

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.379-008.64-057-02: 616.61]-07

DOI: 10.17816/pmj403116-121

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Н.Ю. Коломеец^{1*}, С.Г. Шулькина¹, Н.И. Аверьянова¹, Т.И. Рудавина¹,
О.И. Чернышова², А.В. Молоканова¹**

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Детская клиническая больница имени П.И. Пичугина, г. Пермь, Россия

LATE DIAGNOSTICS OF HEREDITARY NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS: CLINICAL CASE

**N.Yu. Kolomeets^{1*}, S.G. Shulkina¹, N.I. Averyanova¹, T.I. Rudavina¹,
O.I. Chernyshova², A.V. Molokanova¹**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²P.I. Picbugin Children's Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

Несахарный диабет относится к группе редких гетерогенных заболеваний, может манифестировать в любом возрасте и отличается многообразием этиологических факторов, патогенетических механизмов и клинических вариантов дебюта и течения. Значимый водно-электролитный дисбаланс при этом типе диабета является его «визитной карточкой». Представлено описание клинического случая пациента дошкольного возраста с ранней верификацией и поздней диагностикой наследственного нефро-

© Коломеец Н.Ю., Шулькина С.Г., Аверьянова Н.И., Рудавина Т.И., Чернышова О.И., Молоканова А.В., 2023

тел. +7 919 71 98 525

e-mail: okolomeets@mail.ru

[Коломеец Н.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Шулькина С.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии; Аверьянова Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; Рудавина Т.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Чернышова О.И. – врач-нефролог; Молоканова А.В. – студентка IV курса педиатрического факультета].

© Kolomeets N.Yu., Shulkina S.G., Averyanova N.I., Rudavina T.I., Chernyshova O.I., Molokanova A.V., 2023

tel. +7 919 71 98 525

e-mail: okolomeets@mail.ru

[Kolomeets N.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases; Shulkina S.G. – MD, PhD, Professor, Department of Polyclinic Therapy; Averyanova N.I. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases; Rudavina T.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases; Chernyshova O.I. – nephrologist; Molokanova A.V. – fourth-year student, Pediatric Faculty].

генного несахарного диабета в результате отсутствия настороженности специалистов первичного звена. Низкая информированность родителей о сути патологии, недостаточный санитарный и культурный уровень семьи и вследствие этого низкий уровень родительской комплаентности создают дополнительные риски для достижения длительной ремиссии. Данный случай отражает важность тщательного сбора анамнеза, позволяющего заподозрить наследственный характер заболевания уже с первых дней жизни ребёнка на амбулаторном этапе. Проведение своевременной диагностики как на региональном, так и на федеральном уровнях для дальнейшей разработки тактики лечения, рекомендаций и плана диспансерного наблюдения является необходимым этапом на пути улучшения качества жизни больного.

Ключевые слова. Наследственный нефрогенный несахарный диабет, клинический случай, молекулярно-генетическая диагностика.

Diabetes insipidus belongs to the group of rare heterogeneous diseases, it can manifest at any age and is distinguished by a variety of etiological factors, pathogenetic mechanisms and clinical variants of the debut and course. A significant water-electrolyte imbalance in this type of diabetes is its "calling card". The article presents a description of a clinical case of a preschool patient with early verification and late diagnosis of hereditary nephrogenic diabetes insipidus as a result of the lack of alertness of primary care specialists. Low awareness of parents about the essence of the pathology, insufficient sanitary and cultural level of the family and, as a result, a low level of parental compliance create additional risks for achieving a long-term remission. This case reflects the importance of a thorough history taking, which makes it possible to suspect the hereditary nature of the disease from the first days of a child's life at the outpatient stage. Carrying out timely diagnostics both at the regional and federal levels for further development of treatment tactics, recommendations and a follow-up plan is a necessary step towards improving the patient's quality of life.

Keywords. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus, clinical case, molecular genetic diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Несахарный диабет (НД) – гетерогенное заболевание, известно ещё со времен Древнего Египта. Упоминание о нём встречается в трудах британского ученого Томаса Виллиса в 1674 г. Он отметил разницу во вкусе мочи у пациентов с выраженной полиурией и мочи здоровых людей. Немецкий клиницист J. Frank впервые в 1794 г. ввёл термин «несахарный диабет» [1]. До 1920 г. это заболевание ассоциировалось исключительно с патологией гипофиза, и лишь в 1928 г. голландский педиатр С. de Lange, изучив опыт итальянского врача F. Farini (1913) по использованию экстракта задней доли гипофиза для лечения НД, отметил, что, по видимому, существуют разные по патогенезу, но практически одинаковые по симптомам заболевания, так как предложенный метод лечения оказался неэффективным для ряда больных со схожей симптоматикой [2].

Намного позднее Н. Forssman (Швеция) и А. Waring (США) (1945) предположили, что, скорее всего, почки являются ключевым механизмом резистентности к лечению при определенных видах несахарного диабета. Продолжая изучать это заболевание, R. Williams и С. Henry в 1947 г. описывают резистентность к антидиуретическому гормону (АДГ) при лечении пациентов с полиурией, делают вывод о наследственном характере этого заболевания и вводят новый термин «нефрогенный несахарный диабет» [3; 4]. Несколько десятилетий, вплоть до 1953 г., посвятил биохимик Vincent du Vigneaud изучению структуры и синтезу АДГ. И лишь в 1992 г., используя метод целого секвенирования генов, были обнаружены миссент/нонсенс-мутации в области структурного гена AVPR2, которые лежат в основе сцепленного с X-хромосомой аутосомно-рецессивного варианта нефрогенного НД (ННД).

На сегодняшний день в классификации НД выделяют центральный, почечный (нефрогенный), ятрогенный, гестагенный и первичную полидипсию. В структуре нефрогенного НД выделяют первичный (врождённый) несахарный диабет (ВННД), который дебютирует в раннем детском возрасте, и вторичный (приобретённый), диагностируемый обычно у взрослых на фоне ряда заболеваний, нарушающих концентрационную способность почек. ВННД является редкой наследственной тубулопатией, ключевым звеном в патогенезе которой в 90 % случаев лежит генная мутация в рецепторе аргининвазопрессина 2 (AVPR2) на хромосоме Xq28 и в 10 % – мутация гена аквапорин 2 (AQP2), кодирующая одноименные трансмембранные белки в апикальной мембране и субмембранных везикулах клеток собирательных трубочек почек [5–7]. Идентифицировали около 280 мутаций, приводящих к структурному «апокалипсису» медуллярных транспортных белков, участвующих в механизме концентрации мочи, и потере функции в AVPR2 [8; 9]. При таком генетическом варианте пациенты мужского пола имеют развернутую клиническую картину, а пациенты женского пола, являющиеся носителями гетерозиготных мутаций, могут не иметь никаких симптомов или иметь лёгкую по степени выраженности полиурию и полидипсию, или (очень редко) полную клиническую картину заболевания, что объясняется искаженной (асимметричной) инактивацией X-хромосомы [8]. Основные симптомы ННД (полиурия, полидипсия и гипоизостенурия) появляются, как правило, в первые недели жизни ребенка, реже – в более старшем возрасте. Такие дети отличаются излишним беспокойством, снижением потоотделения и слюноотделения, беспричинным подъёмом температуры без катаральных симптомов, снижающейся только после приёма любой жидкости. По мере рос-

та ребёнка из-за постоянной дегидратации развиваются тяжелые метаболические нарушения, и, как следствие этого, появляется и прогрессирует задержка физического и нервно-психического развития, вплоть до умственной отсталости. Присоединяются симптомы ночного, дневного недержания и неудержания мочи, задержки стула. Суточное количество выпиваемой и выделяемой жидкости в зависимости от возраста может достигать 15–20 л. Полиурия приводит к расширению чашечно-лоханочной системы, развитию гидронефроза и последующему тяжёлому нарушению функции почек [10; 11]. Несмотря на столь длительный и успешный период изучения данного заболевания, до сих пор первичная диагностика в ряде случаев вызывает затруднения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлен клинический случай ранней манифестации, но поздней диагностики ННД.

Мальчик Р., 6 лет поступил в нефрологическое отделение ДКБ имени П.И. Пичугина г. Пермь с жалобами на постоянную жажду (за сутки выпивает до 10 л воды), обильное и учащенное мочеиспускание. Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от 1-й беременности (беременность не наступала в течение 6 лет, причина неизвестна), которая протекала с постоянной угрозой прерывания, 1-х срочных родов, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов, масса тела при рождении 3310 г, длина 50 см. Выписан из роддома на 5-й день, группа здоровья новорожденного 2 Б. Возраст матери при рождении ребёнка 27 лет, отца 30 лет. Наследственность отягощена: у мамы и бабушки по материнской линии несахарный диабет (неуточнённый), гипотиреоз. Отец ребёнка здоров. В месяц масса 3860 г (-2SD), длина тела – 52,5 см. (-2SD), ИМТ = 14 кг/м², процентиль 6,3, затажная гипербилирубинемия.

мия, в последующем – низкие прибавки в массе и росте. Анамнез заболевания: педиатра посещают нерегулярно. В 5 месяцев консультирован эндокринологом по поводу жалоб на отставание в физическом развитии и длительные запоры до 3–5 дней. Обследован: ТТГ – 5,7516 мкМЕ/мл (N 0,4–4,016 мкМЕ/мл), Нб – 92 г/л, СОЭ – 35 мм/ч. Клинический диагноз: транзиторный субклинический гипотиреоз. Железодефицитная анемия 1-й степени. Назначен эутирокс 12,5 мг/сут. От стационарного обследования родители ребёнка категорически отказываются. Со второго полугодия жизни они замечают повышенную потребность мальчика в жидкости, обильные и частые мочеиспускания, беспричинные подъёмы температуры, слабость, моторную неловкость, однако к врачу не обращаются. При диспансерном осмотре в один год масса 7700 г (-2SD), длина тела 68 см (-3SD), ИМТ 16 кг/м², процентиль 55,7. Анализы не сдавали. В 3 года масса тела 13 600 г (-0,5 SD), рост 89 см (-2SD), ИМТ 17,2 кг/м², процентиль 88,6. Общий анализ крови без патологии, впервые после рождения сделан анализ мочи: плотность – 1002, рН – 6,0, микроскопия осадка – мало клеток. На УЗИ органов ЖКТ – реактивные изменения печени и поджелудочной железы. УЗИ мочевых органов не сделано. Контроль анализов мочи не проводился.

Впервые в возрасте 5 лет 8 месяцев с жалобами на постоянную жажду (за сутки выпивал до 10–13 л воды), учащённое, обильное мочеиспускание, физическую слабость, быструю утомляемость, отставание в физическом, нервно-психическом развитии был госпитализирован по направлению участкового педиатра в эндокринологическое отделение КДКБ г. Пермь. Масса тела при поступлении 18 400 г (-1SD), рост – 103 см (-2SD), ИМТ 17 кг/м², процентиль 84,4. При лабораторном обследовании выявлено повышение осмоляльности крови до 350 мосмоль/кгН₂О, рН крови 7,3, гипернатриемия свыше 150 ммоль/л,

АДГ – 6,1 пг/мл (4–12 пг/мл), СКФ – 90 мл/мин/1,73 м². В общем анализе мочи постоянно низкие показатели осмоляльности (< 200–300 мосмоль/кгН₂О) и относительной плотности (< 1001–1005 г/л), остальные показатели в норме. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (г. Москва). После проведённого методом прямого секвенирования анализа экзонов и прилежащих участков интронов генов AQP2 и AVPR2 выявили гемизиготный вариант мутации (в гене AVPR2 замена S3131 (с. 752-755dupGCCGp.T253pfsX7)). На основании анамнеза жизни, обследования и генетического заключения ребёнку поставлен окончательный клинический диагноз: врождённый нефрогенный несахарный диабет, ПН₀₋₁. Сопутствующие заболевания: задержка роста конституционально-соматогенная, задержка нервно-психического развития, лабильная систолическая артериальная гипертензия. Рекомендована диета с ограничением поваренной соли; обеспечение свободного доступа к питьевой воде; пожизненно, под контролем уровня кальция и калия в крови, кислотно-основного состояния, суточной кальциурии приём гипотиазида в дозе 2 мг/кг/сут и препаратов калия ежедневно; проводить мониторинг артериального давления. В возрасте 6 лет мальчик поступает для планового обследования в нефрологическое отделение. Состояние по заболеванию – стабильно тяжелое. Сохраняются изменения в лабораторных показателях, характерные для ВННД. Проведена проба с десмопрессинном: после введения десмопрессина 60 мкг сублингвально: плотность мочи – 1000, через 2 и 4 ч – 1000; суточный диурез 4975 мл, что отвергает диагноз центрального несахарного диабета. Дополнительное обследование: суточный мониторинг артериального давления: лабильная систолическая артериальная гипертензия; R-логическое исследование: костный возраст соответ-

ствует 3 годам; УЗИ мочевого системы: двусторонняя пиелозктазия, признаки хронического цистита. Пациенту рекомендована комбинированная терапия (гипоtiaзид 2 мг/кг/сут + индометацин 1,5 мг/кг/сут).

С учётом неблагоприятного прогноза по заболеванию (быстрое прогрессирование гидронефротической трансформации почек) после выписки из стационара необходимо обеспечить ребёнку регулярное диспансерное наблюдение и организацию реабилитационных мероприятий педиатром, нефрологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом по месту жительства до передачи во взрослую сеть.

Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики ННД на амбулаторно-поликлиническом этапе с дальнейшей генно-молекулярной верификацией заболевания, что в конечном счете позволяет получить информацию об определенном дефекте гена, окончательно поставить клинический диагноз, спрогнозировать течение заболевания и определить дальнейшую тактику ведения больного в плане долгосрочного лечения и диспансерного наблюдения.

Библиографический список

1. Cannon J.F. Diabetes Insipidus. A.M.A. Archives of Internal Medicine 1955; 96 (2): 215. DOI: 10.1001/archinte.1955.00250130089012.
2. Farini F. About diabetes insipidus and hypophysiotherapy. Wien Klin Wochenschr. 1913; 26: 1867. de Lange C. Ueber erblichen diabetes insipidus Jahrbuch fuer Kinderheilkunde. 1935; 145: 135.
3. Forssman H.H. On hereditary diabetes insipidus. Acta Medica Scandinavica 1945; 121. Waring A.J.K., Tappan V. A congenital defect of

water metabolism. American Journal of Diseases of Children 1945; 69: 323–4.

4. Williams R.H., Henry C. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Transmitted by Females and Appearing during Infancy in Males. Annals of Internal Medicine 1947; 27 (1): 84. DOI: 10.7326/0003-4819-27-1-84.

5. Савенкова Н.Д., Семенова О.А., Степанова А.А. Врожденный нефрогенный несахарный диабет у детей и подростков. Новая стратегия терапии. Нефрология 2017; 21 (3): 9–17.

6. Knoers N., Levtchenko E.N. Nephrogenic diabetes insipidus. Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N. Pediatric nephrology. 6-th edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2009; 1 (1–6): 1005–1018.

7. Wesche D., Deen P., Knoers N. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. Pediatr Nephrol. 2012; 27 (12); 2183–2204.

8. Szalai L., Sziraki A., Erdelyi L.S., Kovács K.B., Tóth M., Tóth A.D., Turu G., Bonnet D., Mouillac B., Humyady L., Balla A. Functional Rescue of a Nephrogenic Diabetes Insipidus Causing Mutation in the V2 Vasopressin Receptor by Specific Antagonist and Agonist Pharmacochaperones. Front Pharmacol. 2022; 13: 811836. DOI: 10.3389/fphar.2022.811836.

9. Bichet D.G., 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: 263–276.

10. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Эффективная фармакотерапия 2015; 26: 38–50.

11. Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В. Первичные тубулопатии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63 (1); 81–89.

REFERENCES

1. Cannon J.F. Diabetes Insipidus. A.M.A. Archives of Internal Medicine. 1955; 96 (2): 215. DOI: 10.1001/archinte.1955.00250130089012.
2. Farini F. About diabetes insipidus and hypophysiotherapy. Wien Klin Wochenschr. 1913; 26: 1867. de Lange C. Ueber erblichen diabetes insipidus Jahrbuch fuer Kinderheilkunde. 1935; 145: 135.
3. Forssman H.H. On hereditary diabetes insipidus. Acta Medica Scandinavica 1945; 121. Waring A.J.K., Tappan V. A congenital defect of water metabolism. American Journal of Diseases of Children 1945; 69: 323–4.
4. Williams R.H., Henry C. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Transmitted by Females and Appearing during Infancy in Males. Annals of Internal Medicine. 1947; 27 (1): 84. DOI: 10.7326/0003-4819-27-1-84.
5. Savenkova N.D., Semenova O.A., Stepanova A.A. Congenital nephrogenic diabetes insipidus in children and adolescents. New therapy strategy. Nephrology 2017; 21 (3): 9–17 (in Russian).
6. Knoers N., Levtchenko E.N. Nephrogenic diabetes insipidus. In: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa. Pediatric nephrology: 6-th edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2009; 1 (1–6), 1005–1018.
7. Wesche D., Deen P., Knoers N. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. Pediatr Nephrol. 2012; 27 (12): 2183–2204.
8. Szalai L., Sziráki A., Erdélyi L.S., Kovács K.B., Tóth M., Tóth A.D., Turu G., Bonnet D., Mouillac B., Hunyady L., Balla A. Functional Rescue of a Nephrogenic Diabetes Insipidus Causing Mutation in the V2 Vasopressin Receptor by Specific Antagonist and Agonist Pharmacochaperones. Front Pharmacol. 2022; 13: 811836. DOI: 10.3389/fphar.2022.811836.
9. Bichet D.G., 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: 263–276.
10. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Vasopressin: non-classical effects and role in the pathogenesis of age-associated diseases. Effective pharmacotherapy 2015; 26: 38–50 (in Russian).
11. Osmanov I.M., Zakharova I.N., Kol'be O.B., Mumladze E.B., Bekmurzaeva G.B., Tambieva E.V. Primary tubulopathies. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2018; 63 (1): 81–89 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 24.02.2023

Одобрена: 17.03.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Поздняя диагностика наследственного нефрогенного несахарного диабета: клинический случай / Н.Ю. Коломеец, С.Г. Шулькина, Н.И. Аверьянова, Т.И. Рудавина, О.И. Чернышова, А.В. Молоканова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 116–121. DOI: 10.17816/pmj403116-121

Please cite this article in English as: Kolomeets N.Yu., Shulkina S.G., Averyanova N.I., Rudavina T.I., Chernyshova O.I., Molokanova A.V. Late diagnostics of hereditary nephrogenic diabetes insipidus: clinical case. Perm Medical Journal, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 116-121. DOI: 10.17816/pmj403116-121