

© Н.Д.Савенкова, О.А.Семенова, А.А.Степанова, 2017
УДК 616.631.11-053.1-053.32-053.6
doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-9-17

Н.Д. Савенкова, О.А. Семенова, А.А. Степанова

ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

N.D. Savenkova, O.A. Semenova, A.A. Stepanova

CONGENITAL NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. THE NEW STRATEGY OF THERAPY

Department of faculty pediatrics Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены современные сведения о диагностике, течении, традиционной и новой стратегии терапии врожденного нефрогенного несахарного диабета (ВННД) у детей и подростков.

Ключевые слова: врожденный нефрогенный несахарный диабет, дети и подростки, терапия.

ABSTRACT

The article presents modern data on the diagnosis, course, traditional and new treatment strategy of congenital nephrogenic diabetes insipidus (NDI) in children and adolescents.

Key words: congenital nephrogenic diabetes insipidus, children and adolescents, therapy.

Врожденный нефрогенный несахарный диабет (ВННД) – наследственная тубулопатия, ведущими симптомами которой являются полиурия, полидипсия, гипостернурия.

Систематика ННД по Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM [1]: Х-сцепленный рецессивный ННД – 304800; Аутосомно-доминантный ННД – 125800; Аутосомно-рецессивный ННД – 222000; ННД с мутациями в транспортере мочевины – 613861.

История вопроса. Принято считать, что почечный несахарный диабет описан в 1945 году Н. Forssman (Швеция) и А. Waring (США) [2]. С.Н. McIraint в 1892 году описан случай «diabetes insipidus» в журнале Lancet [3]. R. Williams и С. Henry в 1947 году указали на нечувствительность к антидиуретическому гормону (АДГ) при полиурии у пациентов и предложили термин «нефрогенный несахарный диабет» [4].

Терминология. В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология (табл. 1).

Классификация. Выделяют первичный (на-

следственный, врожденный) и вторичный (приобретенный) ННД. Наследственный (врожденный) ННД проявляется изолированным симптомокомплексом полиурии, полидипсии, гипостернурии или встречается в структуре наследственного заболевания как один из синдромов.

Физиология. Антидиуретический гормон (аргинин вазопрессин) после поступления в кровоток, при циркуляции связывается с вазопрессинowymi рецепторами 2-го типа (V2-рецептор), которые расположены на базолатеральной мембране клеток собирательных трубок почек. Комплекс вазопрессин-рецептор активизирует внутриклеточную аденилатциклазу посредством гуанинного нуклеопротеина (G-белок). Аденилатциклаза катализирует образование циклического аденозинмонофосфата (сАМР) из аденозинтрифосфата. Циклический АМР, в свою очередь, активизирует протеинкиназу А (сАМР-зависимая протеинкиназа), которая инициирует ряд реакций, приводящих к повышению проницаемости апикальной (люминальной) мембраны главных клеток собирательных трубок почек. Через сАМР-опосредованную передачу происходит встраивание AQP2 гомотетрамера из внутриклеточных везикул в апикальную мембрану клеток собира-

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Таблица 1

Терминология врождённого нефрогенного несахарного диабета

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Наследственный нефрогенный несахарный диабет	Hereditary nephrogenic diabetes insipidus
Врождённый нефрогенный несахарный диабет	Congenital nephrogenic diabetes insipidus
Вазопрессин-резистентный несахарный диабет	Vasopressine- or antidiuretic hormone-resistant diabetes insipidus
Почечный несахарный диабет	Nephrogenic diabetes insipidus
X-сцепленный рецессивный почечный несахарный диабет	Diabetes insipidus renalis
	X-linked nephrogenic diabetes insipidus
Аутосомно-доминантный нефрогенный несахарный диабет	Autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus
Аутосомно-рецессивный нефрогенный несахарный диабет	Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus

тельных трубок, увеличивая клеточную проницаемость для воды. AQP3, расположенные в базолатеральной мембране этих клеток, обеспечивают выход реабсорбированной воды в интерстиций, происходит реабсорбция воды и концентрация мочи (рис. 1) [5–10].

Современные исследования дают более точное представление о системах транспорта воды в дистальных канальцах и собирательных трубках нефрона. Авторитетными учеными D. Weche, P. Deen, N. Knoers (2012) представлена схема соединения AVP с AVPR2 на базолатеральной мембране эпителиальных клеток собирательных трубок и система внутриклеточного транспорта воды для обоснования новой стратегии терапии (рис. 2) [7].

Известны медуллярные транспортные протеины, участвующие в механизме концентрации мочи (аквапорины, транспортеры мочевины UT-A, Na-K-2Cl котранспортер, почечный транспортный медуллярный калиевый канал ROMK) [7–9].

Локализация медуллярных транспортных про-

теинов, участвующих в механизме концентрации мочи. UT – транспортер мочевины, AQP 1,2-4 аквапорины, NKCC/BSC1 – Na-K-2Cl котранспортер, ROMK 1 – почечный транспортный медуллярный калиевый канал представлена по J.M. Sands, H.E. Layton (2009), рис. 2 [8].

Причины развития ВННД у детей [2, 6–12]

1. Дефект чувствительности V2 рецепторов на базолатеральной мембране клеток дистальных канальцев и собирательных трубок к АДГ, приводящий к нарушению реабсорбции воды
2. Дефекты создания (медуллярного) осмотического градиента в мозговом слое, необходимого для реабсорбции воды.

Генетические формы ННД [1, 2, 6, 7, 10–12]

1. X-сцепленный рецессивный/X-linked NDI (AVPR2).
2. Аутосомно-доминантный /Autosomal dominant NDI (AQP2).
3. Аутосомно-рецессивный/Autosomalrecessive NDI (AQP2).

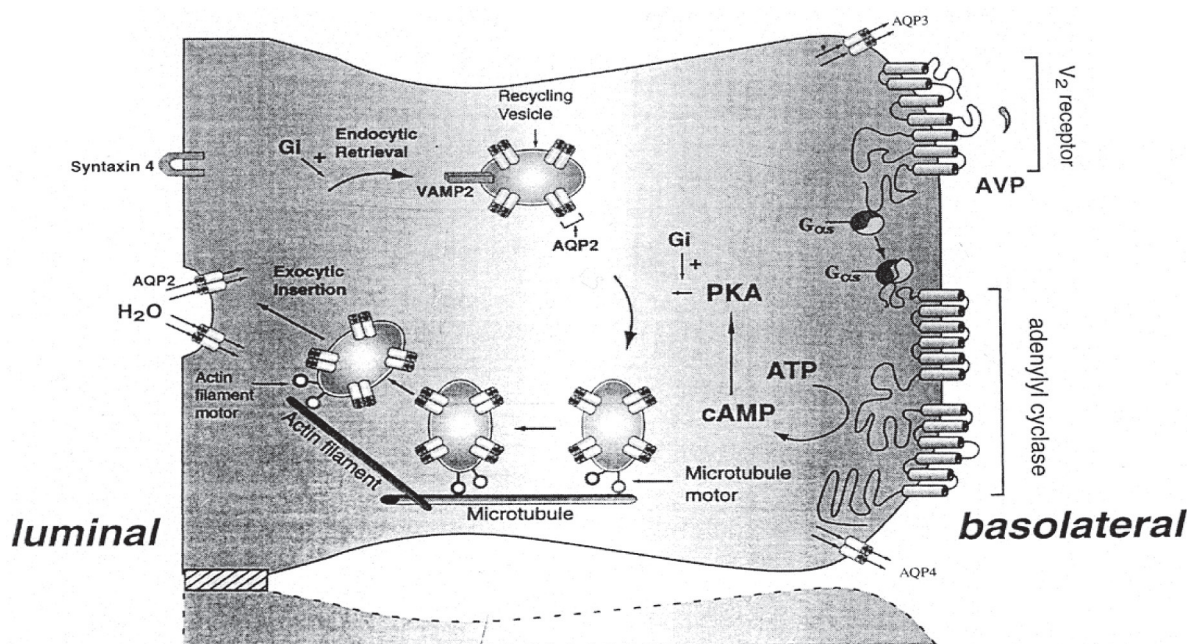


Рис. 1. Схематическое изображение эффекта аргинина вазопрессина на повышение водной проницаемости в главных клетках собирательных трубок почек. По D.G. Bichet (2009) [6].

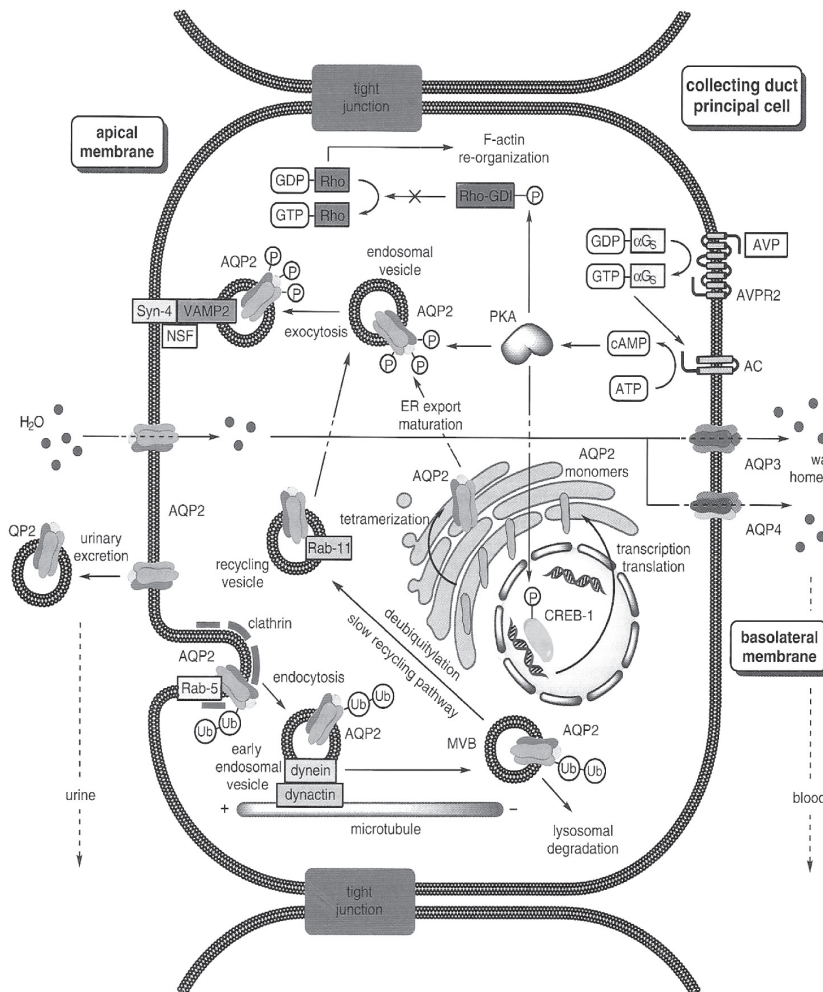


Рис. 2. Внутриклеточный путь передачи сигнала, инициирующего связывание AVP с AVPR2. По D.Weche, P. Deen, N. Knoers (2012) [7].

Внутриклеточный путь передачи сигнала, инициирующий связывание AVP с AVPR2. С помощью активации аденилат-циклазы (AC) и цАМФ-производительной стимуляции, протеинкиназа А (PKA) активируется и фосфорилирует белки-мишени CREB-1, AQP2 и Rho-GDI. Фактор транскрипции CREB-1-р стимулирует AQP2 транскрипцию, Rho-GDI-р инициирует реорганизацию актина, необходимую для транспорта AQP2 и AQP2-гомотетрамеров, они транспортируются к апикальной мембране. Там они делают мембрану проницаемой для воды, которая реабсорбируется из про-мочи на базолатеральной мембране посредством AQP3 и AQP4 и транспортируется обратно в кровоток. RabS- опосредованный эндоцитоз AQP2 покрытыми клатрином пузырьками, вызван короткой цепью убиквитинирования и приводит к завершению ответа. Усвоенные пузырьки AQP2 транспортируются в ранние и поздние эндосомы также, как мультивезикулярные тела (MVBs) посредством (-)-конец направленного транспорта вдоль микротрубочек для хранения. От MVBs, они могут быть либо лизосомально деградированы (длительное убиквитинирование), либо переработаны через Rab-11-зависимый путь медленной рециркуляции (требуется деубиквитилизация) [7]. *Примечание:* убиквитинирование – посттрансляционное присоединение ферментами убиквитинлигазами одного или нескольких мономеров убиквитина с помощью ковалентной связи к боковым аминокетам белка-мишени.

4. С мутациями в транспортёре мочевины/Urea transporter A (UT-A1,UT-A2).

Х-сцепленный рецессивный ННД

В основе классического ННД, передающегося Х-сцепленно – рецессивно, лежит нечувствительность V_2 рецепторов, расположенных на базолатеральной мембране клеток собирательных трубок почек, к антидиуретическому гормону. Мутации в гене AVPR2, картированном на длинном плече Х-хромосомы в регионе 28 (Xq 28), кодирующим V_2 R рецептор, приводят к развитию классического ННД [1, 2, 6, 7, 11, 12].

По данным литературы, Х-сцепленное рецессивное наследование встречается в 90% всех случаев наследственного ННД [11]. Известно много различных мутаций гена AVPR2, нарушающих рецепторные сигналы и приводящих к нечувствительности V_2 рецепторов базолатеральных мембран клеток собирательных трубок к АВП. С учётом молекулярных механизмов нечувствительности V_2 R к АВП в клеточной модели выделены классы

мутаций при ВННД [6, 11, 12]. Симптомы ННД при Х-сцепленном наследовании проявляются у мужчин, у женщин с гетерозиготными мутациями (носители) иногда обнаруживают симптомы лёгкого ННД в зависимости от наличия различной активации мутированного гена – Ligon механизм [2, 6, 11, 12].

Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный ННД

В основе аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм ННД, лежат мутации гена AQP2, картированного на аутосоме 12q13 и кодирующего аквапорин-2 канал-aquaporin-2 water channel, расположенный на апикальной мембране клеток собирательных трубок почек [1, 2, 6, 10–12]. Аутосомное наследование с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным подтипами встречается в 10% всех случаев наследственного ННД [10–12]. При аутосомно-доминантном ННД клинические симптомы полиурии и полидипсии появляются у детей в грудном, школьном возрасте. В экспери-

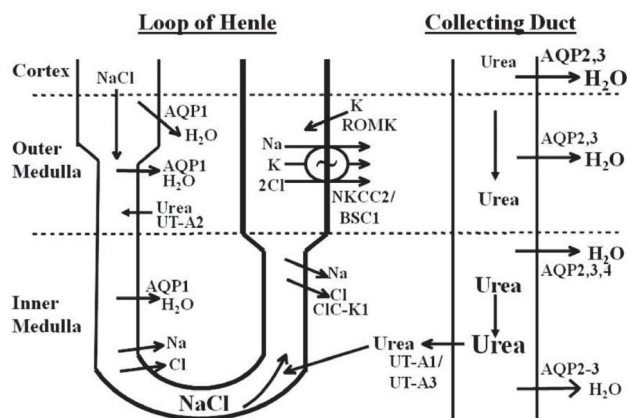


Рис. 3. Локализация медуллярных транспортных протеинов, участвующих в механизме концентрации мочи. По J. M. Sands, H. E. Layton (2009) [8].

Молекулярная идентичность (особенности) и локализация транспортных белков натрия, мочевины и воды, участвующих в пассивном механизме концентрирования мочи в медуллярном веществе. Слева обозначены основные отделы почки. NaCl активно реабсорбируется через толстый восходящий отдел Na-K-2Cl котранспортером (NKCC2/BSC1) апикальной плазматической мембраны и Na/K-АТФазой базолатеральной мембраны (не изображена). ROMK – почечный транспортный медуллярный калиевый канал. Вода реабсорбируется через AQP1 водные каналы апикальной и базолатеральной плазматических мембран нисходящего отдела. Вода реабсорбируется через AQP2 водные каналы апикальной плазматической мембраны собирательных трубок в присутствии вазопрессина. Вода реабсорбируется через AQP3 водные каналы базолатеральной плазматической мембраны в кортикальных и медуллярных собирательных трубках и через AQP3 и AQP4 водные каналы собирательных трубок медуллярного вещества (IMCD). Мочевина концентрируется в просвете собирательных канальцев (за счет реабсорбции воды), пока она достигнет терминала IMCD, где она реабсорбируется с помощью транспортеров мочевины UT-A1 и UT-A3. В соответствии с гипотезой пассивного механизма, жидкость, попадающая в тонкую восходящую часть петли из смежной тонкой нисходящей части петли Генли, имеет более высокую концентрацию NaCl и более низкую концентрацию мочевины, чем внутренний медуллярный интерстиций, что приводит к пассивной реабсорбции NaCl и снижению его концентрации в тонкой восходящей ветви [8].

менте на крысах показано, что посредством мединкаментозного воздействия возможно усиление экспрессии AQP2 в апикальной плазматической мембране собирательных трубок [13].

ННД вследствие мутации в транспортёре мочевины UT-A1, UT-A2.

Мутации в транспортёре мочевины-A1, A2 / urea transporter-A1,A2 (UT-A1, UT-A2) приводят к ННД у детей [9, 10, 11]. Мутации генов SLC14A1 и SLC14A2, кодирующих мембранные гликопротеины-транспортёры мочевины UT-1 UT-2, локализованных на хромосоме 18q 12.3, выявлены у людей [1, 11]. В эксперименте на крысах показано, что посредством воздействия возможна активация мутированного транспортёра мочевины UT-A1 внутренних медуллярных собирательных трубок [14].

Клиника. Врожденный ННД X-сцепленный рецессивный проявляется у младенцев в неонатальном и грудном возрасте. У новорожденных и грудных детей отмечают беспокойство, повышение температуры тела, проходящие после приема жидкости. Развитие обезвоживания с водodefицитным типом, гипернатриемией, лихорадкой возникает у детей с ННД при ограничении в жидкости и отсутствии лечения. Дети раннего и дошкольного возраста из-за сильной жажды, возникающей при ограничении воды, могут пить мочу.

Ведущими симптомами ННД у детей являются: полиурия, полидипсия, гипостенурия. Дети выделяют большой объем разовой и суточной гипосмотической, низкой относительной плотности мочи. Количество выпиваемой и выделяемой жидкости в зависимости от возраста детей достигает 3–18 литров. Ночное и дневное недержание мочи, запор у детей с ННД являются частыми проявлениями заболевания. Потоотделение и слюноотделение у детей с ННД снижено. Дети, страдающие ННД, эмоционально лабильны, раздражительны, у них отмечаются снижение памяти, невнимательность, рассеянность, неугомонность или заторможенность, астеноневротический синдром, задержка физического развития. Постоянная жажда и полиурия определяют поведенческий стереотип детей с ВННД. У детей доминирует стремление к утолению жажды и мочеиспусканию.

Относительная плотность мочи не превышает 1000–1003, осмоляльность мочи снижена: менее 200 мосмоль/кг H₂O до 50–100 мосмоль/кг H₂O. Соотношение осмоляльности мочи и плазмы, высокий клиренс осмотически свободной воды в моче и снижение концентрационного индекса свидетельствуют о выраженных нарушениях концентрационной и осморегулирующей функции почек у детей с ВННД. Осмоляльность плазмы нормальная, при дегидратации плазма гиперосмоляльна. Содержание АДГ в плазме нормальное или незначительно повышено. Гипернатриемия выражена при эпизодах обезвоживания у детей с ВННД.

Показатели Na (135–145 ммоль/л и осмоляльность плазмы (275–290 мосм/л) поддерживается в нормальных пределах жажда – АВП – почечной системой [5, 6, 12]. При отсутствии АВП – почечной связи у пациентов с ННД механизм жажды продолжает сохранять Na и осмоляльность плазмы в нормальных пределах, но за счёт выраженных полиурии и полидипсии. При ограничении пациентов с ННД в жидкости развивается клиника водodefицитной дегидратации с гиперна-

триемией, гипертермией и гиперосмоляльностью плазмы [6].

Выраженность клинических проявлений полиурии и полидипсии при ННД у детей и подростков зависит от вида мутаций (мутация V_2R при Х-сцепленном рецессивном, мутация AQP2 при аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном, мутации UT-1 и UT-2). Отмечено тяжёлое течение ННД у лиц мужского пола при Х-сцепленном рецессивном типе транспортера мочевины [2, 6, 11, 12].

Осложнениями ННД у детей и подростков являются дилатация чашечек и лоханок, мочеточника, мочевого пузыря: мегацистис, мегауретер, гидронефроз без признаков анатомической обструкции вследствие выделения больших объёмов суточной мочи (рис. 3) и формирование хронической болезни почек.

Диагностика. Пациенты с полиурией, полидипсией должны быть обследованы нефрологом, эндокринологом, клиническим генетиком.

Диагноз ННД основывается на типичных клинических проявлениях полиурии, полидипсии, гипостенурии с младенческого возраста. Повышение Na плазмы (более 145 ммоль/л), низкая относительная плотность (1001–1003) и осмоляльность мочи (менее 200 мосмоль/кг H_2O) у детей с полиурией и полидипсией являются важными критериями диагностики ННД. Для установления диагноза следует оценивать результаты генеалогического анализа, дифференциальных диагностических тестов с DDAVP (синтетическим аналогом АДГ) и молекулярно-генетических исследований.

Дифференциально-диагностические тесты с DDAVP-синтетическим аналогом АДГ проводятся для дифференциального диагноза нефрогенного несахарного диабета и нейрогипофизарного несахарного диабета, психогенной полидипсии. При проведении теста DDAVP-синтетический аналог АДГ вводится пациенту интраназально, через рот, внутримышечно или внутривенно [2, 6, 11]. У детей до 1 года существует физиологическое снижение чувствительности V_2 рецепторов к АДГ, поэтому не рекомендовано проводить тест с DDAVP.

Молекулярно-генетическая диагностика. Молекулярно-генетическая диагностика показывает мутации гена, кодирующего V_2 рецептор при Х-сцепленном рецессивном ННД в 90%. Мутации гена AQP2 при аутосомно-рецессивном и аутосомно-доминантном ННД [2, 6, 11, 12].

Терапия врожденного ННД у детей. Целью лечения ННД у детей является снижение количе-



Рис. 4. Экскреторная (инфузионная) урография у пациента 14 лет с ННД: мегацистис, мегауретер, гидронефроз без признаков анатомической обструкции (собственные данные).

ства выпиваемой и выделяемой жидкости, предупреждение обезвоживания и гипернатриемии. Ограничивать детей с ННД в приеме жидкости нельзя, необходим свободный доступ к воде [2, 6, 11, 16–20]. Пациенты с ВННД нуждаются в пожизненной терапии.

В 1959 году J. Cwawford, G. Kennedy доказали, что тиазидные диуретики дают парадоксальный эффект, снижают полиурию, повышают осмоляльность мочи при нефрогенном несахарном диабете [2]. Терапия тиазидными диуретиками, парадоксальный эффект которой заключается в уменьшении потребности в приеме жидкости и уменьшении объема выделяемой мочи, вошла в стандарт лечения детей и подростков с ВННД.

Традиционная терапия ВННД у детей предусматривает назначение тиазидных диуретиков (гипотиазид) изолированно или в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (индометацином), или в комбинации с калийсберегающим диуретиком амилоридом [2, 6, 7, 11, 16–20].

1) Изолированная терапия гипотиазидом у детей с ВННД.

Терапия гипотиазидом проводится в дозе 2–4 мг/кг/сут ежедневно или через день [2, 6, 18],

обязательно с препаратами калия для предотвращения гипокалиемии. Как известно, гипотиазид (гидрохлортиазид) – тиазидный диуретик активно секретруется в просвет канальцев клетками проксимальных канальцев, после чего тормозит в них активную реабсорбцию ионов натрия и пассивную реабсорбцию хлоридов. Диуретический эффект наступает через 2 часа и продолжается 12 час.

Следует учитывать, что гипотиазид повышает реабсорбцию кальция и магния в канальцах, обуславливает развитие метаболического алкалоза и гипокалиемии. Поэтому в процессе терапии гипотиазидом детей с ВННД следует проводить мониторинг суточной кальциурии, уровня кальция и калия в сыворотке крови, КОС.

2) Комбинированная терапия гипотиазидом и индометацином у детей с ВННД.

В соответствии с режимами терапии назначают гипотиазид в дозе 1–2 мг/кг/сут и индометацин в дозе 0,75–1,5 мг/кг/сут или гипотиазид 2 мг/кг/сут и индометацин 1,5 мг/кг/сут или гипотиазид 2 мг/кг и индометацин 2 мг/кг обязательно с препаратами калия для предотвращения гипокалиемии [2, 6, 11, 16–18].

Как известно, индометацин – нестероидный противовоспалительный препарат, производный индолуксусной кислоты, угнетает синтез простагландинов из арахидоновой кислоты путём ингибирования фермента циклооксигеназы. При приёме *per os* максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа, метаболизируется в печени, 60% выводится с мочой, период полувыведения 4,5 часа. Механизм диуретического эффекта индометацина объясняется тем, что ингибитор синтеза PGE2 может стимулировать синтез циклического аденозин монофосфата (цАМФ), повышая вазопрессин-стимулированную реабсорбцию воды в собирательных трубках, либо может усиливать реабсорбцию NaCl в толстом восходящем колоне петли Генле в мозговом веществе почки.

3) Комбинированная терапия гипотиазидом и амилоридом у детей с ВННД.

Пациентам с ВННД назначают гипотиазид 3 мг/кг/сут и амилорид 0,3 мг/кг/сут (вначале амилорид, через 2–3 часа гидрохлортиазид) [2, 11, 18–21].

Как показали результаты исследования эффективности терапии N. Knoers, L.A.H. Monnens (1992), V. Kilchlechner (1999) [18, 19] и собственных данных [20, 21], терапия гипотиазидом и амилоридом дает положительный эффект снижения полиурии и полидипсии. Амилорид – калий сбе-

регающий диуретик, действующий на дистальную часть почечных канальцев, повышает экскрецию с мочой натрия и хлора, уменьшает ионов калия. При ННД комбинированная терапия гипотиазидом и амилоридом восстанавливает баланс калия и предотвращает гипокалиемию. Пациенты при этом режиме терапии не нуждаются в назначении препаратов калия.

При обезвоживании у детей с ВННД показана оральная и инфузионная терапия внутривенно 5% раствор глюкозы и 0,9% физиологический раствор 3:1, у детей до 6 месяцев 4:1 [21].

Новая стратегия терапии ННД у детей и взрослых пациентов.

Новейшие исследования в эксперименте на крысах показали, что метформин повышает проницаемость осмотической воды за счет увеличения накопления AQP2 в апикальной плазматической мембране, но увеличивает проницаемость мочевины путем активации UT-A1 в мембране [14]. J.D. Klein et al. (2016) пришли к выводу, что активация AMPK с помощью метформина активирует многие из механизмов, посредством которых повышается способность вазопрессина концентрировать мочу. Эти данные позволили авторам предположить, что метформин может быть новым методом лечения врожденного ННД вследствие мутаций V2 рецептора [13].

J.H. Li et al. (2009) сообщили о селективном агонисте EP4 рецептора PGE2 в эксперименте как новой модели терапии X-сцепленного рецессивного ННД [22]. D. Bockenhauer, D. Bichet (2015) считают, что данные о независимой активации агонистами EP2 и EP4 рецепторов PGE2 повышает интригующую возможность нового терапевтического пути для пациентов с X-сцепленным рецессивным ННД. Как считают авторы, на данный момент остается неясным, как разрешить противоречие между новыми данными, когда блокада синтеза простагландинов с помощью терапии индометацином фактически доказала клиническую эффективность [15].

Экспериментальные исследования показали, что селективный ингибитор фосфодиэстеразы может быть использован в терапии детей с X-сцепленным рецессивным ННД. F. Assadi, F.G. Sharbaf (2015) сообщили, что лечение с помощью силденафила (sildenafil), селективного ингибитора фосфодиэстеразы, может усиливать циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)-опосредованный транспорт AQP2 и дать эффект увеличения реабсорбции воды у больных с врожденным ННД. У 4-летнего мальчика с

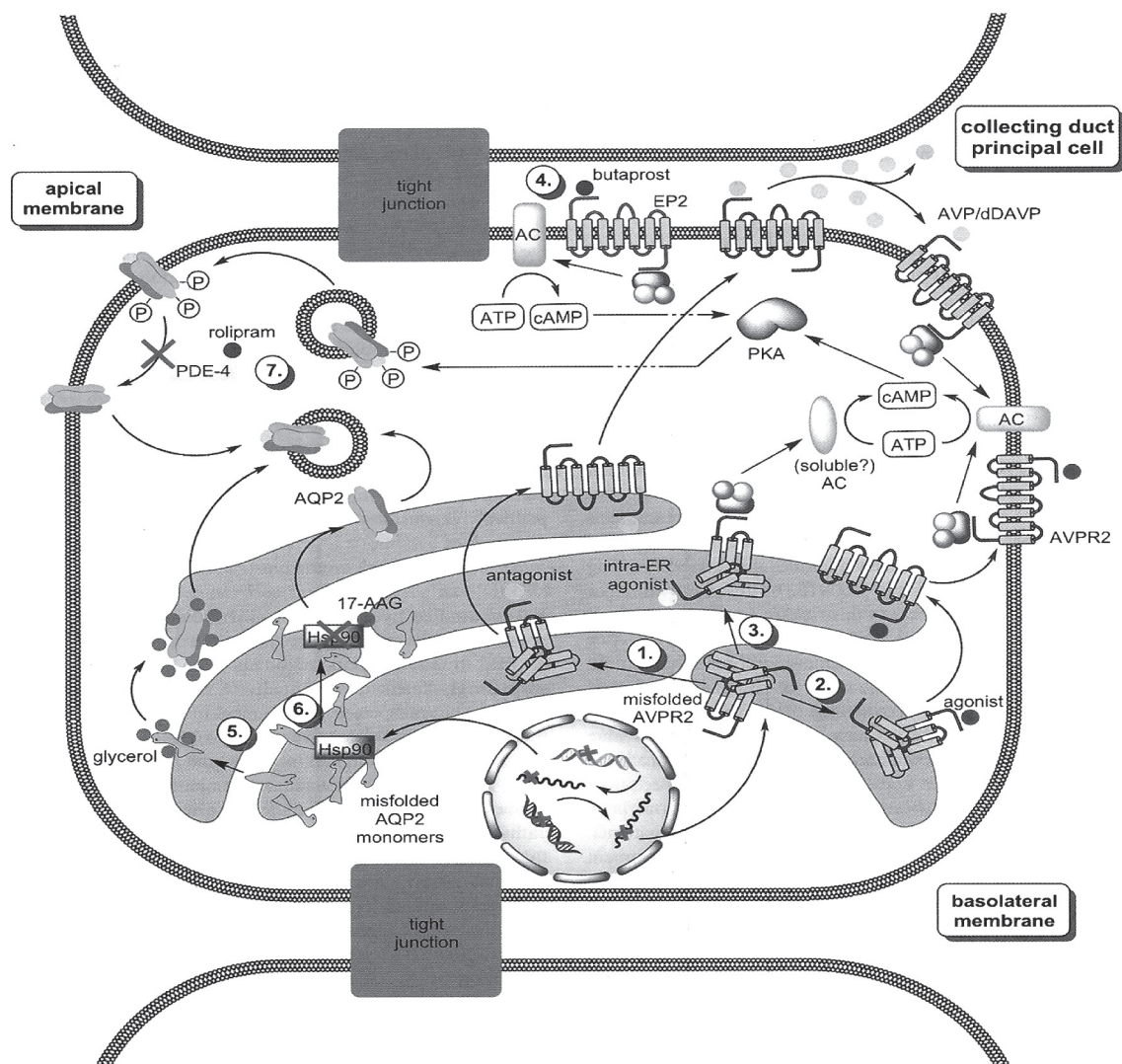


Рис. 5. Терапевтические подходы при нефрогенном несахарном диабете. По D. Wesche, P. Deen, N. Knoers (2012) [6].

Х-сцепленным рецессивным ННД, устойчивым к традиционной терапии, получившего лечение силденафилом в течение 10 дней, отмечена положительная динамика. По сравнению с традиционной терапией, лечение с помощью силденафила привело к существенному снижению 24-часового объема мочи (1764 / 950 мл) и натрия в сыворотке крови (148 / 139 ммол/л), повышенной осмолярности мочи (104 против 215 мОсм/л), и AQP2 экскреции (5 против 26 fmol/mg cr). Терапия селективным ингибитором фосфодиэстеразы силденафилом рассматривается альтернативным вариантом другим методам при Х-сцепленном рецессивном ННД у детей [24].

P.W. Cheung et al. (2016) в экспериментальном исследовании показали, что эрлотиниб, селективный ингибитор EGFR, усиливает AQP2 экспрессию на апикальной мембране главных клеток собирательных трубок. В эксперименте у мышей с ННД, индуцированным литием, в результате лече-

ния эрлотинибом в течение 5 дней отмечено уменьшение объема мочи на 45%. Результаты экспериментальных исследований указали новый путь регуляции AQP2-опосредованной реабсорбции воды и терапевтическую стратегию при ННД [25].

Оптимизация терапии ВННД у детей и взрослых пациентов на современном этапе стала возможной благодаря пониманию сложных физиологических мембранных и внутриклеточных процессов транспорта воды в собирательных трубках нефрона. D. Weche, P. Deen, N. Knoers (2012) обозначили возможные терапевтические подходы воздействием на 1–4 фокус при Х-сцепленном ННД, на 5–6 фокус при аутосомно-рецессивном ННД, на фокус 7 при аутосомно-доминантном ННД [7].

Авторами научно обосновано терапевтическое клеточное воздействие на 1–4 фокусы при Х-сцепленном ННД, на 5–6 фокусы при аутосомно-рецессивном ННД, на 7 фокус при аутосомно-доминантном ННД у детей и взрослых пациентов.

Прогноз и исход. ВННД – наследственная тубулопатия с серьезным прогнозом. Дети и подростки пожизненно нуждаются в адекватной терапии. У детей раннего возраста при ограничении в приеме жидкости развивается воддефицитный тип обезвоживания с гипернатриемической лихорадкой. При отсутствии адекватного лечения у пациентов с ННД вследствие выделения больших объемов мочи возникают гидронефроз, мегауретер, мегацистис без признаков анатомической обструкции с прогрессированием в хроническую болезнь почек уже в подростковом возрасте. Вероятность выживания 25 пациентов с ВННД, рассчитанная нами по методу Е. Kaplan – Р. Meier (1958), составила: 5-летняя – 96%, 10-летняя – 96%, 15-летняя – 96%, 20-летняя – 96%, 25-летняя – 85%, 30-летняя – 85%, 35-летняя – 73% [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого описания к настоящему времени известны 4 наследственные формы врожденного нефрогенного несахарного диабета у детей и взрослых пациентов: Х-сцепленный рецессивный, обусловленный мутациями гена AVPR2, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный, обусловленные мутациями гена AQP2, ННД вследствие мутаций генов SLC14A1 и SLC14A2, кодирующих транспортеры мочевины UT-1 и UT 2.

Существующие методы лечения пациентов с ВННД тиазидными диуретиками, дающими парадоксальный эффект снижения полиурии и полидипсии, при изолированном применении или комбинированном с ингибиторами синтеза простагландинов (индометацином) и калий сберегающими диуретиками (амилоридом), не могут предотвратить нарастание полиурии и развития гидронефротической трансформации (при отсутствии анатомической обструкции) и прогрессирования в хроническую болезнь почек.

Научно обоснованная новая стратегия терапии может предотвратить нарастание полиурии и развития осложнений, но необходимы контролируемые рандомизированные исследования эффективности и безопасности предлагаемых препаратов у детей и взрослых пациентов с ВННД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2015. Mode of access: <http://www.moim.org/>
2. Knoers N, Levchenko EN. Nephrogenic diabetes insipidus. In: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa. *Pediatric nephrology: 6-th edition*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, Vol.

- 1, Sections 1-6, 2009; 1005-1018. ISBN 978-3-540-76341-32
3. McIlraith CH. Notes on some cases of diabetes insipidus with marked family and hereditary tendencies. *Lancet* 1892; ii:767-768
4. Williams RH, Henry C. Nephrogenic diabetes insipidus; transmitted by females and appearing during infancy in males. *Annals of internal medicine* 1947;27(1):84-95
5. Наточин ЮВ. Клиническая физиология почек у детей. В: Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. С-Пб: «Левша. Санкт-Петербург»; 2008: 19-56 [Natochin JuV. Klinicheskaja fiziologija почек u detej. V: Papayan AV, Savenkova ND. Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej. S-Pb: «Levsha. Sankt-Peterburg»; 2008: 19-56]
6. Bichet DG. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Vasopressin Receptor Defect. In: Genetic Diseases of the Kidney. Edited by RP.Lifton, S.Somlo, G. Giebisch, DW.Seldin. ELSEVIER 2009; 341-349
7. Wesche D, Deen P, Knoers N. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 2012;27(12):2183-2204. DOI 10.1007/s00467-012-2118-8
8. Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol* 2009;29(3):178-195. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.008
9. Sands JM, Layton HE. The urine concentrating mechanism and urea transporters. In: Alpern RJ, Hebert S.C., editors. The Kidney: *Physiology and Pathophysiology*. Vol. 1. San Diego: Academic Press; 2008; 1143-1178
10. Deen PMT, Van Os CH, Knoers NVAM. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Aquaporin-2 Defect. In: *Genetic Diseases of the Kidney*. Edited by RP.Lifton, S.Somlo, G. Giebisch, DW.Seldin. ELSEVIER 2009; 311-362
11. Bockenhauer D. Diabetes Insipidus. In: Denis F.Geary, Franz Schaefer, editors. The Kidney: *Comprehensive Pediatric Nephrology*: MOSBY, 2008; 489-498
12. Bichet DG, Bockenhauer D. Genetic forms of nephrogenic diabetes insipidus (NDI): Vasopressin receptor defect (X-linked) and aquaporin defect (autosomal recessive and dominant). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30 (2):263-276. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.010
13. Klein JD, Wang Y, Blount MA et al. Metformin, an AMPK activator, stimulates the phosphorylation of aquaporin 2 and urea transporter A1 in inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(10):F1008
14. Klein JD, Fröhlich O, Blount MA et al. Vasopressin increases plasma membrane accumulation of urea transporter UT-A1 in rat inner medullary collecting ducts. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2680-2686
15. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(10):576-588. doi: 10.1038/nrneph.2015.89
16. Rascher W, Rosendahl W, Henrichs IA et al. Congenital nephrogenic diabetes insipidus – vasopressin and prostaglandins in response to treatment with hydrochlorothiazide and indomethacin. *Pediatr Nephrol* (1987) 1(3): 485-90
17. Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 1994; 83(5): 522-525
18. Knoers N, Monnens LAH. Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 476-482
19. Kilchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80: 548-552
20. Папаян КА, Савенкова НД. Особенности течения реального несахарного диабета у детей при лечении гипотиазидом и амилоидом. В: Сборник трудов III нефрологического семинара. Санкт-Петербург (1995): 303-304 [Papayan KA, Savenkova ND Osobennosti techeniya renalnogo nesaharnogo diabeta u detej pri lechenii gipotiazidom i amiloridom. V: Sbornik trudov III nefrologicheskogo seminar. Sankt-Peterburg (1995): 303-304]
21. Семенова ОА, Савенкова НД, Папаян КА. Врожденный

нефрогенный несахарный диабет. В: Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. С-Пб: «Левша. Санкт-Петербург»; 2008: 241-249 [Semenova OA, Savenkova ND, Papajan KA. Vrozhdenyj nefrogennyj nesaharnyj diabet. V: Papajan AV, Savenkova ND. Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej. S-Pb: «Levsha. Sankt-Peterburg»; 2008: 241-249]

22. Li JH, Chou CL, Li B et al. A selective EP4 PGE2 receptor agonist alleviates disease in a new mouse model of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 2009; 119:3115. doi: 10.1038/nrneph.2015.89

23. Sands JM, Klein JD. Physiological insights into novel therapies for nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311(6):F1149-F1152. doi: 10.1152/ajprenal.00418.2016

24. Assadi F, Sharbat FG. Sildenafil for the Treatment of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Am J Nephrol* 2015;42(1):65-69

25. Cheung PW, Nomura N, Nair AV et al. EGF Receptor Inhibition by Erlotinib Increases Aquaporin 2-Mediated Renal Water Reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(10):3105-3116. DOI:10.1681/ASN.2015080903

26. Semenova OA, Savenkova ND. Long-term follow-up of patients from 13 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus (NDI). Abstracts 42-nd Annual ESPN meeting, September 11-14 2008, Lyon, France. *Pediatr Nephrol* 2008;23(9):1692

Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Prof. Nadezda D. Savenkova MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of

Health of the Russian Federation. Head of department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru

Ассистент Семенова Оксана Александровна, к.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: semdoc@bk.ru

Assistant professor Oksana A. Semenova MD, PhD

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: semdoc@bk.ru

Ассистент Степанова Арина Александровна, к.м.н.

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86, E-mail: ariwka@list.ru

Assistant professor Arina A. Stepanova MD, PhD

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. Department of faculty pediatrics. Phone (812) 416-52-86; E-mail: ariwka@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 07.11.2016 г.

Принята в печать: 31.03.2017 г.