

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

I ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Несахарный диабет

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

E23.2 – Несахарный диабет

4. Дата разработки протокола: 2013 год

5. Сокращения, используемые в протоколе:

НД – несахарный диабет

ПП – первичная полидипсия

МРТ – магнитно-резонансная томография

АД – артериальное давление

СД - сахарный диабет

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ЦМВ - цитомегаловирус

6. Категория пациентов: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 30 лет, наличие в анамнезе травм, нейрохирургических вмешательств, опухолей (краниофарингома, герминома, глиома и т.д.), инфекции (врожденные ЦМВ-инфекция, токсоплазмоз, энцефалит, менингит).

7. Пользователи протокола: участковый терапевт, врач-эндокринолог поликлиники или стационара, нейрохирург стационара, травматолог стационара, участковый педиатр.

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

8. Определение:

Несахарный диабет (НД) (лат. diabetes insipidus) - заболевание, обусловленное нарушением синтеза, секреции или действия вазопрессина, проявляющееся экскрецией большого количества мочи с низкой относительной плотностью (гипотонической полиурией), дегидратацией и жаждой[4].

Эпидемиология. Распространенность НД в различных популяциях варьирует от 0,004% до 0,01%. Отмечается мировая тенденция к росту распространенности НД, в частности, за счет его центральной формы, что связывают с повышением числа оперативных вмешательств, проводимых на головном мозге, а также количества черепно-мозговых травм, при которых случаи развития НД составляют около 30%. Считается, что НД одинаково часто страдают как женщины, так и мужчины. Пик заболеваемости приходится на возраст 20-30 лет[1].

9. Клиническая классификация:

Наиболее часто встречаются:

1. Центральный (гипоталамический, гипофизарный), обусловленный нарушением синтеза и секреции вазопрессина.
2. Нефрогенный (почечный, вазопрессин – резистентный), характеризуется резистентностью почек к действию вазопрессина.
3. Первичная полидипсия: нарушение, когда патологическая жажда (дипсогенная полидипсия) или компульсивное желание пить (психогенная полидипсия) и связанное с этим избыточное потребление воды подавляют физиологическую секрецию вазопрессина, в итоге приводя к характерной симптоматике несахарного диабета, при этом при дегидратации организма синтез вазопрессина восстанавливается.

Также выделяют и другие редкие типы несахарного диабета:

1. Гестагенный, связанный с повышенной активностью фермента плаценты – аргининаминопептидазы, разрушающей вазопрессин. После родов ситуация нормализуется.
2. Функциональный: возникает у детей первого года жизни и обусловлен незрелостью концентрационного механизма почек и повышенной активностью фосфодиэстеразы 5 типа, что приводит к быстрой деактивации рецептора к вазопрессину и низкой продолжительности действия вазопрессина.
3. Ятрогенный: применение диуретиков.

Классификация НД по тяжести течения:

1. легкая форма – выделение мочи до 6-8 л/сут без лечения;
2. средняя – выделение мочи до 8-14 л/сут без лечения;
3. тяжелая – выделение мочи более 14 л/сут без лечения.

Классификация НД по степени компенсации:

1. компенсация – при лечении жажда и полиурия не беспокоят;
2. субкомпенсация – при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня;
3. декомпенсация - жажда и полиурия сохраняются [3].

10. Показания к госпитализации:

Плановая:

1. для уточнения (установления) диагноза;
2. оценка адекватности терапии.

Экстренная:

1. декомпенсация заболевания.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Диагностические мероприятия до плановой госпитализации:

- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (калий, натрий, кальций общий, кальций ионизированный, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, осмоляльность крови);
- оценка диуреза (>40 мл/кг/сут, >2 л/м²/сут, осмоляльность мочи, относительная плотность).

Основные диагностические мероприятия:

- Проба с сухоедением (дегидратационный тест);
- Тест с десмопрессином;
- МРТ гипоталамо-гипофизарной зоны

Дополнительные диагностические мероприятия:

- УЗИ почек;
- Динамические тесты состояния функции почек

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез:

Основные проявления НД – выраженная полиурия (выделение мочи более 2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых), полидипсия (3-18 л/сут) и связанные с ними нарушения сна. Характерно предпочтение простой холодной/ледяной воды. Могут быть сухость кожи и слизистых, уменьшение слюно- и потоотделения. Аппетит, как правило, снижен. Выраженность симптомов зависит от степени нейросекреторной недостаточности. При частичном дефиците вазопрессина клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива и проявляться в условиях питьевой депривации или избыточной потери жидкости. При сборе анамнеза необходимо уточнять длительность и стойкость симптомов у пациентов, наличие симптомов полидипсии, полиурии, СД у родственников, наличие в анамнезе травм, нейрохирургических вмешательств, опухолей (краниофарингиома, герминома, глиома и т.д.), инфекции (врожденные ЦМВ-инфекция, токсоплазмоз, энцефалит, менингит).

У новорожденных и младенцев клиническая картина заболевания значительно отличается от таковой у взрослых, поскольку они не могут выразить свое желание в повышенном потреблении жидкости, что затрудняет своевременную диагностику и может приводить к развитию необратимых

повреждений головного мозга. У таких пациентов могут наблюдаться потеря массы тела, сухая и бледная кожа, отсутствие слез и потоотделения, повышение температуры тела. Они могут предпочитать грудному молоку воду, и иногда заболевание становится симптоматическим только после отнятия ребенка от груди. Осмоляльность мочи низкая и редко превышает 150-200 мосмоль/кг, но полиурия появляется только в случае повышенного потребления ребенком жидкости. У детей такого раннего возраста очень часто и быстро развивается гипернатриемия и гиперосмоляльность крови с судорогами и комой.

У детей более старшего возраста на первый план в клинической симптоматике могут выходить жажда и полиурия, при неадекватности потребления жидкости возникают эпизоды гипернатриемии, которые могут прогрессировать в коматозные состояния и судороги. Дети плохо растут и прибавляют в весе, у них часто бывает рвота при приеме пищи, отсутствие аппетита, наблюдаются гипотонические состояния, запоры, задержка психического развития. Явная гипертоническая дегидратация возникает только в случаях отсутствия доступа к жидкости.

12.2 Физикальное обследование:

При осмотре могут быть обнаружены симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых. Систолическое АД нормальное или немного пониженное, диастолическое АД повышено.

12.3 Лабораторные исследования:

По данным общего анализа мочи – она обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов, с низкой относительной плотностью (1,000-1,005).

Для определения концентрационной способности почек проводится проба по Зимницкому. В случае, если в какой-либо порции удельный вес мочи выше 1,010, то диагноз НД может быть исключен, однако следует помнить, что присутствие в моче сахара и белка повышает удельный вес мочи.

Гиперосмоляльность плазмы – более 300 мосмоль/кг. В норме осмоляльность плазмы составляет 280-290 мосмоль/кг.

Гипоосмоляльность мочи (менее 300 мосмоль/кг).

Гипернатриемия (более 155 мэкв/л).

При центральной форме НД отмечается снижение уровня вазопрессина в сыворотке крови, а при нефрогенной форме – в норме или несколько повышен.

Дегидратационный тест (проба с сухоедением). Протокол дегидратационного теста по G.I. Robertson (2001).

Фаза дегидратации:

- взять кровь на осмоляльность и натрий (1)
- собрать мочу для определения объема и осмоляльности (2)
- измерить вес пациента (3)
- контроль АД и пульса (4)

В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния пациента через 1 или 2 часа повторять пункты 1-4.

Пациенту не разрешается пить, желательно также ограничение пищи, по крайней мере, в течение первых 8 часов проведения пробы; При кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемые углеводы; предпочтительны вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы.

Проба прекращается при:

- потере более 5% массы тела
- невыносимой жажде
- объективно тяжелом состоянии пациента
- повышение натрия и осмоляльности крови выше границ нормы.

Тест с десмопрессином. Тест проводится сразу после окончания дегидратационного теста, когда достигнут максимум возможности секреции/действия эндогенного вазопрессина. Пациенту дается 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания или 10 мкг интраназально в виде спрея. Осмоляльность мочи измеряется до приема десмопрессина и через 2 и 4 часа после. В ходе теста пациенту разрешается пить, но не более 1,5 кратного объема мочи выделенной, на дегидратационном тесте.

Интерпретация результатов теста с десмопрессином: В норме или при первичной полидипсии происходит концентрирование мочи выше 600-700 мосмоль/кг, осмоляльность крови и натрий остаются в пределах нормальных значений, самочувствие существенно не меняется. Десмопрессин практически не увеличивает осмоляльность мочи, так как уже достигнут максимальный уровень ее концентрации.

При центральном НД осмоляльность мочи в ходе дегидратации не превышает осмоляльность крови и остается на уровне менее 300 мосмоль/кг, осмоляльность крови и натрий повышаются, отмечаются выраженная жажда, сухость слизистых, повышение или понижение АД, тахикардия. При введении десмопрессина осмоляльность мочи повышается более чем на 50%. При нефрогенном НД осмоляльность крови и натрий повышаются, осмоляльность мочи менее 300 мосмоль/кг как и при центральном НД, но после использования десмопрессина осмоляльность мочи практически не повышается (прирост до 50%).

Интерпретация результатов проб суммирована в таб. [1].

Осмоляльность мочи (мосмоль/кг)		ДИАГНОЗ
Дегидратационный тест	Тест с десмопрессином	
>750	>750	Норма или ПП
<300	>750	Центральный НД
<300	<300	Нефрогенный НД
300-750	<750	Частичный центральный НД, частичный нефрогенный НД, ПП

12.4 Инструментальные исследования:

Центральный НД считается маркером патологии гипоталамо-гипофизарной области. МРТ головного мозга является методом выбора при диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной области. При центральном НД этот метод обладает рядом преимуществ по сравнению с КТ и другими методами визуализации [3].

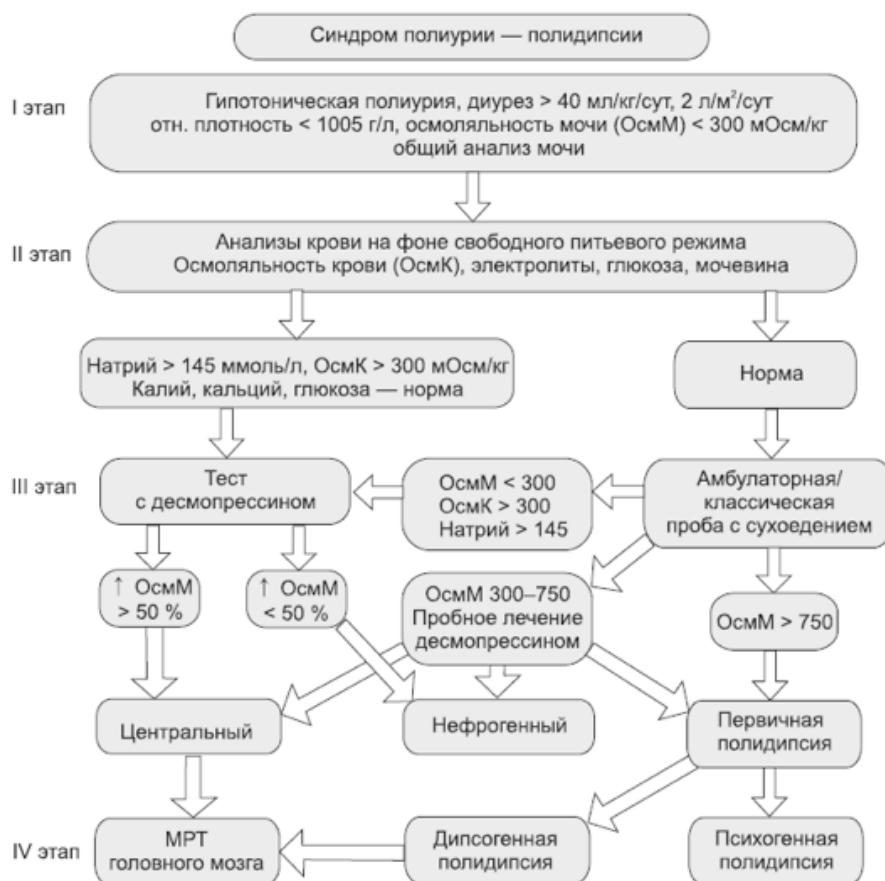
МРТ головного мозга назначается для выявления причин центрального НД (опухоли, инфильтративные заболевания, гранулематозные заболевания гипоталамуса и гипофиза и т.д. При нефрогенном несахарном диабете: динамические тесты состояния функции почек и УЗИ почек. При отсутствии патологических изменений по данным МРТ рекомендуется проведение этого исследования в динамике, так как нередко случаи, когда центральный НД появляется за несколько лет до обнаружения опухоли

12.5 Показания для консультации специалистов:

При подозрении на наличие патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области показаны консультации нейрохирурга и офтальмолога. При обнаружении патологии мочевыводящей системы – уролога, а при подтверждении психогенного варианта полидипсии необходимо направление на консультацию к психиатру или психоневрологу.

12.6. Дифференциальный диагноз:

Проводится между тремя основными состояниями, сопровождающимися гипотонической полиурией: центральный НД, нефрогенный НД и первичная полидипсия. Дифференциальная диагностика базируется на 3 основных этапах [2].



13. Цели лечения:

Уменьшение выраженности жажды и полиурии до такой степени, которая позволила бы пациенту вести нормальный образ жизни.

14. Тактика лечения:

Центральный НД.

Наиболее предпочтительным препаратом остается десмопрессин. Большинству пациентов целесообразно назначать десмопрессин в таблетках (по 0,1 и 0,2 мг), хотя многих пациентов продолжают успешно лечить с помощью интраназального спрея десмопрессина. Ввиду индивидуальных фармакокинетических особенностей крайне важно определять продолжительность действия разовой дозы препарата индивидуально у каждого пациента.

Терапия десмопрессином в форме таблеток назначается в начальной дозе 0,1 мг 2-3 раза в сутки внутрь за 30-40 мин до еды или через 2 часа после еды. Средние дозы препарата варьируют от 0,1 мг до 1,6 мг в сутки. Одновременный прием пищи может снижать степень всасывания из ЖКТ на 40%. При интраназальном применении начальная доза составляет 10 мкг. При вдыхании спрей распределяется по передней поверхности слизистой носовой полости, что обеспечивает более длительную концентрацию препарата в крови. Потребность в препарате варьирует от 10 до 40 мкг в сутки.

Основная цель лечения десмопрессином – подбор минимально эффективной дозы препарата для купирования жажды и полиурии. Не следует рассматривать в

качестве цели терапии обязательное повышение относительной плотности мочи, особенно в каждой из проб анализа мочи по Зимницкому, поскольку не у всех пациентов с центральным НД на фоне клинической компенсации заболевания при этих анализах достигаются нормальные показатели концентрированной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, сопутствующая патология почек и др.) [1].

Несахарный диабет с неадекватной жаждой.

При изменении функционального состояния центра жажды в сторону снижения порога чувствительности, гипердипсии, пациенты предрасположены к развитию такого осложнения терапии десмопрессином как водная интоксикация, являющаяся потенциально жизнеугрожающим состоянием. Таким пациентам периодически рекомендуется пропускать приемы препарата для выделения задержанного избытка жидкости или фиксированный прием жидкости.

Состояние адипсии при центральном НД может проявляться чередованием эпизодов гипо- и гипернатриемии. Ведение таких пациентов осуществляется при фиксированном ежедневном объеме потребления жидкости или с рекомендациями приема жидкости по объему выделенной мочи + 200-300 мл жидкости дополнительно. Пациентам с нарушением ощущения жажды требуется особый динамический контроль состояния с ежемесячным, а в некоторых случаях и чаще, определением осмоляльности и натрия крови [1].

Центральный НД после хирургических вмешательств на гипоталамусе или гипофизе и после травмы головы.

Заболевание в 75% случаев имеет транзиторное, а в 3-5% - трехфазное течение (I фаза (5-7 дней) – центральный НД, II фаза (7-10 дней)-синдром неадекватной секреции вазопрессиина, III фаза – постоянный центральный НД). Десмопрессиин назначается при наличии симптомов несахарного диабета (полидипсии, полиурии, гипернатриемии, гиперосмоляльности крови) в дозе 0,05-0,1 мг 2-3 раза в сутки. Каждые 1-3 дня оценивается необходимость приема препарата: пропускается очередная доза, контролируется возобновление симптомов несахарного диабета [1].

Нефрогенный НД.

Для уменьшения симптоматической полиурии назначаются тиазидные диуретики и диета с низким содержанием натрия. Антидиуретический эффект в данном случае обусловлен сокращением объема внеклеточной жидкости, снижением скорости клубочковой фильтрации, усилением реабсорбции воды и натрия из первичной мочи в проксимальных канальцах нефронов и уменьшением количества жидкости, поступающей в собирательные трубочки. Однако исследования демонстрируют, что тиазидные диуретики могут увеличивать количество молекул аквапорина-2 на мембранах эпителиальных клеток канальцев нефронов независимо от вазопрессиина. На фоне приема тиазидных диуретиков желательно возмещать потери калия путем увеличения его потребления или назначения калийсберегающих диуретиков [6].

При назначении индометацина развиваются дополнительные весьма благоприятные эффекты, однако НПВС могут провоцировать развитие язв двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечное кровотечение [6].

14.1. Немедикаментозное лечение:

При центральном НД с нормальной функции центра жажды – свободный питьевой режим, диета обычная. При наличии нарушений функции центра жажды: – фиксированный прием жидкости. При нефрогенном НД – ограничение соли, употребление продуктов, богатых калием.

14.2. Медикаментозное лечение:

Минирин, таблетки по 100, 200 мкг

Минирин, лиофилизат пероральный 60, 120, 240 мкг

Пресайнекс, спрей для назального применения дозированный 10мкг/доза

Триампур-комполитум, таблетки по 25/12,5 мг

Индометацин – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 25 мг

14.3. Другие виды лечения: -

14.4. Хирургическое вмешательство: при новообразованиях гипоталамо-гипофизарной области.

14.5. Профилактические мероприятия: не известны

14.6. дальнейшее ведение: амбулаторное наблюдение

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе: уменьшение жажды и полиурии.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

1. Даньярова Л.Б. – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринологии НИИ кардиологии и внутренних болезней, врач-эндокринолог высшей категории.
2. Шиман Ж.Ж. – младший научный сотрудник отдела эндокринологии НИИ кардиологии и внутренних болезней, врач-эндокринолог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Ердесова К.Е. – кандидат медицинских наук профессор, кафедра интернатуры КазНМУ.

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 5 лет, либо при поступлении новых данных по диагностике и лечению соответствующего заболевания, состояния или синдрома.

20. Список использованной литературы:

1. Методические рекомендации под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. «Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение», Москва, 2010, 36 стр.
2. Мельниченко Г.А., В.С. Пронин, Романцова Т.И. и др. – «Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний», Москва, 2005г., 104 стр.
3. Эндокринология: национальное руководство, под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2008, 1072 стр.
4. Пигарова Е.А. - Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению, - «Доктор.ру», №6, часть II, 2009г.
5. Практическая эндокринология/ под ред. Мельниченко Г.А.-Москва, «Практическая медицина», 2009г., 352 стр.
6. Нейроэндокринология/ Генри М. Кроненберг, ШломоМелмед, Кеннет С. Полонски, П.РидЛарсен, перевод с англ. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Москва, «РидЭлсивер», 2010, 472 стр.