

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» апреля 2019 года
Протокол №62

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E-23.2	Несахарный диабет
N25.1	Нефрогенный несахарный диабет
R63.1	Полидипсия

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

AQP-2	–	аквапорин-2
АВП	–	вазопрессин (аргинин вазопрессин)
АВПк-АТ	–	антитела к АВП-секретирующим клеткам гипоталамуса
ЛИН	–	Лимфоцитарный инфундибулогипофизит
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НД	–	несахарный диабет
ННД	–	нефрогенный несахарный диабет
НПВС	–	нестероидные противовоспалительные средства
ОРИТ	–	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПМСП	–	первичная медико-санитарная помощь
ПП	–	психогенная полидипсия
ЦНД	–	центральный несахарный диабет

1.4 Пользователи протокола: врачи-эндокринологи, нейрохирурги, врачи общей практики, терапевты.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
---	--

В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение:

Несахарный диабет - группа заболеваний, обусловленных нарушением реабсорбции воды и концентрации мочи в почках, клинически проявляющихся выраженной жаждой и увеличением объема выделяемой мочи [1]

1.8 Классификация [1]

По этиологии:

Центральный	нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции АВП
Почечный	резистентность почек к действию АВП
Первичная полидипсия	психогенная – компульсивное (маниакальное) потребление жидкости с физиологическим подавлением секреции АВП дипсогенная - снижение порога чувствительности осморцепторов к жажде
Гестагенный*	повышенное разрушение эндогенного АВП ферментом плаценты аргининаминопептидазой

*- редкое транзиторное состояние во время беременности, используются препараты десмопрессина.

По степени тяжести:

- легкая– выделение мочи до 6-8 л/сут без лечения;
- средняя – выделение мочи до 8-14 л/сут без лечения;

- тяжелая – выделение мочи более 14 л/сут без лечения.

По уровню компенсации:

- компенсация – жажда и полиурия не беспокоят;
- субкомпенсация – бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня;
- декомпенсация - жажда и полиурия сохраняются.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

• Жалобы и анамнез[2]:

Остро возникшие:

- жажда (полидипсия - количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 литров в сутки);
- обильное, учащенное мочеиспускание (полиурия), учащенное ночное мочеиспускание (никтурия);
- общая слабость, быстрая утомляемость, нарушения сна, в большей части случаев связанные с необходимостью частого просыпания ночью для мочеиспускания и питья;

физикальное обследование [2]:

Признаки дегидратации (сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения)

При неадекватности восполнения потерь жидкости наступает резко выраженная дегидратация, проявляющаяся общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением.

- желудочно-кишечные проявления (постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, дегидратация может приводить к снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта и запорам);
- могут быть сопутствующие симптомы, связанные с вторичным дефицитом гормонов передней доли гипофиза, и неврологические нарушения как результат сдавления опухолью структур головного мозга (например, сужение/выпадение полей зрения).

лабораторные исследования:

- выделение более 3 литров или более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки;
- относительная плотность мочи менее 1005 г/л во всех порциях разовой мочи или анализа мочи по Зимницкому [2] (В)
- гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) (А).

Проба с сухоедением (с водной депривацией)

- помогает в дифференциальной диагностике между отдельными формами заболевания:
- развитие гипернатриемии – нейрогенный или нефрогенный НД
- отсутствие гипернатриемии – психогенная (первичная) полидипсия

Противопоказания к проведению пробы с сухоедением

- гипернатриемия
- наличие опухоли хиазмально-селлярной области
- наличие гистиоцитоза из клеток Лангерганса

NB! может привести к быстрому обезвоживанию и гипернатриемии

Полностью исключается прием какой-либо жидкости. Пища не должна содержать много воды. Предпочтительны: варенные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы.

Длительность пробы зависит от причины и выраженности полидипсии: при несахарном диабете - несколько часов, при первичной полидипсии - 12-24 часа.

До начала пробы необходимо:

- взять кровь из вены на содержание натрия, калия, глюкозы и подсчета осмоляльности;
- собрать мочу для определения объема и осмоляльности / относительной плотности;
- взвесить пациента;
- измерить АД и пульс.

Исследования повторять каждые 1 или 2ч

Остановить пробу, если:

- потеря веса превышает 5%
- у пациента невыносимая жажда
- состояние прогрессивно ухудшается
- уровень Na в плазме > 145 mmol/l
- показатель осмоляльности плазмы превышает норму
- повышение осмоляльности / относительной плотности мочи более 600 мОсм/л

После исключения первичной полидипсии и выявления синдрома НД для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного НД рекомендуется проведение теста с десмопрессином [1,5].

Проба с десмопрессином

- Проба с десмопрессином проводится в продолжение пробы с сухоедением (сразу после нее). Проведение данной пробы позволяет произвести дифференциальную диагностику между нейрогенным и нефрогенным НД (ННД).

Методика проведения пробы с десмопрессином

- Больной должен опорожнить мочевой пузырь
- Принять: подъязычную форму препарата - 60 мг; таблетированную форму - 0,1 мг; в форме спрея - интраназально 10 мкг.
- Через 2 и 4ч необходимо собрать мочу для определения объема и относительной плотности/осмолярности
- На следующее утро берут кровь для определения уровня натрия, осмолярности, мочу для определения объема и осмолярности / относительной плотности

Оценка пробы с десмопрессином

- Уменьшение объема и нарастание осмолярности / относительной плотности мочи свидетельствуют о ЦНД
- Отсутствие этих изменений указывает на наличие ННД
- инструментальные исследования:
 - у пациентов с установленным диагнозом ЦНД - МРТ головного мозга с контрастным усилением для исключения объемных образований, с определением интенсивности сигнала на T1 взвешенных изображениях от задней доли гипофиза и оценкой состояния воронки гипофиза [2] (В).
- показания для консультации специалистов:
 - нейрохирурга - для решения вопроса о целесообразности оперативного лечения
 - нефролога при подозрении на ННД
 - психиатра при подозрении на психогенный НД

2.1 Диагностический алгоритм:

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НД



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ННД	Наличие жажды и полиурии	ОАМ, осмоляльность мочи, проба по Зимницкому, калий, натрий, глюкоза, осмоляльность плазмы, проба с сухоедением, проба с десмопрессином	Положительная проба с десмопрессином
Психогенная полидипсия	Наличие жажды и полиурии	ОАМ, анализ мочи по Зимницкому, калий, натрий, глюкоза, осмоляльность плазмы, проба с сухоедением	Появление гипернатриемии и нарастание осмоляльности в пробе с сухоедением
Сахарный диабет	Наличие жажды и полиурии	ОАМ, глюкоза крови, гликированный гемоглобин	Относительная плотность мочи нормальная/повышенная, глюкоза крови и гликированный гемоглобин повышены

3.1 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.2 Немедикаментозное лечение:

Режим общий

Диета: стол № 15

При наличии жажды не ограничивать потребление воды

3.3 Медикаментозное лечение

Цели лечения:

- устранение клинических симптомов заболевания
- нормализация уровней электролитов крови и осмоляльности плазмы и мочи
- улучшение качества жизни пациентов

Лечение ЦНД рекомендуется проводить синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином [6,7]

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антидиуретик	Десмопрессин: десмопрессин (таблетки, лиофилизат) десмопрессин (таблетки по 0,1 и 0,2 мг)	Стартовая доза- 60 мкг 1 раз в день под язык с подбором адекватной поддерживающей дозы Стартовая доза- 0,1 мг 1 раз в день per os с подбором адекватной поддерживающей дозы	А

В случае необходимости смены одной формы десмопрессина на другую можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчётом дозы: клиническая эффективность 0,1 мг десмопрессина в таблетках = 60 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках.

Лечение ННД проводится тиазидными диуретиками и нестероидным противовоспалительными средствами (НПВС)

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
гидрохлортиазид	гидрохлортиазид	капсулы, таблетки, оральные растворы	D
НПВС	ибупрофен	таблетки	D
НПВС	индометацин	таблетки	D

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет

3.4 Хирургическое вмешательство: нет.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- уменьшение выраженности или исчезновение клинических признаков заболевания: жажды и полиурии;
 - нормализация уровней электролитов крови и осмоляльности плазмы и мочи.
- Не следует добиваться полной нормализации относительной плотности мочи.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость верификации диагноза НД и определения тактики лечения - плановая в региональное эндокринологическое отделение. Для пациентов, проживающих в региональных центрах, где имеются оснащенные медицинские диагностические центры, возможно амбулаторное обследование в условиях дневного стационара (5 - 14 дней).
- необходимость оперативного лечения в условиях оказания ВСМП - плановая госпитализация в нейрохирургическое отделение. Сроки госпитализации в среднем от 14 до 21 дня.
- Динамическое наблюдение и лечение осложнений НД - плановая госпитализация в региональное эндокринологическое или терапевтическое отделение (5 - 14 дней).

4.2 Показания для экстренной госпитализации

- в отделение нейрохирургии:
- резкое прогрессивное ухудшение зрения, нейропатия I, III, IV, VI пары черепно-мозговых нервов в течение последних 10-14 дней
- в отделение эндокринологии: выраженное обезвоживание, нарушение водно-электролитного баланса.
- в ОРИТ: при появлении признаков отека головного мозга.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (*схемы, алгоритмы*): нет.

5.2 немедикаментозное лечение:

- при выраженной дегидратации не ограничивать количество выпиваемой жидкости
- обучение пациентов особенностям применения различных препаратов десмопрессина

5.3 медикаментозное лечение

Цель лечения десмопрессином:

- подбор минимально эффективной дозы препарата с целью купирования жажды и полиурии

Лечение ЦНД рекомендуется проводить синтетическим аналогом вазопрессина – десмопрессином [6,7]

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антидиуретик	Десмопрессин: Десмопрессин лиофилизат) Десмопрессин (таблетки по 0,1 и 0,2 мг)	Стартовая доза- 60 мкг 1 раз в день под язык с подбором адекватной поддерживающей дозы Стартовая доза- 0,1 мг 1 раз в день per os с подбором адекватной поддерживающей дозы	А

Лечение ННД проводится тиазидными диуретиками и нестероидным противовоспалительными средствами (НПВС)

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
гидрохлортиазид	гидрохлортиазид	капсулы, таблетки, оральные растворы	D
НПВС	ибупрофен	таблетки	D
НПВС	индометацин	таблетки	D

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
0,45% раствор натрия хлорид	0,45% раствор натрия хлорид	Внутривенно капельно	A
0,2% раствор натрия хлорид	0,2% раствор натрия хлорид	Внутривенно капельно	A
5% раствор глюкозы	5% раствор глюкозы	Внутривенно капельно	A

5.4 Хирургическое вмешательство: проводится только при наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области и/или нарушении оттока вазопрессина.

5.5 Дальнейшее ведение

- наблюдение эндокринолога по месту жительства
- при ЦНД - определение тропных гормонов в крови 1 раз в 12 месяцев
- при ЦНД - наблюдение нейрохирурга, МРТ с контрастным усилением 1 раз в 12 месяцев.
- контроль электролитов крови 1 раз в 3-6 месяцев
- самоконтроль: измерение количества выпитой и выделенной жидкости.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- уменьшение выраженности или исчезновение жажды и полиурии
- стабильность уровней электролитов в крови
- нормализация или приближенные к нормальным показателям относительной плотности мочи
- сохранение качества жизни.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;

2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;

3) Даниярова Лаура Бахытжановна - кандидат медицинских наук, руководитель департамента послевузовского и дополнительного образования АО «Научно-

исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», заведующая курсом эндокринологии;

4) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, зав. отд. терапии 1 АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»;

5) Сатбаева Эльмира Маратовна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой фармакологии АО «Национальный медицинский университет».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензент: Нурбекова Акмарал Асылловна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии АО «Национальный медицинский университет».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" МЗ РФ, ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Академика Н.Н. Бурденко" МЗ РФ // научно-практический журнал "Ожирение и метаболизм", Т.15, №2, 2018, стр. 56-71.
2. Базарбекова Р.Б. Эндокринология детского и подросткового возраста – Алматы, 2014.
3. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):3888-3921.
4. Стребкова Н.А., Писарева Е.А. Несахарный диабет у детей. Фарматека. 2011. № 16. С. 85-87.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. Ожирение и метаболизм. 2014. № 4. С. 48-55.
6. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J ClinEndocrinolMetab. 2016 Nov;101(11):3888-3921.
7. Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Дедов И.И. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Лечение и профилактика. 2014. № 2 (10). С. 68-75.
8. Chanson P, Salenave S. Treatment of neurogenic diabetes insipidus. AnnEndocrinol (Paris). 2011 Dec;72(6):496-9. doi: 10.1016/j.ando.2011.09.001. Epub 2011 Nov 8.
9. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery, 2014 DOI: 10.1016/j.endoen.2014.03.010

10. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL GUIDANCE: Inpatient management of cranial diabetes insipidus // *Endocr Connect*. 2018 Jul; 7(7): G8–G11. Published online 2018 May 8. doi: 10.1530/EC-18-0154
11. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery, 2014 DOI: 10.1016/j.endoen.2014.03.010
12. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL GUIDANCE: Inpatient management of cranial diabetes insipidus // *Endocr Connect*. 2018 Jul; 7(7): G8–G11. Published online 2018 May 8. doi: 10.1530/EC-18-0154