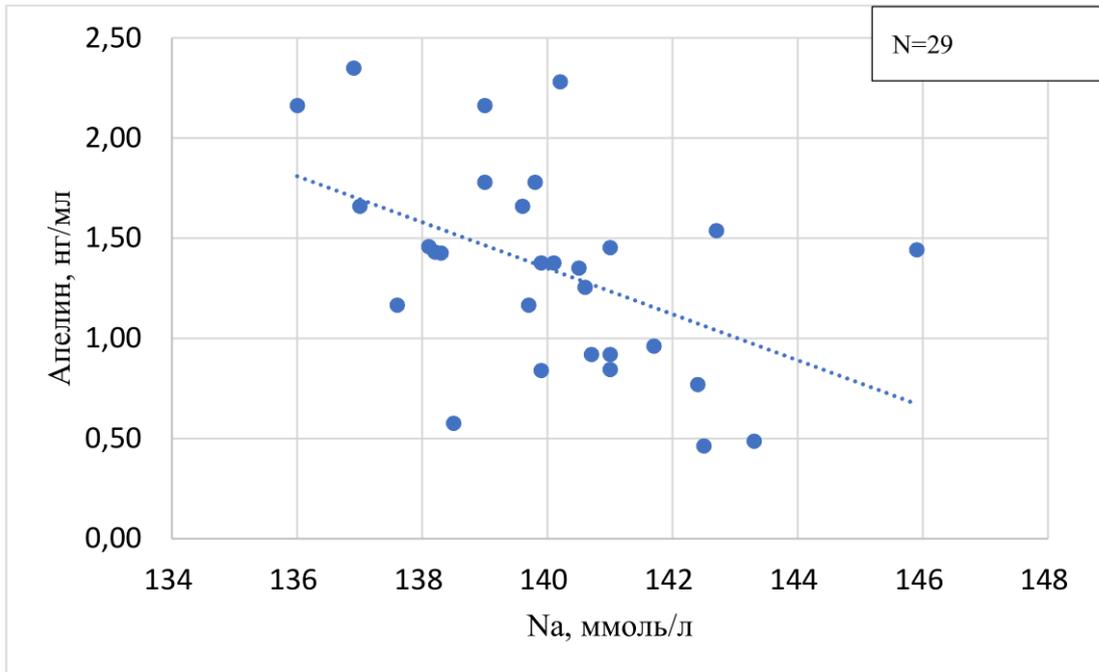


Рисунок 9 – Отрицательная корреляция Na^+ и апелина через 8 часов обезвоживания на пробе с депривацией жидкости у пациентов с ПП ($p = 0,006$, $r = -0,50$; метод Спирмена)

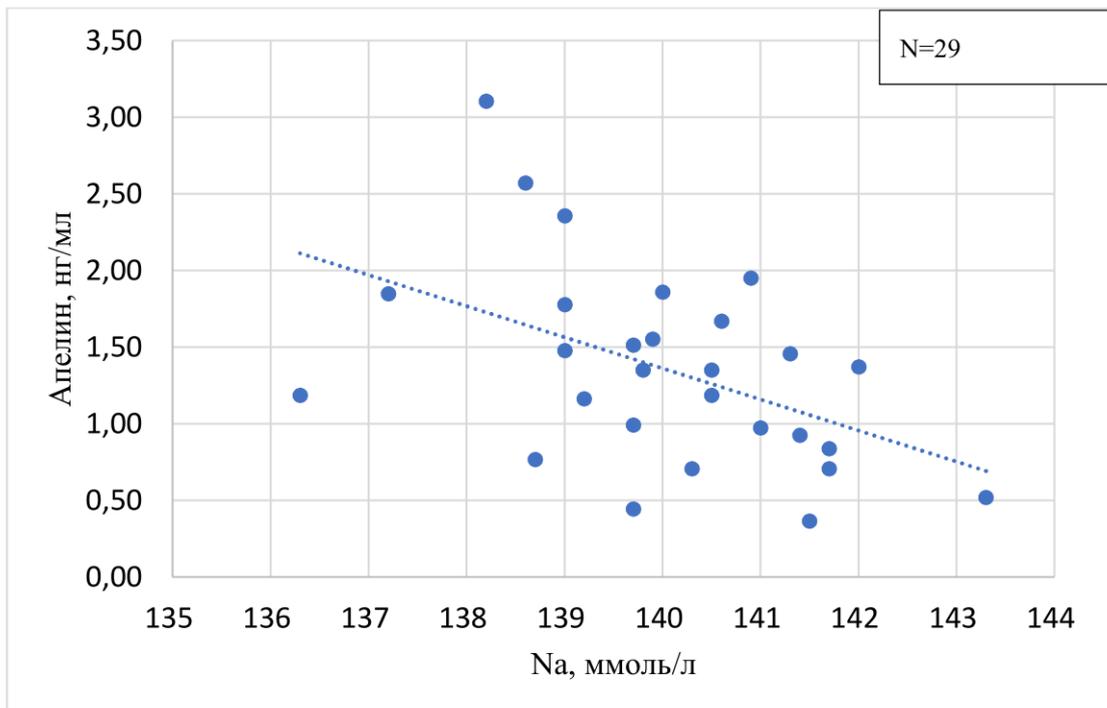


Рисунок 10 – Отрицательная корреляция Na^+ и апелина на пике обезвоживания на пробе с депривацией жидкости у пациентов с ПП ($p = 0,005$, $r = -0,51$; метод Спирмена)

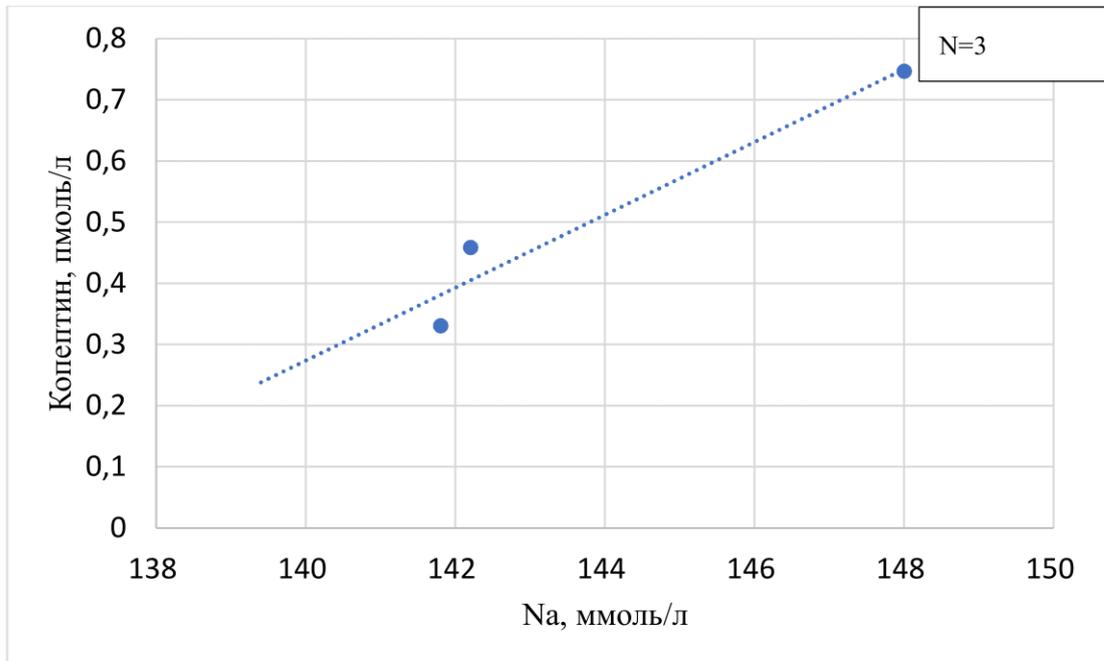


Рисунок 11– Положительная корреляция Na^+ и копептина на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором ($p < 0,001$, $r = 1,00$; метод Спирмена).

3.4 Определение диагностической ценности нейропептидов гипоталамуса в дифференциальной диагностике НД и ПП

При сравнительном анализе пациентов с НД и ПП обнаружена статистическая тенденция к различиям по уровню окситоцина на пике обезвоживания на пробе с депривацией жидкости и по уровню апеллина через 1 час на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительный анализ групп пациентов с НД и ПП по уровню нейропептидов

Признак	НД		ПП		Р-критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Проба с депривацией жидкости					
<i>Базальная точка</i>					
Копептин	39	0,571 [0,455; 0,646]	29	0,534 [0,423; 0,695]	0,766
Окситоцин	39	9,577 [6,119; 31,500]	29	14,150 [6,883; 25,227]	0,823
Апелин	39	1,26 [0,93; 1,66]	29	1,40 [0,92; 1,85]	0,780
<i>8 часов</i>					
Копептин	39	0,593 [0,446; 0,675]	29	0,583 [0,483; 0,847]	0,435
Окситоцин	39	15,679 [7,286; 31,000]	29	16,322 [9,003; 29,000]	0,951

Продолжение таблицы 23

Признак	НД		ПП		Р-критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Апелин	39	1,22 [0,88; 1,66]	29	1,38 [0,92; 1,66]	0,611
<i>На тике обезвоживания</i>					
Копептин	39	0,550 [0,447; 0,735]	29	0,575 [0,386; 0,772]	0,931
Окситоцин	39	18,300 [9,157; 39,350]	29	9,872 [5,885; 17,743]	0,043*
Апелин	39	1,33 [1,06; 1,64]	29	1,35 [0,93; 1,78]	0,911
<i>Проба с гипертоническим раствором</i>					
<i>Базальная точка</i>					
Копептин	39	0,646 [0,485; 0,800]	29	0,509 [0,423; 0,700]	0,201
Окситоцин	39	11,009 [6,201; 22,373]	29	11,009 [7,310; 23,600]	0,814
Апелин	38	1,10 [0,80; 1,50]	29	1,20 [0,99; 1,50]	0,567
<i>30 минут</i>					
Копептин	3	0,402; 0,417; 0,735	0	–	–
Окситоцин	3	19,38; 14,61; 18,414	0	–	–
Апелин	3	0,5; 0,9; 1,7	0	–	–
<i>1 час</i>					
Копептин	8	0,700 [0,600; 0,750]	5	0,961; 0,635; 1,105; 0,459; 0,244	0,825
Окситоцин	8	33,750 [12,175; 58,325]	5	19,207; 8,011; 53,041; 5,573; 18,549	0,354
Апелин	8	0,90 [0,78; 1,18]	5	2,5; 5,0; 1,2; 1,9; 0,933	0,033*
<i>1 час 30 минут</i>					
Копептин	9	0,600 [0,520; 0,605]	7	0,600 [0,531; 0,741]	0,669
Окситоцин	9	11,500 [6,169; 19,600]	7	14,282 [9,777; 20,288]	0,758
Апелин	9	1,40 [0,80; 1,40]	7	1,33 [0,68; 1,50]	1,000
<i>2 часа</i>					
Копептин	9	0,600 [0,500; 0,670]	3	0,3; 0,747; 0,459	0,354
Окситоцин	9	19,800 [13,010; 36,100]	3	26,4; 28,676; 8,202	0,600
Апелин	9	1,10 [0,80; 1,10]	3	1,1; 1,5; 1,6	0,157
<i>2 часа 30 минут</i>					
Копептин	6	0,538 [0,423; 0,568]	9	0,656 [0,450; 0,723]	0,316
Окситоцин	6	16,365 [11,057; 20,273]	9	10,599 [5,687; 15,087]	0,328

Продолжение таблицы 23

Признак	НД		ПП		Р-критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Апелин	6	1,30 [1,20; 1,48]	9	1,10 [0,90; 1,50]	0,595
<i>3 часа</i>					
Копептин	4	0,5; 0,646; 1,458; 0,448	5	0,8; 0,6; 0,448; 0,735; 0,56	1,000
Окситоцин	4	6,3; 9,156; 17,918; 12,603	5	14,7; 54,6; 7,886; 8,421; 13,898	0,730
Апелин	4	3,2; 1,2; 1,3; 1,7	5	1,2; 0,7; 1,3; 1,0; 1,5	0,174
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. * – обозначены тенденции к статистически значимым различиям					

3.5 Обсуждение результатов изучения особенности секреции нейропептидов гипоталамуса в условиях дегидратации и их роли в дифференциальной диагностике НД и ПП

Гормональные влияния могут играть ведущую патогенетическую роль при различных состояниях, сопровождающихся гипернатриемией. В результате исследования выделены нейропептиды, играющие наиболее важную роль в регуляции водно-электролитного баланса при проведении проб с осмотической стимуляцией.

На пробе с депривацией жидкости у пациентов с НД наблюдалось повышение уровня окситоцина на пике обезвоживания в сравнении с базальными значениями ($p = 0,004$) (Таблица 18), тогда как при сравнении динамики уровней нейропептидов в различных группах получены данные о снижении уровня окситоцина у пациентов с ПП по сравнению с пациентами с НД и здоровыми добровольцами ($p = 0,002$), в то время как увеличение уровня окситоцина в группе НД и у здоровых добровольцев было сопоставимо (Таблица 20). При сравнительном анализе пациентов с ПП с группами ЦНД ($p = 0,010$) (Таблица 21) и ННД ($p = 0,006$) (Таблица 22), получено статистически значимое снижение уровня окситоцина в первой, в то время как увеличение уровня окситоцина в группе ЦНД, ННД и у здоровых добровольцев было сопоставимо. Таким образом, можно проследить связь между повышением уровня Na^+ и окситоцина в крови при длительном обезвоживании и сделать вывод о том, что окситоцин играет важную роль в препятствии развития гипернатриемии.

Корреляционный анализ одномоментных концентраций окситоцина и Na^+ по Спирмену так же показал наличие ассоциации между параметрами. Это характеризовалось наличием отрицательной корреляционной связи между уровнями натрия и окситоцина на пике обезвоживания во время пробы с депривацией жидкости ($p = 0,007$, $r = 0,43$; метод Спирмена) (Рисунок 8).

Полученные нами данные согласуются с результатами международных исследований, направленных на изучение физиологических функций нейропептида [139; 1404 141]. Согласно данным Bernal A. и соавт. введение гипертонического раствора NaCl совместно с введением окситоцина у крыс привело к снижению потребления жидкости с одновременным увеличением экскреции натрия и отрицательному диурезу [141].

Таким образом, окситоцин может вызывать снижение содержания натрия в организме, что притупляет потребность в приеме жидкости, которое обычно вызывается гипертоническим раствором NaCl [142; 143], что, в свою очередь, может косвенно препятствовать коррекции возникшего водного дисбаланса.

Натрийуретический эффект окситоцина у человека является предметом дискуссий [144], так как большинство исследований сконцентрированы на антидиуретическом эффекте гормона [145]. Фактически, наличие антидиуретического эффекта окситоцина у человека основано на клинических наблюдениях у рожениц, получавших системное введение высоких доз гормона, приводящее к водной интоксикации [146; 1474 148].

Несмотря на то, что натрийуретический эффект окситоцина у людей подвергается сомнению, антидиуретическое свойство нейропептида не вызывает вопросов. Данное суждение можно подтвердить итогами нашего исследования, где на пике обезвоживания, когда наблюдается максимально высокая концентрация натрия, мы наблюдаем статистически значимое повышение уровня окситоцина в крови ($p = 0,004$) в сравнении с базальными показателями.

На сегодняшний день исследование динамики секреции окситоцина на пробах с осмотической стимуляцией отсутствуют. Большинство работ, посвященных

изучению синтеза окситоцина у пациентов с установленным диагнозом гипопитуитаризм [149; 150; 151; 152] сосредоточены на изучении уровней гормона в образцах слюны и, как правило, при свободном питьевом режиме [153].

Интересен тот факт, что никаких значимых изменений в уровне как окситоцина, так и других нейропептидов (копептин, апелин) на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором не наблюдалось, что, вероятно, связано с непродолжительным временем обезвоживания (длительность теста в среднем составляла 1,5 часа, $p < 0,001$, U-тест).

Несмотря на наличие большого количества работ, изучающих вопрос диагностической ценности исследования копептина в дифференциальной диагностике форм НД и ПП, в нашей работе статистически значимой разницы по уровню данного нейропептида в пределах одной группы, а также при сравнении разных подгрупп обнаружено не было [1; 53; 118; 122; 154]. В данном исследовании выявлена лишь корреляционная связь при одномоментном определении уровня Na^+ и копептина у пациентов с ПП на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl ($p < 0,001$, $r = 1,00$; метод Спирмена) (Рисунок 11).

Важно отметить, что при сравнительном анализе пациентов с НД и ПП обнаружена лишь статистическая тенденция к различиям по уровню окситоцина на пике обезвоживания на пробе с депривацией жидкости и по уровню апелина через 1 час на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором, что не позволяет рассчитать классификационную способность данных нейропептидов и свидетельствует об отсутствии их диагностической ценности в разделении НД и ПП.

3.6 Ограничения исследования

Из ограничений проведенного нами исследования важно указать на отсутствие маскировки результатов пробы с водной депривацией при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором.

Очевидно и другое ограничение: найденная нами отрезная точка осмоляльности мочи была получена благодаря использованию заключительного диагноза,

который по-прежнему основан на мнении экспертов в условиях отсутствия золотого стандарта диагностики НД и ПП.

Относительно небольшое число пациентов в исследовании обусловлено редкостью изучаемой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром полиурии-полидипсии, объединяет несколько гетерогенных патологий, для которых характерен схожий спектр клинических проявлений и лабораторных показателей в условиях неограниченного доступа к приему жидкости, что определяет необходимость применения функционального тестирования для диагностики его различных форм. Дифференциальная диагностика форм НД и ПП крайне важна, так как подходы к лечению данных состояний существенно разнятся, а гипердиагностика может приводить к необратимым последствиям, вызванным гипонатриемией и водной интоксикацией.

В представляемой нами работе проводилось комплексное обследование пациентов с синдромом полиурии-полидипсии, включающее сбор клиничко-anamnestических данных и подтверждение гипотонической полиурии с последующим функциональным тестированием с целью исключения первичной полидипсии и разделения типов НД, а также активный поиск причин, вызвавших ту или иную форму заболевания.

Ограничения, принятой в качестве «золотого» стандарта пробы с депривацией жидкости, не позволяют в полной мере имплементировать данный тест в клиническую практику. Таким образом, целесообразным представляется применение нового метода дифференциальной диагностики НД и ПП.

Нами получены данные о том, что инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl имеет практическую ценность, т. к. обладает высокой общей диагностической точностью по отношению к классической совокупности клиничко-лабораторно-инструментальных данных (включающей пробу с депривацией жидкости), при этом имеет более короткий срок проведения, сопоставимую переносимость и вероятно более высокую комплаентность, чем проба с водной депривацией, в дифференциальной диагностике НД и ПП. Проведенная нами модификация протокола пробы позволила минимизировать нежелательные побочные симптомы обезвоживания, вызванные ятрогенной гипернатриемией. Подобные результаты были достигнуты благодаря введению меньшего количества гипертонического раствора в сравнении с предшествующим вариантом проведения данного теста.

Предложен новый критерий осмотической концентрации мочи (377 мОсм/л), с помощью которого с высокой диагностической точностью при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl можно провести дифференциальную диагностику ПП и НД. Данный критерий обеспечивает дополнительную безопасность для пациентов виду ограниченного времени введения гипертонического раствора.

Во второй части исследования нами получены значимые фундаментальные данные об особенностях регуляции водно-электролитного обмена в условиях обезвоживания. В данной работе продемонстрирована тенденция повышения уровня окситоцина у пациентов с НД в условиях дегидратации, в то время как остальные значимо не изменялись. Показано отсутствие диагностической ценности нейропептидов гипоталамуса в диагностике НД и ПП на фоне проб с осмотической стимуляцией.

ВЫВОДЫ

1. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия в предлагаемом протоколе обладает высокой (98%, 95%-й ДИ 92–100%) общей диагностической точностью для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии при применении порогового значения осмоляльности мочи 377 мОсм/кг.

2. При проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия частота нежелательных явлений была сопоставима с таковой на пробе с депривацией жидкости, что свидетельствует об удовлетворительной переносимости пробы.

3. При сравнении динамики уровней нейропептидов в различных группах на пробе с депривацией жидкости получены данные о снижении уровня окситоцина у пациентов с первичной полидипсией, в то время как среди пациентов с центральным, нефрогенным несахарным диабетом и здоровыми добровольцами выявлено увеличение уровня нейропептида.

4. Для пациентов с несахарным диабетом характерно повышение уровня окситоцина в условиях длительного обезвоживания в сравнении с его базальными значениями.

5. Нейропептиды гипоталамуса: коцептин, окситоцин и апеллин не обладают диагностической ценностью в дифференциальной диагностике несахарного диабета и первичной полидипсии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия в представленном протоколе рекомендуется к проведению как альтернативный функциональный метод дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.

2. В интерпретации результатов инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия предложено использование отрезной точки осмоляльности мочи 377 мОсм/кг, позволяющей дифференцировать несахарный диабет и первичную полидипсию с высокой диагностической точностью: осмоляльность мочи ≤ 377 мОсм/кг – служит аргументом в пользу диагноза несахарного диабета, при больших значениях – в пользу диагноза первичной полидипсии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВП – аргинин вазопрессин

АКТГ – адренотропный гормон

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

МНП – мозговой натриуретический пептид

МРТ – магниторезонансная томография

НД – несахарный диабет

ННД – нефрогенный несахарный диабет

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПЦРП – прогностическая ценность положительного результата

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного

ПП – первичная полидипсия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РИ – референсный интервал

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНД – центральный несахарный диабет

ЦОГ2 – циклооксигеназа 2

APLNR – ген апелинового рецептора

AQP-2 – аквапорин 2-го типа

AQP-3 – аквапорин 3-го типа

AVP2R – аквапориновые рецепторы 2-го типа

ELA – ранний эндогенный лиганд рецептора апелина

NaCl – хлорид натрия

PGE2 – простогландин E2

PVN – паравентрикулярные ядра гипоталамуса

SLC12A3 – тиазидчувствительный котранспортер

SON – супраоптические ядра гипоталамуса

U-тест – статистический критерий Манна – Уитни

UT-A1 – белок-переносчик мочевины A1

UT-A3 – белок-переносчик мочевины A3

V1a – вазопрессиновые рецепторы 1a типа

V1b – вазопрессиновые рецепторы 1b типа

V2 – вазопрессиновые рецепторы 2-го типа

W-тест – статистический критерий Вилкоксона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Christ-Crain, M. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis / M. Christ-Crain, W. Fenske // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2016. – № 3 (12). – P. 168–176.
2. Fenske, W. Clinical review: current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review / W. Fenske, B. Allolio // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – № 10 (97). – P. 3426–3437.
3. Пигарова, Е. А. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств / Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова, А. Ю. Жуков [и др.]. – DOI 10.14341/serg10205 // *Эндокринная хирургия.* – 2019. – № 1 (13). – С. 42–55.
4. Miller, M. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion / M. Miller, T. Dalakos, A. M. Moses [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – № 73. – P. 721–729.
5. Flahault, A. LIT01-196, a Metabolically Stable Apelin-17 Analog, Normalizes Blood Pressure in Hypertensive DOCA-Salt Rats via a NO Synthase-dependent Mechanism / A. Flahault, M. Keck, P. E. Girault-Sotias [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2021.715095 // *Front Pharmacol.* – 2021. – № 12. – P. 715095.
6. Fralick, M. Desmopressin and the risk of hyponatremia: A population-based cohort study / M. Fralick, S. Schneeweiss, C. J. D. Wallis [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1002930 // *PLoS Med.* – 2019. – № 10 (16). – P. e1002930.
7. Дедов, И. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. А. Пигарова [и др.]. – DOI 10.14341/omet9670 // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 56–71.
8. Babey, M. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics / M. Babey, P. Kopp, G. L. Robertson // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – № 7. – P. 701–714.
9. Goodfriend, T. L. Chapter 133: Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism / T. L. Goodfriend, A. L. Friedman, Y. Shenker // *Endocrinology* / edited

- by DeGroot L. J., Jameson J. L. – 5th Edition. – Philadelphia : Saunders, 2006. – Vol. 2. – P. 1324–1367.
10. Pivonello, R. Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology / R. Pivonello, A. De Bellis, A. Faggiano [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003, Apr. – № 4 (88). – P. 1629–1636.
 11. Scherthaner-Reiter, M. H. Genetics of Diabetes Insipidus Scherthaner-Endocrinology and Metabolism Clinics of North America / M. H. Reiter, C. A. Stratakis, A. Luger // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 46, № 2. – P. 305–334.
 12. Bockenhauer, D. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus / D. Bockenhauer, D. G. Bichet // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2015. – № 11. – P. 576–588.
 13. Di Iorgi, N. Diabetes insipidus—diagnosis and management / N. Di Iorgi, F. Napoli, A. E. Allegri [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2012. – № 77. – P. 69–84.
 14. Пигарова, Е. А. Первичные и вторичные синдромы гипо- и гипернатриемии в эндокринологии, их современная диагностика и лечение : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Пигарова Екатерина Александровна. – М., 2019.
 15. Robertson, G. L. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management / G. L. Robertson // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – № 30. – P. 205–218.
 16. Fatemi, N. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal / N. Fatemi [et al.] // *Neurosurgery. Neurosurgery*, – 2008. – Vol. 63, № 4. – P. 709–718.
 17. Hannon, M. J. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting / M. J. Hannon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 1. – P. 291–298.

18. Agha, A. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction / A. Agha [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152, № 3. – P. 371–377.
19. Chae, M. K. Early central diabetes insipidus: An ominous sign in post-cardiac arrest patients / M. K. Chae [et al.] // *J. Crit. Care J.* – 2016. – Vol. 32. – P. 63–67.
20. Hollinshead, W. H. The interphase of diabetes insipidus / W. H. Hollinshead // *Mayo Clin. Proc.* – 1964. – № 39. – P. 92–100.
21. Nemergut, E. C. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery / E. C. Nemergut, A. S. Dumont, U. T. Barry, E. R. Laws // *Anesth. Analg.* – 2005, Oct. – № 4 (101). – P. 1170–1181.
22. Fassett, D. R. Metastases to the pituitary gland / D. R. Fassett, W. T. Couldwell // *Neurosurg Focus.* – 2004, Apr 15. – № 4 (16). – P. E8.
23. Clark, A. J. Treatment-related morbidity and the management of pediatric craniopharyngioma: a systematic review / A. J. Clark [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2012. – № 10. – P. 293–301.
24. Williams, R. H. *Textbook of endocrinology* / Williams R. H., ed. – 6th ed. – Philadelphia : WB Saunders, 1981. – 1203 p.
25. Tabuena, R. P. Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: Long-term follow-up for more than eight years / R. P. Tabuena [et al.] // *Intern. Med.* – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 960–966.
26. Abla, O. Diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis: when is treatment indicated? / O. Abla [et al.] // *Pediatric Blood and Cancer.* – 2009. – Vol. 52, № 5. – P. 555–556.
27. Arico, M. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society / M. Arico, M. Girschikofsky, T. Genereau // *Eur. J. Cancer.* – 2003 Nov. – № 16 (39). – P. 2341–2348.
28. Rossman, M. D. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis) / M. D. Rossman, M. E. Kreider // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2007. – № 4 (5). – P. 453–456.

29. Jo, Y. S. Lymphocytic hypophysitis with diabetes insipidus: improvement by methylprednisolone pulse therapy / Y. S. Jo, H. J. Lee, S. Y. Rha [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2004 Sep. – № 3 (19). – P. 189–192.
30. Peyronel, F. IgG4-related disease: advances in pathophysiology and treatment / F. Peyronel, P. Fenaroli, F. Maritati [et al.]. – DOI 10.1080/1744666X.2023.2195627 // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2023 May. – № 5 (19). – P. 537–547.
31. Lu, J. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: A systematic review and meta-analysis / J. Lu [et al.] // *Cancer Medicine.* – 2019. – Vol. 8, № 18. – P. 7503–7515.
32. Chang, C. Y. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients with Advanced Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis / C. Y. Chang [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2020. – Vol. 3, № 3.
33. Robertson, G. L. Disorders of Neurohypophysis / G. L. Robertson // *Harrison's Principles of Internal Medicine* / edited by E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper [et al.]. – New York : McGraw-Hill, 2005. – P. 2097–2101.
34. Christensen, J. H. Impaired trafficking of mutated AVP prohormone in cells expressing rare disease genes causing autosomal dominant familial neurohypophysial diabetes insipidus / J. H. Christensen, C. Siggaard, T. J. Corydon // *Clinical endocrinology.* – 2004. – № 1 (60). – P. 125–136.
35. Пигарова, Е. А. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета / Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова – DOI 10.14341/omet2014448-55 // *Ожирение и метаболизм.* – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 48–55.
36. Christensen, J. H. Differential cellular handling of defective arginine vasopressin (AVP) prohormones in cells expressing mutations of the AVP gene associated with autosomal dominant and recessive familial neurohypophysial diabetes insipidus / J. H. Christensen, C. Siggaard, T. J. Corydon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol, Metab.* – 2004 Sep. – № 9 (89). – P. 4521–4531.
37. Porosk, R. Metabolomics of the Wolfram Syndrome 1 Gene (*Wfs1*) Deficient Mice / R. Porosk, A. Terasmaa, R. Mahlapuu [et al.]. – DOI 10.1089/omi.2017.0143 // *OMICS.* – 2017. – № 12 (21). – P. 721–732.

38. Botton, R. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy / R. Botton, M. Gaviria, D. C. Batlle // *Am. J. Kidney Dis.* – 1987. – № 10. – P. 329–345.
39. Christensen, B. M. Changes in cellular composition of kidney collecting duct cells in rats with lithium-induced NDI / B. M. Christensen [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2004. – № 286. – P. C952–C964.
40. Rao, R. Lithium treatment inhibits renal GSK-3 activity and promotes cyclooxygenase 2-dependent polyuria / R. Rao [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – № 288. – P. F642–F649.
41. Kalita-De Croft, P. Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis / P. Kalita-De Croft, J. J. Bedford, J. P. Leader, R. J. Walker. – DOI 10.1111/nep.12929 // *Nephrology (Carlton)*. – 2018. – № 1 (23). – P. 20–30.
42. Khositseth, S. Hypercalcemia induces targeted autophagic degradation of aquaporin-2 at the onset of nephrogenic diabetes insipidus / S. Khositseth [et al.] // *Kidney Int.* – 2017. – № 91. – P. 1070–1087.
43. Osorio, F. V. Mechanisms of defective hydroosmotic response in chronic renal failure / F. V. Osorio, I. Teitelbaum // *J. Nephrol.* – 1997. – № 10. – P. 232–237.
44. Kwon, T. H. Reduced AQP1, -2, and -3 levels in kidneys of rats with CRF induced by surgical reduction in renal mass / T. H. Kwon, J. Frokiaer, M. A. Knepper, S. Nielsen // *Am. J. Physiol.* – 1998. – № 275. – P. F724–F741.
45. Amlal, H. Early polyuria and urinary concentrating defect in potassium deprivation / H. Amlal, C. M. Krane, Q. Chen, M. Soleimani // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* – 2000. – № 279. – P. F655– F663.
46. Ecelbarger, C. A. Regulation of renal salt and water transporters during vasopressin escape / C. A. Ecelbarger, T. Murase, Y. Tian, S. Nielsen // *Prog. Brain. Res.* – 2002. – № 139. – P. 75–84.
47. Arthus, M. F. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus / M. F. Arthus, M. Lonergan, M. J. Crumley [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – № 11. – P. 1044–1054.

48. Thompson, C. J. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking / C. J. Thompson, C. R. Edwards, P. H. Baylis // *Clin. Endocrinol.* – 1991. – № 35. – P. 221–228.
49. Christ-Crain, M. Diabetes insipidus / M. Christ-Crain, D. G. Bichet, W. K. Fenske [et al.]. – DOI 10.1038/s41572-019-0103-2 // *Nat. Rev. Primers.* – 2019. – № 5. – P. 54.
50. Jenkins, J. S. Thirst and vasopressin / J. S. Jenkins. – DOI 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03525.x. – PMID: 1742878 // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1991, Sep. – № 3 (35). – P. 219–220.
51. Thrasher, T. N. Satiety and inhibition of vasopressin secretion after drinking in dehydrated dogs / T. N. Thrasher, J. F. Nistal-Hemara, L. C. Keil, D. J. Ramsey // *Am. J. Physiol.* – 1981. – № 240. – P. E394.
52. Geelen, G. Inhibition of plasma vasopressin after drinking in dehydrated humans / G. Geelen, L. C. Keil, S. E. Kravik [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1984. – № 247. – P. R968.
53. Fenske, W. A Copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus / W. Fenske, J. Refardt, I. Chifu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 379. – P. 428–439.
54. Salata, R. A. Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin / R. A. Salata, J. G. Verbalis, A. G. Robinson. – DOI 10.1210/jcem-65-3-561. – PMID: 3624414 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987, Sep. – № 3 (65). – P. 561–567.
55. Mercier-Guidez, E. Polydipsia and water intoxication in 353 psychiatric inpatients: an epidemiological and psychopathological study / E. Mercier-Guidez, G. Loas // *Eur. Psychiatry.* – 2000. – № 15. – P. 306–311.
56. Sailer, C. O. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia / C. O. Sailer [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2017. – № 87. – P. 492–499.

57. Robertson, G. L. Dipsogenic diabetes insipidus: a newly recognized syndrome caused by a selective defect in the osmoregulation of thirst / G. L. Robertson // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* – 1987. – № 100. – P. 241–249.
58. Sailer, C. O Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy / C. O. Sailer, B. Winzeler, M. Christ-Crain. – DOI 10.4414/smw.2017.14514 // *Swiss. Medical. Weekly.* – 2017. – № 147. – P. w14514.
59. Acher, R. La structure de la vasopressine de boeuf / R. Acher, J. Chavet // *Biochim et Biophys Acta.* – 1954. – № 14. – P. 421–429.
60. Saladin K. S. *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function* / K. S. Saladin. – 3d edition. – McGraw-Hill Science/Engineering/Math, 2003. – P. 635–677.
61. Schmale, H. Single base deletion in the vasopressin gene is cause of diabetes insipidus in Brattleboro rats / H. Schmale, D. Ritcher // *Nature* 1984. – № 308. – P. 705–709.
62. Brownstein, M. J. Synthesis, transport and release of posterior pituitary hormones / M. J. Brownstein, J. T. Russell, H. Gainer // *Science.* – 1980. – № 207. – P. 373–378.
63. Ciura, S. Transient receptor potential vanilloid 1 is required for intrinsic osmoreception in organum vasculosum lamina terminalis neurons and for thirst responses to systemic hyperosmolality / S. Ciura, C. W. Bourque // *J. Neurosci.* 2006. – № 6. – P. 9069–9075.
64. Thrasher, T. N. Thirst and vasopressin release in the dog: an osmoreceptor or sodium receptor mechanism? / T. N. Thrasher, C. J. Brown, L. C. Keil, D. J. Ramsay // *Am. J. Physiol.* – 1980. – № 238. – P. R333– R339.
65. Knepper, M. A. Molecular physiology of water balance / M. A. Knepper, T. H. Know, S. Nielson // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – № 372. – P. 1349–1358.
66. Madsen, S. S. Water transport and functional dynamics of aquaporins in osmoregulatory organs of fishes / S. S. Madsen, M. B. Engelund, C. P. Cutler // *Biol. Bull.* – 2015 Aug. – N 1 (229). – P. 70–92.

67. Bourque, C. W. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation / C. W. Bourque, S. H. Oliet, D. Richard // *Front Neuroendocrinol.* – 1994. – N 3 (15). – P. 231–274.
68. Binder, M. D. Stretch-inactivated Cation Channel (SIC) / M. D. Binder // *Encyclopedia of Neuroscience* // M. D. Binder, N. Hirokawa, U. Windhorst, eds. – Berlin Heidelberg : Springer, 2009. – 3865 p. – DOI 10.1007/978-3-540-29678-2_5688. – ISBN 978-3-540-23735-8.
69. Turner, N. N. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* / N. N. Turner, N. Lameire, D. J. Goldsmith [et al.] eds. – Fourth ed. – Oxford, New York : Oxford University Press, 2015. – ISBN 978-0-19-959254-8.
70. Robertson, G. L. The regulation of vasopressin function in health and disease / G. L. Robertson // *Recent Prog. Horm. Res.* – 1976. – № 33. – P. 333–385.
71. Stalla, G. K. Human corticotropinreleasing hormone during pregnancy / G. K. Stalla, H. Bost, J. Stalla [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 1989. – № 3. – P. 1–10.
72. Davison, J. M. Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy / J. M. Davison, E. A. Gilmore, J. Diirr [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1984, Jan. – № 246 (1 Pt 2). – P. F105–F109.
73. Vokes, T. J. Osmoregulation of thirst and vasopressin during normal menstrual cycle / T. J. Vokes, N. M. Weiss, J. Schreiber [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1988, Apr. – № 254 (4 Pt 2). – P. R641–R647.
74. Filippatos, T. D. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions / T. D. Filippatos, A. Makri, M. S. Elisaf, G. Liamis. – DOI 10.2147/CIA.S138535 // *Clin. Interv. Aging.* – 2017. – № 12. – P. 1957–1965.
75. Chassagne, P. Clinical presentation of hypernatremia in elderly patients: a case control study / P. Chassagne, L. Druesne, C. Capet [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2006.00807.x // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – № 8 (54). – P. 1225–1230.
76. Thrasher, T. N. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors / T. N. Thrasher // *Front Neuroendocrinol.* – 1994. – № 2 (15). – P. 157–196.

77. Michell, R. H. Hormonal stimulation of phosphatidylinositol breakdown, with particular reference to the hepatic effects of vasopressin / R. H. Michell, C. J. Kirk, M. M. Bilah // *Biochem. Soc. Trans.* – 1979. – № 7. – P. 861–865.
78. Antoni, F. A. Evidence that the effects of arginine-8-vasopressin (AVP) on pituitary corticotrophin (ACTH) release are mediated by a novel type of receptor / F. A. Antoni, M. C. Holmes, G. B. Makara [et al.] // *Peptides*. – 1984. – № 5. – P. 519–522.
79. Thibonnier, M. Molecular cloning, sequencing, and functional expression of a cDNA encoding human V1a vasopressin receptor / M. Thibonnier, A. Auza, Z. Madhun [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1994. – № 269. – P. 3304–3310.
80. Barberis, C. Structural bases of vasopressin/ oxytocin receptor function / C. Barberis, B. Mouillac, T. Durroux // *J. Endocrinol.* – 1998. – № 2 (156). – P. 223–229.
81. Majzoub, J. A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects / J. A. Majzoub, A. Srivatsa // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2006. – № 4 (suppl. 1). – P. 60–65.
82. Brown, D. The ins and outs of aquaporin-2 trafficking / D. Brown // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2003. – № 5 (284). – P. F893–F901.
83. Fenton, R. A. Urinary concentrating defect in mice with selective deletion of phloretin-sensitive urea transporters in the renal collecting duct / R. A. Fenton, C. L. Chou, G. S. Stewart [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0401704101 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – № 19 (101). – P. 7469–7474.
84. Zhang, C. Vasopressin rapidly increases the phosphorylation of the UT-A1 urea transporter activity in rat IMCDs through PKA / C. Zhang, J. M. Sands, J. Klein // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* – 2002. – № 282. – P. F85–F90.
85. Klein, J. D. Vasopressin increases plasma membrane accumulation of urea transporter UT-A1 in rat inner medullary collecting ducts / J. D. Klein, O. Froehlich, M. A. Blount [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – № 17. – P. 2680–2686.
86. Schlander, L. E. Chapter 5: Vasopressin in the kidney – historical aspects / L. E. Schlander, J. M. Sands // *Textbook of Nephro-Endocrinology*. – Second edition. – Elsevier Inc., 2018. – P. 77–93.

87. Ophir, E. Water intoxication—a dangerous condition in labor and delivery rooms / E. Ophir, I. Solt, M. Odeh [et al.] // *Obstet Gynecol. Surv.* – 2007 Nov. – N 11 (62). – P. 731–738.
88. Vivas, L. Neurochemical Circuits Subserving Fluid Balance and Baroreflex: A Role for Serotonin, Oxytocin, and Gonadal Steroids / L. Vivas, A. Godino, C. Dalmasso [et al.]. – Текст : электронный // De Luca, L. A. Jr. *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration* / De L. A. Luca Jr, J. V. Menani, A. K. Johnson, editors. – Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis, 2014. – Chapter 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200961/#> (дата обращения: 16.08.2024).
89. O'Dowd, B. F. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11 / B. F. O'Dowd [et al.] // *Gene.* – 1993. – № 136. – P. 355–360.
90. Tatemoto, K. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor / K. Tatemoto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – № 251. – P. 471–476.
91. De Mota, N. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release / N. De Mota, A. Reaux-Le Goazigo, S. El Messari [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004 Jul. – N 28 (101). – P. 10464–10469.
92. Huang, Z. Apelin/APJ system: A novel potential therapy target for kidney disease / Z. Huang, L. Wu, L. Chen. – DOI 10.1002/jcp.26144 // *J. Cell. Physiol.* – 2018 May. – N 5 (233). – P. 3892–3900.
93. Viviani, D. Opposite effects of oxytocin and vasopressin on the emotional expression of the fear response / D. Viviani, R. Stoop // *Progress in Brain Research.* – 2008. – Vol. 170. – P. 207–218.
94. O'Carroll, A. M. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis / A. M. O'Carroll, S. J. Lolait, L. E. Harris. – DOI 10.1530/JOE-13-0227 // *J. Endocrinol.* – 2013, Sep 11. – N 1 (219). – P. R13–R35.

95. Chapman, F. A. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. *Nature reviews / F. A. Chapman, D. Nyimanu, J. J. Maguire [et al.]*. – DOI 10.1038/s41581-021-00461-z // *Nephrology*. – 2021. – N 12 (17). – P. 840–853.
96. Reaux-Le Goazigo, A. Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons / A. Reaux-Le Goazigo, A. Morinville, A. Burlet [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – № 145. – P. 4392–4400.
97. Hus-Citharel, A. Apelin counteracts vasopressin-induced water reabsorption via cross talk between apelin and vasopressin receptor signaling pathways in the rat collecting duct / A. Hus-Citharel [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – № 155. – P. 4483–4493.
98. Urwyler, S. A. Plasma apelin concentrations in patients with polyuria–polydipsia syndrome / S. A. Urwyler [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – № 101. – P. 1917–1923.
99. John, C. A. Central neurogenic diabetes insipidus, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and cerebral salt-wasting syndrome in traumatic brain injury / C. A. John, M. W Day. – DOI 10.4037/ccn2012904 // *Crit. Care Nurse*. – 2012 Apr. – N 2 (32). – P. e1–7.
100. Harrigan, M. Cerebral salt wasting syndrome / M. Harrigan // *Crit. Care Clin.* – 2001. – № 17. – P. 125–137.
101. DiBona, G. F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers / G. F. DiBona // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000, Nov. – № 5 (279). – P. R1517– R1524.
102. Espiner, E. A. Physiology of natriuretic peptides / E. A. Espiner // *J. Intern. Med.* – 1994. – № 235. – P. 527–541.
103. Mukoyama, M. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide / M. Mukoyama, K. Nakao, K. Hosoda [et al.] // *J. Clin. Invest* April. – 1991. – № 4 (87). – P. 1402–1412.

104. Liang, F. B-Type natriuretic peptide inhibited angiotensin II-stimulated cholesterol biosynthesis, cholesterol transfer, and steroidogenesis in primary human adrenocortical cells / F. Liang, A. M. Kapoun, A. Lam [et al.]. – DOI 10.1210/en.2006-1599 // *Endocrinology*. – 2007. – № 8 (148). – P. 3722–3729.
105. Scott, J. H. *Physiology, Aldosterone*. SourceStatPearls / J. H. Scott, R. J. Dunn. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2018. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470339/> (дата обращения: 16.08.2024). – Текст : электронный.
106. Gomez-Sanchez, C. E. Development of a panel of monoclonal antibodies against the mineralocorticoid receptor / C. E. Gomez-Sanchez, A. F. de Rodriguez, D. G. Romero [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. – N 147. – P. 1343–1348.
107. Formenti, S. Hindbrain mineralocorticoid mechanisms on sodium appetite / S. Formenti, M. Bassi, N. B. Nakamura [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2013. – N 304. – P. R252–R259.
108. Epstein, A. N. Mineralocorticoids and cerebral angiotensin may act together to produce sodium appetite / A. N. Epstein // *Peptides*. – 1982. – N 3. – P. 493–494.
109. Hao, C. M. *Physiological Regulation of Prostaglandins in the Kidney* / C. M. Hao, M. D. Breyer. – DOI 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100614 // *Annu. Rev. Physiol.* – 2008. – № 70. – P. 357–377.
110. Hébert, R. L. Prostaglandin E₂ Inhibits Sodium Transport in Rabbit Cortical Collecting Duct by Increasing Intracellular Calcium / R. L. Hébert, H. R. Jacobson, M. D. Breyer. – DOI 10.1172/JCI115227 // *J. Clin. Invest.* – 1991. – № 87. – P. 1992.
111. Sonnenburg, W. K. Regulation of Cyclic AMP Metabolism in Rabbit Cortical Collecting Tubule Cells by Prostaglandins / W. K. Sonnenburg, W. L. Smith. – DOI 10.1016/S0021-9258(18)68764-2 // *J. Biol. Chem.* – 1988. – № 263. – P. 6155–6160.
112. Zelenina, M. Prostaglandin E₂ Interaction With AVP: Effects on AQP2 Phosphorylation and Distribution / M. Zelenina, B. M. Christensen, J. Palmér [et

- al.]. – DOI 10.1152/ajprenal.2000.278.3.F388 // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2000. – № 278. – P. F388–F394.
113. Baylis, P. H. Plasma vasopressin response to hypertonic saline infusion to assess posterior pituitary-function / P. H. Baylis, G. L. Robertson // *J. Roy Soc. Med.* – 1980. – № 73. – P. 255–260.
114. Gellai, M. Urinary concentrating ability during dehydration in the absence of vasopressin / M. Gellai, B. R. Edwards, H. Valtin // *Am. J. Physiol.* – 1979. – № 237. – P. F100–F104.
115. Li, C. Down-regulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect / C. Li, W. Wang, T. H. Kwon [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2001. – № 281. – P. F163–F171.
116. Achinger, S. G. Use of Desmopressin in Hyponatremia: Foe and Friend / S. G. Achinger, J. C. Ayus. – DOI 10.1016/j.xkme.2019.02.002 // *Kidney Med.* – 2019, Mar 14. – № 1 (2). – P. 65–70.
117. Zerbe, R. L. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria / R. L. Zerbe, G. L. Robertson // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – № 305. – P. 1539–1546.
118. Fenske, W. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome-revisiting the direct and indirect water deprivation tests / W. Fenske, M. Quinkler, D. Lorenz [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2010-2345 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – № 5 (96). – P. 1506–1515.
119. Diederich, S. Differential diagnosis of polyuric/polydipsic syndromes with the aid of urinary vasopressin measurement in adults [published correction appears in *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Oct. – № 55(4). – P. 563] / S. Diederich, T. Eckmanns, P. Exner [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2265.2001.01270.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2001. – № 5 (54). – P. 665–671.
120. Szinnai, G. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects / G. Szinnai, N. G. Morgenthaler, K. Berneis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 10 (92). – P. 3973–3978.

121. Balanescu, S. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyper- osmolar states / S. Balanescu, P. Kopp, M. B. Gaskill [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – № 4 (96). – P. 1046–1052.
122. Timper, K. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: a prospective multicenter study / K. Timper, W. Fenske, F. Kühn [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – № 6 (100). – P. 2268–2274.
123. Robertson, G. L. Diabetes insipidus / G. L. Robertson // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1995. – № 24. – P. 549–572.
124. Refardt, J. Diabetes Insipidus: An Update / J. Refardt, B. Winzeler, M. Christ-Crain. – DOI 10.1016/j.ecl.2020.05.012 // *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* – 2020. – № 3 (49). – P. 517–531.
125. Garrahy, A. Management of central diabetes insipidus. Best practice & research / A. Garrahy, C. J. Thompson. – DOI 10.1016/j.beem.2020.101385 // *Clinical endocrinology & metabolism.* – 2020. – № 5 (34). – P. 101385.
126. Kelleher, H. B. Severe hyponatremia due to desmopressin / H. B. Kelleher, S. O. Henderson // *J. Emerg. Med.* – 2006, Jan. – № 1 (30). – P. 45–47.
127. Perkins, R. M. Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review / R. M. Perkins, C. M. Yuan, P. G. Welch // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2006 Mar. – № 1 (10). – P. 63–67.
128. Milano, S. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment: An Update / S. Milano, M. Carmosino, A. Gerbino [et al.]. – DOI 10.3390/ijms18112385 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – № 11 (18). – P. 2385.
129. Van Lieburg, A. F. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus / A. F. Van Lieburg, N. V. Knoers, L. A. Monnens // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – № 10. – P. 1958–1964.
130. Moeller, H. B. Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment / H. B. Moeller, S. Rittig, R. A. Fenton. – DOI 10.1210/er.2012-1044 // *Endocrine reviews.* – 2013. – № 2 (34). – P. 278–301.

131. Christensen, B. M. Changes in cellular composition of kidney collecting duct cells in rats with lithium-induced NDI / B. M. Christensen, D. Marples, Y. H. Kim [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2004. 286. – P. 952–964.
132. Sinke, A. P. Hydrochlorothiazide attenuates lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus independently of the sodium-chloride cotransporter / A. P. Sinke [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2014. – № 306. – P. F525–F533.
133. Pattaragarn, A. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus by hydrochlorothiazide and cyclooxygenase-2 inhibitor / A. Pattaragarn, U. S. Alon // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – № 18. – P. 1073–1076.
134. Ana, C. de Bragança and others, Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression / C. Ana. – DOI 10.1093/ndt/gfq317 // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2010 Dec. – Vol. 25, Iss. 12. – P. 3840–3845.
135. Vieweg, W. V. Treatment strategies in the polydipsia- hyponatremia syndrome / W. V. Vieweg // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – № 55. – P. 154–160.
136. Михайлова, Д. С. Препараты для лечения центрального несахарного диабета: историческая справка и современные возможности / Д. С. Михайлова, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова. – DOI 10.14341/ОМЕТ2017117-23 // *Ожирение и метаболизм.* – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 17–23.
137. Fujisawa, I. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-neurohypophyseal system / I. Fujisawa // *J. Neuroendocrinol.* – 2004. – № 16. – P. 297–302.
138. Kurokawa, H. Posterior lobe of the pituitary gland: correlation between signal intensity on T1-weighted MR images and vasopressin concentration / H. Kurokawa, I. Fujisawa, Y. Nakano [et al.] // *Radiology.* – 1998. – № 207. – P. 79–83.
139. Stricker, E. M. Central inhibition of salt appetite by Oxytocin in rats / E. M. Stricker, J. G. Verbalis // *Regul. Pept.* – 1996. – N 66. – P. 83–85.
140. Vivas, L. Neurochemical Circuits Subserving Fluid Balance and Baroreflex: A Role for Serotonin, Oxytocin, and Gonadal Steroids [Electronic resource] / L. Vivas, A. Godino, C. Dalmasso [et al.] // De Luca, L. A. Jr. *Neurobiology of Body*

- Fluid Homeostasis: Transduction and Integration / De L. A. Luca Jr, J. V. Menani, A. K. Johnson, editors. – Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis, 2014. – Chapter 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200961/#> (дата обращения: 16.08.2024).
141. Bernal, A. Opposite effects of oxytocin on water intake induced by hypertonic NaCl or polyethylene glycol administration / A. Bernal, J. Mahía, C. Mediavilla, A. Puerto. – DOI 10.1016/j.physbeh.2015.01.022 // *Physiol. Behav.* – 2015. – № 141. – P. 135–142.
142. Verbalis, J. G. Osmotic regulation of plasma vasopressin and oxytocin after sustained hyponatremia / J. G. Verbalis, E. F. Baldwin, A. G. Robinson // *Am. J. Physiol.* – 1986. – № 250. – P. R444–R451.
143. Verbalis, J. G. Vasopressin and oxytocin secretion in chronically hyposmolar rats / J. G. Verbalis, J. Dohanics // *Am. J. Physiol.* – 1991. – № 261 (4 Pt 2). – P. R1028–R1038.
144. Kostoglou-Athanassiou, I. Is oxytocin natriuretic in man? / I. Kostoglou-Athanassiou, D. F. Treacher, M. L. Forsling // *J. Endocrinol.* – 1994. – № 143 (Suppl.). – P. 39.
145. Sasaki, S. Is oxytocin a player in antidiuresis? / S. Sasaki // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 19. – P. 189–193.
146. Pittman, J. G. Water intoxication due to oxytocin / J. G. Pittman // *N. Engl. J. Med.* – 1963. – № 68. – P. 481–482.
147. Potter, R. R. Water retention due to oxytocin / R. R. Potter // *Obstet. Gynecol.* – 1964. – № 23. – P. 699–702.
148. Wang, J. Y. An unforgotten cause of acute hyponatremia: water intoxication due to oxytocin administration in a pregnant woman / J. Y. Wang, S. H. Lin, Y. F. Lin [et al.] // *Nephron.* – 2000 Nov. – № 3 (86). – P. 342–343.
149. Daubenbüchel, A. M. M. Oxytocin in survivors of childhood onset craniopharyngioma / A. M. M. Daubenbüchel, A. Hoffmann, M. Eveslage // *Endocrine.* – 2016. – № 54. – P. 524–531.

150. Hoffmann, A. First experiences with neuropsychological effects of oxytocin administration in childhood-onset craniopharyngioma / A. Hoffmann, J. Özyurt, K. Lohle [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – № 56. – P. 175–185.
151. Daughters, K. Hypopituitarism is associated with lower oxytocin concentrations and reduced empathic ability / K. Daughters, A. S. R. Manstead, D. A. Rees // *Endocrine*. – 2017. – № 57. – P. 166–174.
152. Gebert, D. De-masking oxytocin-deficiency in craniopharyngioma and assessing its link with affective function / D. Gebert, M. K. Auer, M. R. Stieg [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. – № 88. – P. 61–69.
153. Eisenberg, Y. Oxytocin alterations and neurocognitive domains in patients with hypopituitarism / Y. Eisenberg, S. Murad, A. Casagrande [et al.]. – DOI 10.1007/s11102-019-00936-0 // *Pituitary*. – 2019. – № 2 (22). – P. 105–112.
154. De Fost, M. The water deprivation test and a potential role for the arginine vasopressin precursor copeptin to differentiate diabetes insipidus from primary polydipsia / M. De Fost [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 86–91.

**Приложение А
(справочное).**

**Индивидуальный опросник самочувствия пациентов
на пробе с депривацией жидкости**

Таблица А.1 – Индивидуальный опросник самочувствия пациентов на пробе с депривацией жидкости

Озноб	9 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 10 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	11 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	13 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 14 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	15 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 16 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Головокружение	9 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 10 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	11 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	13 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 14 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	15 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 16 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Головная боль	9 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 10 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	11 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	13 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 14 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	15 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 16 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Слабость	9 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 10 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	11 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	13 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 14 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	15 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 16 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Потливость	9 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 10 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	11 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	13 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 14 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	15 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 16 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Туман перед глазами	9 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 10 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	11 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	13 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 14 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	15 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 16 часов 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Повышение АД: да/нет				
Дополнительные симптомы				

**Приложение Б
(справочное).**

**Индивидуальный опросник самочувствия пациентов
на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором**

Таблица Б.1 – Индивидуальный опросник самочувствия пациентов на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором

Жажда	30 минут	1 час 30 минут	2 час 30 минут
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	1 час	2 часа	3 часа
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Озноб	30 минут	1 час 30 минут	2 час 30 минут
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	1 час	2 часа	3 часа
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Головокружение	30 минут	1 час 30 минут	2 час 30 минут
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	1 час	2 часа	3 часа
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Головная боль	30 минут	1 час 30 минут	2 час 30 минут
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	1 час	2 часа	3 часа
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Слабость	30 минут	1 час 30 минут	2 час 30 минут
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	1 час	2 часа	3 часа
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Потливость	30 минут	1 час 30 минут	2 час 30 минут
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	1 час	2 часа	3 часа
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Туман перед глазами	30 минут	1 час 30 минут	2 час 30 минут
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	1 час	2 часа	3 часа
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Повышение АД: да/нет			
Дополнительные симптомы			