

Клинические рекомендации

Несахарный диабет

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E23.2, N25.1, R35, R63.1, E87.0

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 202_

Разработчик клинической рекомендации:

- ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология.....	10
1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
1.5 Классификация	11
1.6 Клиническая картина.....	12
2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2 Физикальное обследование	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования	20
2.5 Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	23
3.1 Общие принципы лечения.....	24
3.2 Лечение центрального несахарного диабета	25
3.3 Лечение нефрогенного несахарного диабета	27
3.4 Лечение в особых клинических ситуациях.....	28
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	30

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	31
6. Организация оказания медицинской помощи.....	31
Список литературы	32
Приложение А1. Состав рабочей группы	38
Приложение А2. Методология разработки.....	39
Приложение А3. Справочные материалы	41
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	42
Приложение В. Информация для пациента	43

Список сокращений

ГНД – гестационный несахарный диабет

МРТ – магнитно-резонансная томография

ННД – нефрогенный несахарный диабет

Т1ВИ – Т1-взвешенные изображения

УДД – уровень достоверности доказательств

УРР – уровень убедительности рекомендаций

ЦНД – центральный несахарный диабет

Термины и определения

Гипоталамус – отдел головного мозга, участвующий в образовании нижних отделов промежуточного мозга и дна III желудочка, включающий множество ядер

Гипофиз – эндокринная железа, расположенная в турецком седле клиновидной кости, анатомически и функционально связанная с гипоталамусом посредством ножки гипофиза

Нейрогипофиз – комплекс, включающий супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса, аксоны нейронов этих ядер, проходящие через ножку гипофиза, и заднюю долю гипофиза. Некоторые авторы включают в понятие «нейрогипофиз» только заднюю долю гипофиза.

Вазопрессин (син. антидиуретический гормон) – пептидный гормон крупноклеточных нейронов паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, основной функцией которого является обеспечение реабсорции воды в собирательных трубочках почек

Реабсорбция воды в почках – процесс обратного всасывания воды из первичной мочи в кровь, происходящий в системе канальцев и собирательных трубочек почек, обеспечивающий поддержание осмотической концентрации крови и уменьшение объема мочи

Осмотическая концентрация крови – суммарная концентрация всех растворённых в крови частиц, выражаемая в осмоляльности или осмолярности. Основной вклад в осмотическую концентрацию крови вносит натрий

Полидипсия – состояние, характеризующееся потреблением большого количества жидкости

Полиурия – состояние, характеризующееся выделением большого количества мочи

Водная депривация – намеренное ограничение потребления жидкости

1. Краткая информация

1.1 Определение

Несахарный диабет – группа заболеваний, характеризующихся снижением реабсорбции воды в собирательных трубочках почек вследствие снижения синтеза/секреции или действия вазопрессина, классическим проявлением которого является синдром полиурии-полидипсии.

1.2 Этиология и патогенез

Вазопрессин (син. антидиуретический гормон, АДГ) синтезируется в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, откуда транспортируется в аксонах нейронов этих ядер через ножку гипофиза в заднюю долю гипофиза. При повышении осмотической концентрации крови активируются осморцепторы гипоталамуса, в результате чего вазопрессин секретируется в кровь. Взаимодействуя с V2 рецепторами, расположенными на эпителиоцитах собирательных трубочек почек, вазопрессин вызывает перемещение водных каналов аквапорина-2 (AQP-2) в апикальную мембрану этих клеток, что обеспечивает реабсорбцию воды. Реабсорбированная вода увеличивает объем циркулирующей крови, «разбавляя» ее. Это приводит к снижению концентрации растворенных в ней веществ (в первую очередь натрия) и, соответственно, осмотической концентрации. Активация аналогичных осморцепторов переднего гипоталамуса приводит к возникновению чувства жажды, что ведет к потреблению воды, увеличению объема циркулирующей крови и также снижению осмотической концентрации. Таким образом вазопрессин и жажда – два основных регулятора осмотической концентрации крови и водного гомеостаза. Период полужизни вазопрессина составляет 10-30 минут; большая часть гормона разрушается в печени и почках ферментом вазопрессиназой [1].

В основе патогенеза несахарного диабета лежит дефект синтеза, секреции, метаболизма или действия вазопрессина, что в конечном итоге приводит к снижению реабсорбции воды. Снижение реабсорбции воды ведет к увеличению объема выделяемой жидкости, увеличению концентрации растворенных в крови веществ, а, следовательно, и к повышению ее осмотической концентрации, которая в свою очередь приводит к активации жажды и потреблению большого количества жидкости [2].

Помимо активации осморцепторов секреция вазопрессина регулируется барорецепторами, локализованными в различных частях сердечно-сосудистой системы, преимущественно в области дуги аорты и бифуркации сонных артерий. Существует еще

два типа рецепторов вазопрессина: V1a, локализованные в стенках сосудов, активация которых приводит к вазоконстрикции; V1b, найденные во многих периферических тканях и отделах головного мозга, известно, что их активация приводит к стимуляции синтеза адренокортикотропного гормона аденогипофизом. V2 рецепторы также регулируют продукцию некоторых факторов свертываемости крови. Однако барорецепторная регуляция синтеза и секреции вазопрессина, а также его функции, не связанные с регуляцией осмотической концентрации, не вносят вклад в развитие и течение несахарного диабета [2].

При центральном несахарном диабете нарушается синтез и/или секреция вазопрессина, при нефрогенном – действие вазопрессина, а при гестационном – вазопрессин быстро разрушается.

Центральный (син. нейрогипофизарный, нейрогенный, гипофизарный, гипоталамогипофизарный, краниальный) несахарный диабет (ЦНД) сопровождается большим спектром заболеваний и состояний, таких как повреждения головного мозга, опухолевые, инфильтративные, иммунологические поражения гипофиза, генетические аномалии. По данным ряда исследований ЦНД наблюдается у 50-60% пациентов после хирургического вмешательства на гипофизе [3], у 20% – с субарахноидальным кровоизлиянием, черепно-мозговой травмой, остановкой кровообращения [4–6]. В большинстве этих случаев заболевание носит транзиторный характер и разрешается в течение дней или недель, однако у части пациентов сохраняется постоянно, что для них ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Особенностью ЦНД при повреждении головного мозга является его возможное фазное течение. На 5-7 день заболевания наступает фаза антидиуреза, обусловленная массивным выходом вазопрессина из поврежденных клеток, что характеризуется «задержкой» жидкости и развитием гипонатриемии. Фаза антидиуреза длится в течение 6-7 дней после чего вновь сменяется на фазу несахарного диабета или на восстановление функции нейрогипофиза [7]. ЦНД достаточно редко возникает при аденомах гипофиза, настолько редко, что в случае его возникновения при выявленном объемном образовании sellarной области с высокой долей вероятности можно предполагать, что данное образование не является аденомой гипофиза. По-видимому, это обусловлено медленным ростом аденом гипофиза, обуславливающим постепенное вытеснение задней доли гипофиза кзади и кверху, что способствует сохранению его функции [8]. Некоторые опухоли, такие как краниофарингиома, герминома или пинеалома, характеризуются первичным поражением супраселлярной базальной гипоталамической области (т.е. места отхождения ножки гипофиза от гипоталамуса), в

связи с чем довольно часто сочетаются с ЦНД. При этом герминомы могут иметь очень маленький размер и не определяться на МРТ в течение нескольких лет от дебюта ЦНД. Ранняя диагностика герминомы возможна с помощью определения в крови продуктов ее секреции: альфа-фетопротеина и бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека. Указанные онкомаркеры экспрессируются только частью опухолей, соответственно их отсутствие не позволяет исключить герминому и требует дальнейшего наблюдения. Метастатическое поражение нейрогипофиза встречается более чем в два раза чаще, чем аденогипофиза. Гемобластозы и гранулематозные заболевания, такие как саркоидоз и гистиоцитоз, с поражением гипоталамо-гипофизарной области также ассоциированы с развитием ЦНД. При этом в большинстве подобных случаев патологический процесс локализован и в других органах и тканях [9–12]. Аутоиммунный гипофизит может стать причиной развития ЦНД, он в свою очередь нередко является IgG4-связанным заболеванием, а также осложнением терапии препаратами-ингибиторами иммунных контрольных точек [13,14], что зачастую ассоциировано с поражением и других эндокринных органов. В ряде подобных случаев глюкокортикостероиды или другая иммуносупрессивная терапия дают положительный эффект [15]. В последнее время как отдельное заболевание выделяют аутоиммунный ЦНД, который характеризуется наличием антител к клеткам гипоталамуса, секретирующим вазопрессин. Однако низкая специфичность исследования антител и отсутствие стандартизированных методик (также как и при аутоиммунном гипофизите) не позволяют их использовать в диагностических целях [16]. В большинстве случаев, за исключением острого повреждения головного мозга, успешное лечение основного заболевания, приведшего к развитию ЦНД, не приводит к восстановлению функции нейрогипофиза, в то же время описаны наблюдения, свидетельствующие об обратном.

Наследственный ЦНД чаще всего является следствием мутации в гене *AVP* – единственном известном гене, кодирующем синтез вазопрессина. Описано более 75 мутаций данного гена, приводящих как к аутосомно-доминантному, так и к аутосомно-рецессивному типам наследования заболевания. При этом для первого характерен дебют в возрасте 1-6 лет, описаны случаи временного регресса симптомов и отсроченный дебют вплоть до возраста 16-20 лет, для второго – дебют в младенчестве. Второй по распространенности генетической причиной ЦНД является синдром Вольфрама (син. DIDMOAD синдром). Это аутосомно-рецессивное заболевание, при котором сочетаются сахарный диабет с абсолютной недостаточностью инсулина, слепота вследствие атрофии зрительных нервов, ЦНД, глухота (DIDMOAD – аббревиатура от английских названий

основных проявлений заболевания: несахарный диабет [Diabetes Insipidus], сахарный диабет [Diabetes Mellitus], атрофия зрительных нервов [Optic Atrophy], глухота [Deafness]). Генетический дефект связан с белком вольфрамином, участвующим в пролиферации бета-клеток и внутриклеточном процессинге белков, а также в гомеостазе кальция. Проявления этого заболевания не всегда бывают полными, чаще синдром дебютирует сахарным диабетом и атрофией зрительных нервов в первой декаде жизни; ЦНД возникает во 2-3 декадах жизни у 70% пациентов. Описаны единичные случаи X-сцепленного наследования несахарного диабета, а также его наличие при мутациях в генах *FGF8* и *PCSK1* [17]. Врожденные анатомические дефекты развития среднего и промежуточного мозга, такие как септооптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозэнцефалия, а также различной степени выраженности нарушения формирования гипофиза и гипоталамуса, могут приводить к развитию врожденного ЦНД, и следует отметить, что они не всегда имеют внешние признаки черепно-лицевых аномалий [16].

Развитие нефрогенного (син. почечный) несахарного диабета (ННД) связано с патологией V2 рецепторов вазопрессина и водных каналов AQP2. Большинство случаев дебюта ННД во взрослом возрасте является следствием приема лекарственных препаратов. В первую очередь к ним относятся препараты лития, а также демеклоциклин, офлоксацин, рифампицин, нетилмицин, амфотерицин В, циклофосфамид, ифосфамид, метотрексат, стрептозоцин, цидофовир, фоскарнет, индинавир, тенофовир, колхицин, лобензарит, месалазин, метоксифлуран, орлистат, пимозид, этанол. Применение контрастных препаратов, гиперкальциемия, гипергаммаглобулинемия, тиреотоксикоз, гипокалиемия и избыточное потребление жидкости также ассоциированы с развитием заболевания. На молекулярном уровне приобретенный ННД обусловлен дефектом синтеза и транспорта AQP-2. Большинство случаев заболевания являются обратимыми, разрешение наступает в течение недель после прекращения воздействия фактора, вызвавшего его. Исключением является ННД, возникший вследствие приема препаратов лития; в этом случае полное обратное развитие при отмене препарата наступает только в 5% случаев, частичное улучшение – в 25% [18]. Обструктивная уропатия, а также другие структурные заболевания почек в редких случаях могут приводить к ННД диабету вследствие поражения эпителиоцитов собирательных трубочек [1].

Мутации в двух генах: *AVPR2* – ген рецептора вазопрессина V2 и *AQP2* – ген белка водных каналов аквапорина 2 ассоциированы с развитием наследственного ННД, при этом примерно 90% пациентов с наследственным ННД имеют мутацию в *AVPR2*. Для заболевания характерно X-сцепленное наследование, следовательно, среди пациентов

преобладают мужчины [19]. Большинство женщин-носителей этой мутации не имеют клинических проявлений заболевания; в редких случаях, когда гетерозиготные женщины имеют такие же серьезные нарушения реабсорбции воды в почках, как и мужчины, считается, что при этом сосуществует инактивация функции здоровой X-хромосомы [20]. Около 10% случаев наследственного ННД является следствием мутации в гене *AQP2*. Эти мутации обычно наследуются по аутосомно-рецессивному типу, однако описано несколько мутаций, вызывающих заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Чаще всего наследственный ННД дебютирует в течение первых недель или месяцев жизни, за исключением аутосомно-доминантных мутаций гена *AQP2* – в этих случаях характерен дебют во второй половине первого года жизни или несколько позже [17].

При гестационном несахарном диабете (ГНД) вазопрессин ускоренно разрушается цистеинаминопептидазой плаценты, также называемой окситоциназой, это фермент, разрушающий окситоцин. Из-за схожих строений вазопрессина и окситоцина окситоциназа также разрушает первый. Причина повышенной активности фермента остается неизвестной. ГНД ассоциирован с преэклампсией, острым жировым гепатозом беременных и коагулопатиями, но имеет обратимый характер [2].

1.3 Эпидемиология

Сам по себе несахарный диабет является синдромальным диагнозом, который встречается при большом количестве различных заболеваний и состояний. Течение несахарного диабета, особенно нефрогенного, нередко транзиторное и обратимое. В связи с этим достоверно оценить его распространенность затруднительно.

Постоянный ЦНД встречается со средней частотой 1:25 000, распространенность в различных популяциях варьирует от 0,004% до 0,01%. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет. По различным данным, заболевание может одинаково часто встречаться как у мужчин, так и у женщин, но, как показано на московской популяции, преобладают женщины в соотношении 2,2:1,0 [16]. В Российской Федерации ведется регистр ЦНД, на 2022 г. в нем состоит более 2800 пациентов. Регистр функционирует на электронной платформе, для подключения к нему и внесению данных пациентов необходимо заполнить регистрационную форму по адресу: <http://oggo.clin-reg.ru/contact.html> (общий вход с регистром опухолей гипоталамо-гипофизарной области).

Распространенность наследственного ННД, вызванного мутацией в гене *AVPR2*, оценивается в 4,4-58,0 случаев на 1 миллион новорожденных мальчиков [21].

1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В зависимости от этапа диагностики и претестовой вероятности несахарный диабет может кодироваться по Международной классификация болезней 10-го пересмотра следующими вариантами:

- Полиурия (R35) – начальные этапы диагностики с преимущественными проявлениями в виде учащенного мочеиспускания.
- Полидипсия (R63.1) – начальные этапы диагностики с начальными этапами диагностики с преимущественными проявлениями в виде жажды.
- Гиперосмолярность и гипернатриемия (E87.0) – начальные этапы диагностики с преимущественными проявлениями в виде гипернатриемии или повышением осмолярности крови.
- Несахарный диабет (E23.2) – верифицированный ЦНД или начальные этапы диагностики с высокой вероятностью наличия несахарного диабета или ЦНД.
- Нефрогенный несахарный диабет (N25.1) – верифицированный ННД или начальные этапы диагностики с высокой вероятностью наличия ННД.

1.5 Классификация

По этиологии несахарный диабет делится на врожденный и приобретенный. При этом в формулировке диагноза данная характеристика обычно указывается только для врожденных вариантов.

В зависимости патогенеза выделяют три типа несахарного диабета [2] (таблица 1).

Таблица 1. Типы несахарного диабета в зависимости от патогенеза

Тип	Основа патогенеза
Центральный	Нарушение синтеза и/или секреции вазопрессина
Нефрогенный	Нарушение действия вазопрессина
Гестационный	Ускоренное разрушение вазопрессина

Традиционно к несахарному диабету также относят первичную полидипсию – состояние, сопровождающееся гипотонической полиурией [2]. Однако при данном состоянии реабсорбция воды в почках в большинстве случаев не нарушена, а гипотоническая

полиурия обусловлена потреблением большого количества жидкости. В связи с чем Российской Ассоциацией Эндокринологов принято решение не классифицировать первичную полидипсию как несахарный диабет.

Первичная полидипсия делится на три типа: дипсогенная – состояние, когда избыточное потребление воды обусловлено нарушением жаждоощущения; психогенная – избыточное потребление воды как следствие психических нарушений; ятрогенная – выполнение рекомендаций врачей потреблять большое количество жидкости [1].

1.6 Клиническая картина

Основным клиническим проявлением несахарного диабета является синдром полиурии-полидипсии, который определяется как объем потребляемой и выделяемой жидкости более 3 литров или 40 мл на 1 кг массы тела в сутки [2], при этом он может достигать значений более 20 литров в сутки. В случае ограниченного доступа к жидкости и/или нарушения жаждоощущения возможно появление признаков обезвоживания – снижение массы тела, сухость слизистых оболочек, снижение артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений, неврологическая симптоматика и другие. Так как несахарный диабет во многих случаях вторичен по отношению к другому заболеванию, часть клинической картины может быть обусловлена основным заболеванием.

2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика несахарного диабета представляет собой поэтапный последовательный процесс, включающий оценку вероятности наличия несахарного диабета, подтверждение синдрома гипотонической полиурии, исключение других причин полиурии, подтверждение несахарного диабета, определение типа и выявление причины несахарного диабета. Зачастую на заключительных этапах диагностики требуется проведения функциональных проб в стационарных условиях. Однако исключить заболевание нередко удается и на более ранних этапах, что позволяет избегать необоснованных обследований и верно определить дальнейшую тактику для пациента в более короткие сроки. В связи с этим целесообразно придерживаться рекомендованной последовательности диагностического поиска (см. приложение Б).

Дифференциальная диагностика несахарного диабета проводится с учащенным мочеиспусканием без увеличения объема мочи, другими причинами полидипсии, полиурии и гипернатриемии, осмотическим диурезом и первичной полидипсией. В случае последнего

состояния клиницисты нередко сталкиваются со сложностями ввиду крайне схожих клинической картины и данных лабораторных обследований.

Диагноз «несахарный диабет» устанавливается исключительно на основании данных лабораторных исследований, свидетельствующих о повышении осмотической концентрации крови без сопутствующего повышения осмотической концентрации мочи, которое наблюдается в норме, а именно: повышение уровня натрия крови выше 145 ммоль/л или осмоляльности крови выше 300 мОсм/кг в сочетании с осмоляльностью мочи менее 680 мОсм/кг. Зачастую для установки диагноза необходимо создать условия водной депривации. Уровень натрия менее 145 ммоль/л через 8 часов безводного периода, а также осмоляльность мочи при случайном определении выше 680 мОсм/кг делают наличие несахарного диабета крайне маловероятным.

Среди врачей различных специальностей нередко бытует представление о том, что при несахарном диабете вместе с водой теряется натрий, и зачастую гипонатриемию связывают с несахарным диабетом. Однако данное представление ошибочно (см. раздел «Этиология и патогенез»). Гипонатриемия вне приема препаратов десмопрессина не является признаком несахарного диабета, а чаще всего исключает его наличие! Такое заблуждение может привести к фатальным последствиям.

2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты с несахарным диабетом предъявляют жалобы на частое мочеиспускание, делая акцент на постоянные пробуждения из-за этого ночью. Нередко среди них фигурирует необходимость мочеиспускания при продолжительных событиях – посещение театра, кино, нахождение в транспорте, прогулках. Изнурительная жажда и большой объем потребляемой жидкости не всегда являются поводами обращения к врачу и симптомами, активно озвучиваемыми пациентами в таких формулировках. Они могут заменяться жалобами на необходимость постоянно иметь при себе воду и аналогичные.

История заболевания и сопутствующая клиническая картина в первую очередь зависят от причины, вызвавшей несахарный диабет. Однако в большинстве случаев пациенты могут точно назвать временной интервал (день, неделю, месяц), когда они заболели.

2.2 Физикальное обследование

В случае неограниченного доступа к жидкости у пациентов с несахарным диабетом при физикальном обследовании может не быть отклонений. Однако при развитии обезвоживания может отмечаться сухость слизистых оболочек, особенно ротовой полости.

При серьезном обезвоживании, которое в большинстве случаев возникает при ограничении потребления жидкости и сопровождается электролитными нарушениями, отмечаются выраженная сухость слизистых оболочек, снижение артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений, снижение массы тела, общая выраженная слабость, неврологические симптомы.

Данные физикального обследования также зависят от причины, вызвавшей несахарный диабет.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Обследование на наличие несахарного диабета рекомендовано пациентам с:**
 - жалобами на жажду и учащенное мочеиспускание и/или увеличение объема мочи [22] (P2.3.1) (УУР В, УДД 2)
 - повышением осмоляльности и/или натрия крови [23] (P2.3.2) (УУР С, УДД 4)
- **Пациентам с жалобами на жажду и учащенное мочеиспускание и/или увеличение объема мочи рекомендована оценка объема потребляемой и выделяемой жидкости для подтверждения полиурии [22] (P2.3.3) (УУР В, УДД 2).**

Комментарии: исключение несахарного диабета входит в алгоритм обследования пациентов с подозрением на избыточное потребление жидкости и, соответственно, ее выделение [22], основными клиническими проявлениями которых являются жалобы на жажду и учащенное мочеиспускание и/или увеличение объема мочи. Само по себе учащенное мочеиспускание не является типичным клиническим признаком несахарного диабета и может наблюдаться при большом перечне более частых заболеваний (в первую очередь мочевыделительной системы) [24]. Однако его сочетание с выделением большого количества жидкости (полиурией) является поводом для дальнейшего обследования на предмет наличия несахарного диабета. Аналогичная ситуация может наблюдаться относительно потребления жидкости. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патологии слюнных желез, заболевания полости рта, курение и многие другие состояния могут вызвать дискомфорт в ротовой полости, приводящий к частому потреблению жидкости без значимого увеличения ее объема. О полиурии следует судить при выделении более 3 литров или более 40 мл на 1 кг массы тела мочи в сутки [1]. Оценка объема потребляемой и выделяемой жидкости может происходить как в ходе опроса, так и посредством измерения и ведения дневника. В случаях очевидно

большого потребления и выделения жидкости по результатам опроса (например, пациент рассказывает о том, что выпивает по пять бутылок воды объемом 1 литр каждая за рабочий день) непосредственно измерять объем выделяемой мочи нет необходимости. В ситуации свободного доступа к жидкости и вне нарушений жаждоощущения у пациентов с несхарным диабетом редко наблюдается повышение осмоляльности и/или натрия крови, поскольку потребление воды, вызванное жаждой, способствует поддержанию нормальной осмоляльности крови (см. раздел «Этиология и патогенез»). Однако в случае ограниченного доступа к жидкости (например, при неврологических нарушениях после повреждения головного мозга, которое в том числе является одной из причин ЦНД) и/или адипсии у пациентов с несхарным диабетом могут наблюдаться повышение осмоляльности и/или натрия крови вплоть до жизнеугрожающих значений [23]. Высокая частота и потенциально серьезные последствия нарушений водно-электролитного обмена у пациентов с ограниченным доступом к самостоятельному восполнению потерь жидкости требуют контроля баланса выделено/выпито и электролитов крови.

- **Пациентам с полиурией рекомендовано:**
 - **исключение ятрогенных причин полиурии [18,22] (P2.3.4) (УУР В, УДД 2)**
 - **исследование уровней натрия, калия, глюкозы, мочевины, креатинина, кальция крови для исключения ряда причин полиурии [18,22] (P2.3.5) (УУР В, УДД 2)**
 - **определение осмоляльности мочи для дифференциальной диагностики осмотического диуреза и гипотонической полиурии [22] (P2.3.6) (УУР В, УДД 2)**

Комментарии: нередко полиурия имеет ятрогенные причины, к которым относятся как рекомендации медицинских работников потреблять определенное количество жидкости, так и прием некоторых лекарственных препаратов и другие медицинские вмешательства. Помимо лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием ННД (см. раздел «Этиология и патогенез»), к полиурии может привести прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [25], белковое парентеральное питание [26], препараты мочевины [27], осмотические диуретики, препараты содержащие большое количество натрия (в том числе гипертонический раствор). При использовании последних характерен осмотический диурез (то есть моча будет иметь высокую осмоляльность), так как данные лекарственные препараты содержат вещества и/или приводят к выведению с мочой веществ, выступающих в качестве осмотических

агентов, которые, в свою очередь, способствуют выведению большого количества жидкости. Также осмотическая полиурия может наблюдаться при глюкозурии вследствие сахарного диабета с высоким уровнем гликемии и в ходе разрешения азотемии и/или острого почечного повреждения (опять же за счет выведения азотистых оснований, выступающих в качестве осмотических агентов). Для несахарного диабета характерна гипотоническая полиурия, определяемая при уровне осмоляльности мочи менее 300 мОсм/кг [28–32]. В случае отсутствия возможности определения осмоляльности мочи в качестве критерия могут быть использованы удельный вес мочи менее 1005 г/л или расчетная осмолярность для подтверждения гипотонической полиурии [16] (см. Приложение 3А). Однако практика оценки удельного веса мочи с данной целью не рекомендована для широкого использования и не может применяться на последующих этапах диагностики [33].

- **Пациентам с гипотонической полиурией рекомендовано исследование уровня осмоляльности и/или натрия крови на фоне не менее чем 8-часовой водной депривации для исключения несахарного диабета [28–32] (P2.3.7) (УУР В, УДД 3)**
- **Пациентам с повышением осмоляльности и/или натрия крови рекомендовано единовременное исследование уровня осмоляльности и/или натрия крови и осмоляльности мочи в условиях водной депривации для верификации несахарного диабета [28–32] (P2.3.8) (УУР В, УДД 3)**

Комментарии: так как жажда (вместе со следующим за ней потреблением жидкости) и система вазопрессина, дополняя друг друга, являются основными механизмами поддержания осмотической концентрации крови, патология второго наиболее наглядно проявляется в условиях водной депривации, то есть отсутствия потребления жидкости. Водная депривация необходима для создания условий, в которых система вазопрессина по сути становится единственным значимым регулятором осмотической концентрации крови. Так как основой патогенеза несахарного диабета является нарушение обратного всасывания воды из мочи в кровоток, о его наличии будут свидетельствовать лабораторные показатели, демонстрирующие повышение осмотической концентрации крови без наблюдающегося в норме повышения осмотической концентрации мочи. «Золотого стандарта» диагностики несахарного диабета не существует, в связи с этим значимым ограничением клинических исследований, направленных на выявление его диагностических критериев, является использование в качестве метода сравнения

клинический диагноз, установленный на основании мнения экспертов. Продолжительность водной депривации, необходимая для подтверждения несахарного диабета, достоверно не установлена. В ряде работ продемонстрировано достижение гиперосмоляльности крови у всех пациентов с несахарным диабетом через 6,5 [28], 7 [30] и 8 [31] часов после прекращения потребления жидкости, при этом в 100% случаев в конце водной депривации у пациентов с несахарным диабетом были достигнуты значения осмоляльности крови выше 300 мОсм/кг и/или натрия крови выше 145 ммоль/л [28,31,32]. При первичной полидипсии на фоне водной депривации могут также наблюдаться лабораторные признаки повышения осмотической концентрации крови [28,32], однако они сопровождаются и повышением осмоляльности мочи, что как раз свидетельствует о сохранной реабсорбции воды в почках. По ряду исследований осмоляльность мочи выше 600 мОсм/кг исключает наличие несахарного диабета с чувствительностью 90% и специфичностью 90% [32], выше 680 мОсм/кг – с чувствительностью 100% и специфичностью 100% [30]. Осмоляльность мочи у пациентов с несахарным диабетом на фоне водной депривации остается ниже 600 мОсм/кг [29–32,34]. Ряд авторов отдельно выделяет парциальный (частичный) несахарный диабет, при котором осмоляльность мочи на фоне водной депривации остается в диапазоне 300–600 мОсм/кг [31,34], при этом отмечается, что при сохранении нормальных значений осмоляльности крови и мочи для дифференциальной диагностики первичной полидипсии и парциального несахарного диабета может потребоваться значительно более продолжительная водная депривация. Российская ассоциация эндокринологов принимает следующее:

- диагностические критерии несахарного диабета – осмоляльность крови выше 300 мОсм/кг или натрий крови выше 145 ммоль/л в сочетании с осмоляльностью мочи менее 680 мОсм/кг, при этом при осмоляльности мочи в диапазоне 300–680 мОсм/кг речь идет о парциальном несахарном диабете;
- критерии исключения несахарного диабета – осмоляльность мочи более 680 мОсм/кг или отсутствие повышения осмоляльности крови выше 300 мОсм/кг или натрия крови выше 145 ммоль/л на фоне водной депривации;
- продолжительность водной депривации, необходимая для исключения несахарного диабета – не менее 8 часов.

Так как повышение осмотической концентрации крови на фоне водной депривации наблюдается у всех пациентов с несахарным диабетом, первым этапом верификации диагноза может быть определение уровня осмоляльности или натрия крови на фоне не

менее чем 8-часового ограничения потребления жидкости (например, отказ от питья ночью и утром перед анализами) без определения осмоляльности мочи. Результаты анализов крови, не соответствующие критериям несахарного диабета, в данной ситуации делают вероятность наличия несахарного диабета крайне низкой, однако не исключают его наверняка. Для наибольшей диагностической ценности необходимо стремиться к максимально переносимой продолжительности водной депривации. Подобный «амбулаторный вариант» [35] проведения водной депривации может быть рекомендован пациентам с клинически низкой вероятностью наличия несахарного диабета, удовлетворительной переносимостью жажды, умеренным количеством выделяемой жидкости, а также без риска или анамнеза электролитных нарушений и признаков психических заболеваний. Пациенты должны быть предупреждены о ситуациях, при которых необходимо возобновить прием жидкости – нестерпимая жажда, появление выраженной слабости, тошноты, головокружения и другие неврологические симптомы (признаки обезвоживания и значимого повышения осмотической концентрации крови). В случае выявления повышения уровня натрия или осмоляльности крови необходимо продолжить обследование, а именно провести единовременное определение осмоляльности или натрия крови и осмоляльности мочи в условиях водной депривации. Если первый этап водной депривации проводился в амбулаторных условиях и удовлетворительно перенесен пациентом, то и второй может быть проведен так же. В остальных случаях водная депривация должна проводиться в стационарных условиях под динамическим контролем лабораторных и объективных показателей и наблюдением медицинского персонала, что получило название «проба с сухоедением» (син. тест с водной депривацией). Пробу с сухоедением целесообразно начинать в ранние утренние часы. Во время пробы запрещено потребление жидкости и пищи, а также использование жевательных резинок, рассасывающихся пастилок и прочего. В начале пробы, а затем каждые 1-3 часа оцениваются уровни осмоляльности и/или натрия крови и каждый час объем и осмоляльность выделенной мочи, частота пульса, артериальное давление, масса тела пациента. Сопоставимые снижение массы тела и объем выделенной мочи к концу пробы подтверждают факт того, что пациент не принимал жидкость. Проба прекращается при: достижении критериев несахарного диабета; достижении критериев исключения несахарного диабета; при потере более 5% массы тела; невыносимой жажде; неврологической симптоматике; объективно тяжелом состоянии пациента. Последний контроль лабораторных и объективных показателей проводится непосредственно перед окончанием пробы. После завершения исследования

пациенту разрешается выпить объем воды приближенный к выделенному в ходе пробы, но не более 500-1000 мл одномоментно.

- **Пациентам с подтвержденным диагнозом несахарного диабета рекомендовано определение осмоляльности мочи на фоне лечения десмопрессином** для установки типа несахарного диабета [29–31,34–38] (P2.3.9) (УУР В, УДД 3)**

Комментарии: следующим шагом после подтверждения несахарного диабета является определение его типа – центральный или нефрогенный, для чего нужно установить «уровень», на котором имеется нарушение. Так как при ЦНД нарушается синтез и/или секреция вазопрессина, то при лечении его аналогами (то есть замещении недостающего вазопрессина) будет наблюдаться улучшение реабсорбции воды в почках, что отражается в значимом увеличении осмоляльности мочи – более, чем на 50% [30,31,34–36,38], по крайней мере у пациентов с «полным» несахарным диабетом. При ННД значимого увеличения осмоляльности мочи на фоне лечения десмопрессином не происходит. Пробное лечение десмопрессином может проводиться как амбулаторно, так и в конце пробы с сухоедением (зависит от формата проведения предшествующего этапа диагностики). Во втором случае такое лечение называется проба с десмопрессином. В начале теста пациенту необходимо опорожнить мочевой пузырь, затем он принимает 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания или 60 мкг в виде подъязычных лиофилизированных таблеток МЕЛТ или 10 мкг интраназально в виде спрея. В дальнейшем разрешается употреблять жидкость и пищу. Осмоляльность мочи измеряется через 2 и, при необходимости, 4 часа после приема десмопрессина. Российская ассоциация эндокринологов принимает увеличение осмоляльности мочи у пациентов с несахарным диабетом более чем на 50% от достигнутой в ходе водной депривации или выше 680 мОсм/кг на фоне лечения десмопрессином диагностическим критерием ЦНД. При отсутствии повышения осмоляльности мочи более чем на 50% ставится диагноз ННД. В случае проведения пробного лечения десмопрессином в амбулаторных условиях дозы препаратов, периодичность контроля и критерии диагностики аналогичные.

- **Пациентам с подозрением на несахарный диабет или с несахарным диабетом не рекомендовано определение уровня вазопрессина и/или копептина крови для верификации или определения типа несахарного диабета [39] (P2.3.10) (УУР С, УДД 5)**

Комментарии: копептин – С-концевая часть предшественника вазопрессина, который стехиометрически секретируется вместе с ним в кровь, но имеет большую стабильность. Несмотря на успешное использование уровней копептина и вазопрессина в качестве маркеров нормальной реабсорбции воды в почках, продемонстрированное в ряде зарубежных исследований [29–31,34,40], по данным исследований, проведенных в Российской Федерации, их определение в большинстве случаев не позволяет улучшить дифференциальную диагностику водно-электролитных нарушений [39].

- **Беременным пациенткам с подозрением на несахарный диабет рекомендовано проводить диагностику несахарного диабета по стандартному алгоритму [41–45] (P2.3.11) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: крупные клинические исследования, целью которых было бы выявление особенностей диагностики несахарного диабета у беременных, не проводились. В описанных сериях клинических случаев лабораторные показатели соответствовали общим критериям диагноза. При развитии несахарного диабета во время беременности в случае отсутствия признаков, указывающих на ЦНД или ННД, состояние трактуется как ГНД, так как специфического подтверждения диагноза не разработано.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Пациентам с центральным несахарным диабетом рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием для выявления причины центрального несахарного диабета [46–48] (P2.4.1) (УУР В, УДД 3)**

Комментарии: магнитно-резонансная томография (МРТ) может выявить опухолевые, воспалительные и инфильтративные заболевания, а также аномалии развития гипоталамо-гипофизарной области. При отсутствии патологических изменений по данным МРТ целесообразно проведение этого исследования в динамике каждые 3-6 месяцев в течение первых двух лет заболевания, так как нередки случаи, когда ЦНД появляется за несколько лет до обнаружения структурной патологии [47]. В норме при МРТ у большинства здоровых людей четко различаются передняя и задняя доли гипофиза. При этом задняя доля имеет гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ), что связывают с наличием в ней богатых фосфолипидами секреторных гранул, содержащих вазопрессин. При ЦНД интенсивность характерного

сигнала от нейрогипофиза, как правило, отсутствует. После введения контраста сигнал от обеих долей гипофиза и его ножки равномерно усиливается. Для гипофизита характерно значительное утолщение ножки гипофиза, которая после контрастного усиления приобретает гиперинтенсивный сигнал на Т1ВИ. Дифференциальная диагностика проводится с феноменом «застаивания», который описан при объемных образованиях хиазмально-селлярной области, сдавливающих ножку гипофиза. Он проявляется отсутствием сигнала от нейрогипофиза и гиперинтенсивным сигналом от ножки гипофиза за счет скопления в ней везикул с вазопрессином. При этом, как правило, ножка гипофиза берет на себя функции его задней доли, и клинически несахарный диабет не развивается.

2.5 Иные диагностические исследования

- **Пациентам с нефрогенным несахарным диабетом рекомендовано обследование, направленное на исключение структурной и функциональной патологии почек, и прием врача-нефролога для определения дальнейшей тактики ведения [18] (P2.5.1) (УУР В, УДД 3)**

Комментарии: причиной ННД, помимо наследственных причин, приема лекарственных препаратов и некоторых заболеваний и электролитных нарушений может являться структурная патология почек (см. раздел «Этиология и патогенез») [1].

- **Пациентам с первичной полидипсией, у которых оказалась неуспешной попытка модификации образа жизни со снижением объема потребляемой жидкости, рекомендован прием врача-психиатра для определения дальнейшей тактики ведения [22,49] (P2.5.2) (УУР В, УДД 3)**

Комментарии: при первичной полидипсии в части случаев происходит «выздоровление» после объяснения пациенту причины его заболевания или наглядной демонстрации концентрации мочи в ходе водной депривации и рекомендаций потреблять жидкость в соответствии с жаждой. В тоже время наличие полидипсии может являться одним из симптомов психиатрических заболеваний [22].

- **Пациентам с несахарным диабетом и подозрением на нарушение жаждоощущения рекомендовано обследование для верификации нарушения жаждоощущения [50,51] (P2.5.3) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: в ряде случаев несахарному диабету (в основном центральному) сопутствует нарушение жаждоощущения. Чаще всего это обусловлено обширными операциями (например, при краниофарингиоме) или повреждениями головного мозга, когда помимо нейрогипофиза повреждается передний гипоталамус. Так как жажда является важным механизмом поддержания водного гомеостаза, такие случаи представляют собой особую опасность развития тяжелой гипо- или гипернатриемии. Сочетание несахарного диабета с нарушением жаждоощущения является наиболее непростой клинической ситуацией среди всех вариантов течения несахарного диабета [52]. В связи с отсутствием объективных критериев исследования жажды, рекомендована ее оценка в соответствии с показателями крови (при повышении осмоляльности и/или натрия крови жажда должна возникать и усиливаться, и наоборот). Условия необходимые для диагностики возможно создать посредством водной депривации и инфузии гипертонического раствора, а в ходе обследования использовать простую визуальную шкалу.

- **Пациентам с несахарным диабетом не рекомендовано обследование, направленное на скрининг осложнений несахарного диабета [16,53,54] (P2.5.4) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: ранее имеющиеся данные об ассоциации несахарного диабета с остеопорозом, анемией, коагулопатиями, дислипидемией были опровергнуты в ходе последующих исследований [16,53–55]. В настоящее время несахарный диабет не рассматривается как состояние, способное привести к отсроченным соматическим осложнениям.

- **Пациентам с несахарным диабетом и дебютом заболевания в раннем возрасте и/или сочетанной патологией, характерной для генетических синдромов, и/или соответствующим семейным анамнезом рекомендовано молекулярно-генетическое исследование с целью верификации наследственной формы несахарного диабета [17] (P2.5.5) (УУР С, УДД 5)**

Комментарии: существуют наследуемые варианты как ЦНД, так и ННД (см. раздел «Этиология и патогенез»). Варианты наследуемого несахарного диабета и их основные характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2. Варианты наследуемого несахарного диабета

Тип несахарного диабета	Мутация в гене	Тип наследования	Возраст дебюта, особенности течения
Центральный	AVP	Аутосомно-доминантный	1-6 лет, постепенный регресс симптомов вплоть до полного исчезновения к среднему возрасту
		Аутосомно-рецессивный	Младенческий возраст
	WFS1	Аутосомно-рецессивный	2-3 декады жизни, сочетание с несахарным диабетом с абсолютным дефицитом инсулина, слепотой, иногда глухотой (синдром Вольфрама или DIDMOAD-синдром)
Нефрогенный	AVPR2	X-сцепленный	Младенческий возраст
	AQP2	Аутосомно-доминантный	Во второй половине первого года жизни или несколько позже
		Аутосомно-рецессивный	Младенческий возраст

- Пациентам с несахарным диабетом, проходящим лечение заболевания, приведшего к его развитию, рекомендована периодическая переоценка факта наличия несахарного диабета [3,5,18,56] (P2.5.6) (УУР С, УДД 4)

Комментарии: в связи с возможным транзиторным и обратимым течением несахарного диабета (см. раздел «Этиология и патогенез») во многих ситуациях целесообразно периодически пересматривать факт его наличия, отменяя лекарственные препараты и повторяя лабораторное обследование [57], если клиническая картина очевидно не свидетельствует об обратном.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение несахарного диабета консервативное, оно направлено на купирование симптомов и профилактику развития электролитных нарушений. Общие рекомендации включают устранение причины развития заболевания, если это возможно, и модификацию образа жизни.

При центральном несахарном диабете препаратом, способным значительно улучшить качество жизни пациентов, является аналог вазопрессина – десмопрессин,

обладающий более выраженным антидиуретическим эффектом и длительным действием. В этой связи его использование повышает риск развития гипонатриемии – потенциально жизнеугрожающего состояния, в связи с чем крайне важно соблюдать мероприятия, позволяющие минимизировать этот риск. Балансирование между выраженностью симптомов заболевания и риском развития гипонатриемии – наиболее важная составляющая при терапии препаратами десмопрессина.

В случае нефрогенного несахарного диабета нет медикаментозной опции, способной кардинально улучшить клиническое течение заболевания. В случае недостаточной эффективности модификации образа жизни терапия тиазидными диуретиками и нестероидными противовоспалительными препаратами может оказать дополнительный эффект.

3.1 Общие принципы лечения

- **Пациентам с центральным или нефрогенным несахарным диабетом и выявленной причиной его развития рекомендовано лечение или устранение причины несахарного диабета при наличии такой возможности на основании соответствующих алгоритмов лечения [3,58] (Р3.1.1) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: в ряде случаев несахарный диабет является обратимым, что может быть следствием как лечебных мероприятий, направленных на устранение его причины [18,58], так и естественным течением состояния, вызвавшего его [3]. Наиболее актуальной данная рекомендация является для приобретенного ННД, так как зачастую заболевание имеет полное обратное развитие при устранении причин его возникновения (см. раздел «Этиология и патогенез»).

- **Пациентам с несахарным диабетом без нарушения жаждоощущения рекомендован свободный питьевой режим, продиктованный жаждой [2] (Р3.1.2) (УУР С, УДД 5)**
- **Пациентам с несахарным диабетом рекомендовано рассмотреть диету с ограничением потребления натрия и белка в качестве метода лечения с целью дополнительного купирования симптомов заболевания [59] (Р3.1.3) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: в большинстве случаев несахарного диабета жаждоощущение не нарушено и адекватно потребностям. В условиях дефекта системы вазопрессина жажда

и продиктованное ей потребление жидкости играют ключевую роль в поддержании осмотической концентрации крови. Принудительный питьевой режим в такой ситуации повысит риск развития электролитных нарушений (именно это лежит в основе диагностики). В то же время ограничение таких осмотических агентов в пище как белок и натрий могут привести к уменьшению объема выделяемой мочи, а следовательно и симптомов заболевания [59]. Данная рекомендация наиболее актуальна для пациентов с ННД, у которых оказалась неуспешна попытка устранения его причины, так как в данной ситуации отсутствуют другие терапевтические опции, способные радикально повлиять на выраженность симптомов, а также для пациентов с парциальным несахарным диабетом или при слабо выраженных клинических проявлениях. В этом случае адекватный питьевой режим и диета могут стать основой лечения.

- **Пациентам с несахарным диабетом рекомендовано ношение информационных браслетов или карт в связи с возможным развитием жизнеугрожающих электролитных нарушений [57] (Р3.1.4) (УУР С, УДД 5)**

Комментарии: при несахарном диабете возникает риск развития электролитных нарушений в случае использования препаратов десмопрессина, нарушения жаждоощущения и ограничения доступа к жидкости.

3.2 Лечение центрального несахарного диабета

- **Пациентам с центральным несахарным диабетом и жалобами на жажду и учащенное мочеиспускание и/или увеличение объема мочи рекомендуется использование препаратов десмопрессина** с целью купирования симптомов заболевания [60–62] (Р3.2.1) (УУР В, УДД 3)**
- **Пациентам с центральным несахарным диабетом, получающим лечение препаратами десмопрессина**, рекомендовано:**
 - **индивидуально подбирать минимальную эффективную дозу препарата для конкретной фармакологической формы для купирования симптомов заболевания [63] (Р3.2.2) (УУР С, УДД 4)**
 - **проводить индивидуальное обучение лечащим врачам правилам самостоятельного изменения дозировки препарата и признакам электролитных нарушений [57] (Р3.2.3) (УУР С, УДД 5)**

- совершать перерывы в приеме препарата, сопровождающиеся полиурией, для профилактики развития гипонатриемии [64] (РЗ.2.4) (УУР С, УДД 4)
- проводить исследование уровня натрия крови для исключения развития гипонатриемии [64] (РЗ.2.5) (УУР С, УДД 4)

Комментарии: десмопрессин – аналог вазопрессина, преимущественно взаимодействующий с V2 рецепторами. В отличие от ранее использовавшихся препаратов вазопрессина он не имеет сосудосуживающей активности и обладает более выраженным и продолжительным антидиуретическим эффектом [60]. Препараты десмопрессина по сути являются терапией первой линии и единственной медикаментозной опцией, способной значительно уменьшить проявления ЦНД. Целью лечения десмопрессином является купирование симптомов заболевания, но не повышение осмоляльности или относительной плотности мочи. Так как избыточная дозировка может привести к чрезмерной задержке жидкости [64], использование препаратов десмопрессина ассоциировано с возможным развитием гипонатриемии. Гипонатриемия, в свою очередь, может привести как к острым, так и к отсроченным осложнениям со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Для снижения риска развития гипонатриемии необходимо подбирать минимальную эффективную дозировку препарата десмопрессина для конкретной фармакологической формы; режим приема препарата должен предусматривать как минимум еженедельные (предпочтительнее ежедневные) эпизоды полиурии, во время которых будет выводиться избыточная жидкость; в период изменения режима приема препарата, а также при появлении симптомов со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, тошнота) должен контролироваться уровень натрия. В настоящее время десмопрессин доступен в трех фармакологических формах; основные характеристики препаратов, доступных в Российской Федерации, приведены в таблице 3.

Таблица 3. Основные характеристики препаратов десмопрессина

Форма выпуска	Таблетки	Таблетки подъязычные	Спрей назальный дозированный
Дозировка	0.1 и 0.2 мг 30 таблеток	60, 120 и 240 мкг 30 таблеток	10 мкг/доза 50/60 доз во флаконе
Начало действия	1-2 ч	15-45 мин	15-30 мин
Длительность действия	8-12 ч		

Ограничения в применении	низкая биодоступность при приеме с пищей, при патологии ЖКТ	-	заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой носа
Правила приема	внутри натошак, за 30 мин до или через 2 ч после еды	под язык, за 15 минут до еды	при рините распылять препарат в полость рта (под язык, на слизистую щек) в дозах, превышающих интраназальные в 1,5–2 раза, также могут быть использованы сосудосуживающие средства за 15 мин до интраназального применения
Эквивалентные дозы	100 мкг 200 мкг	60 мкг 120 мкг	5 мкг 10 мкг

Необходимая доза десмопрессина не может быть предсказана до начала лечения, а продолжительность действия препарата в свою очередь зависит от дозировки. В связи с этим «усредненного» режима приема нет, приведенные эквивалентные дозы являются ориентировочными. В большинстве случаев пациенты с ЦНД, принимающие препараты десмопрессина, могут четко определить продолжительность действия препарата, а также «достаточность» дозировки. Именно эту информацию необходимо использовать при принятии решения о режиме приема. Наиболее оптимальным подходом является инициация терапии в минимальной разовой дозе, последующая доза принимается при окончании действия предшествующей; через 2–3 дня рассчитывается суточная доза препарата и перераспределяется на удобное время приема. На практике таблетированные формы более удобны для терапии при небольшой (до 0,4 мг в сутки) потребности в препарате, так как таблетки выпускаются в различных дозировках и при необходимости легко делятся на части. Интраназальная форма бывает практически незаменима у пациентов с высокой потребностью в препарате (более 40 мкг в сутки).

3.3 Лечение нефрогенного несахарного диабета

- Пациентам с нефрогенным несахарным диабетом, у которых изменение образа жизни не оказало достаточного эффекта, рекомендовано назначение тиазидов и #нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов для купирования симптомов заболевания [18,65] (Р3.3.1) (УУР С, УДД 4)

- **Пациентам с нефрогенным несахарным диабетом вследствие приема препаратов лития не рекомендовано лечение аторвастатином** для купирования симптомов заболевания [66] (Р3.3.2) (УУР В, УДД 2)**

Комментарии: в отличие от ЦНД при ННД не существует универсальных медикаментозных опций, способных радикально повлиять на клиническое течение заболевания. Основой лечения таких пациентов является устранение причины, вызвавшей заболевание, если это возможно, и модификация образа жизни, включающая питание с ограничением белка и натрия и питьевой режим в соответствии с жаждой. Среди лекарственных препаратов в сериях отдельных клинических случаев продемонстрировали свою эффективность тиазидные диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты [67–70]. Описано применение индометацина и ибупрофена в стандартном режиме приема и дозировках, не превышающих максимальные для основных показаний к применению. Точный механизм их действия при несахарном диабете остается неизвестным. Отдельной клинической ситуацией является ННД вследствие приема препаратов лития, в связи с тем, что полное обратное развитие заболевания при отмене препарата наблюдается только лишь в 5% случаев, частичное улучшение – в 25%. Зачастую он сочетается с другим поражением почек, вызванным приемом данных лекарственных препаратов – снижением их фильтрационной функции. Препаратом с наиболее доказанной эффективностью при ННД вследствие приема препаратов лития является калийсберегающий диуретик амилорид, в настоящее время не доступный в Российской Федерации.

3.4 Лечение в особых клинических ситуациях

- **Пациентам с несахарным диабетом и нарушением жаждоощущения рекомендовано потребление фиксированного количества жидкости и регулярное исследование уровня осмоляльности и/или натрия крови с целью предотвращения жизнеугрожающих электролитных нарушений [51] (Р3.4.1) (УУР С, УДД 4)**
- **Пациентам с несахарным диабетом, неспособным самостоятельно потреблять жидкость, рекомендовано проведение инфузионной терапии под контролем уровня натрия и/или осмоляльности крови для купирования или предотвращения жизнеугрожающих электролитных нарушений [64] (Р3.4.2) (УУР С, УДД 4)**

- **Пациентам с несахарным диабетом и гипонатриемией или гипернатриемией рекомендована постепенная нормализация уровня натрия для предотвращения неврологических осложнений [64] (Р3.4.3) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: нарушение жаждоощущения и ограничение доступа к жидкости у пациентов с несахарным диабетом являются важными факторами риска развития электролитных нарушений, так как фактически утрачиваются оба механизма поддержания водного гомеостаза. В свою очередь, как гипонатриемия, так и гипернатриемия являются жизнеугрожающими состояниями в остром периоде [23] и ассоциированы с неблагоприятным долгосрочным прогнозом при хроническом течении [71,72]. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, свидетельствующих о безопасной скорости нормализации уровня натрия крови [73,74], Российская ассоциация эндокринологов рекомендует при отклонении уровня натрия крови более чем на 10 ммоль/л от референсного значения и/или наличии неврологической симптоматики не допускать динамики уровня натрия более 6 ммоль/л в сутки, а также проводить контроль уровня натрия не реже двух раз в сутки. Основой коррекции нарушения уровня натрия является инфузионная терапия. В случае, когда пациент принимает препараты десмопрессина, корректировать их дозу необходимо также постепенно. Сочетание несахарного диабета с нарушением жаждоощущения является наиболее непростой клинической ситуацией среди всех вариантов течения несахарного диабета, оно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [51]. В данной ситуации режимы потребления жидкости и лекарственной терапии подбираются в условиях стационара, а при выписке пациентам рекомендуется фиксированный объем потребляемой жидкости и контроль уровня натрия крови не реже 1 раза в 2-4 недели или при любой неврологической симптоматике.

- **Пациентам с высокой вероятностью центрального несахарного диабета и его транзиторного течения рекомендовано рассмотреть назначение минимальных доз препаратов десмопрессина** в режиме приема «по потребности» с целью купирования симптомов заболевания [3] (Р3.4.4) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: у пациентов после повреждения головного мозга или хирургического вмешательства на гипофизе и яркими клиническими симптомами или лабораторными признаками несахарного диабета в раннем периоде нет необходимости в проведении полного алгоритма диагностики для подтверждения диагноза. В этой ситуации возможно назначение минимальных доз препаратов десмопрессина (обычно один раз в

сутки на ночь) в режиме «по потребности» с обязательным наличием явных эпизодов полиурии между приемами препарата. Следует помнить о типичной трехфазности нарушения водного обмена у таких пациентов (см. раздел «Этиология и патогенез»), что требует регулярного контроля уровня натрия крови (вплоть до ежедневного). Чрезмерная терапия десмопрессином может усугубить и без того имеющийся риск развития гипонатриемии. Если приведенная практика была выбрана, а симптомы персистируют спустя несколько недель после их начала, то целесообразны отмена терапии десмопрессином и проведение полного алгоритма диагностики несахарного диабета.

- **Беременным пациенткам с центральным или гестационным несахарным диабетом рекомендуется использование препаратов десмопрессина** с целью купирования симптомов заболевания [75,76] (РЗ.4.5) (УУР С, УДД 4)**

Комментарии: не проводилось каких-либо контролируемых исследований по применению десмопрессина у беременных. Однако к настоящему времени накоплено более 150 таких случаев без вреда для матери и плода. В терапевтических дозах десмопрессин не проходит трансплацентарный барьер, не выделяется в значимых количествах в грудное молоко. Репродуктивные исследования на крысах и кроликах не выявили изменений у плодов на фоне приема препарата. При наступлении беременности у пациентки с ЦНД лечение препаратом продолжают в необходимых дозах, коррекции которых практически не требуется. Необходимо заметить, что во время нормально протекающей беременности количество мочеиспусканий может увеличиваться при отсутствии изменений со стороны возможности почек реабсорбировать воду. В связи с этим учащенное мочеиспускание без усиления жажды и увеличения суточного объема выделяемой мочи не должно быть основанием для повышения дозы десмопрессина.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфической медицинской реабилитации пациентам с несахарным диабетом не требуется. Показания к реабилитации и санаторно-курортному лечению определяются причиной, вызвавшей несахарным диабет.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специфических методов профилактики несахарного диабета не разработано. Профилактика его развития направлена на предотвращение развития заболеваний и состояний и минимизацию использования лекарственных препаратов, приводящих к несахарному диабету. Пациентам с наследственной формой заболевания могут быть рекомендованы методы предимплантационной генетической диагностики при планировании деторождения.

- Пациентам с наследственным несахарным диабетом рекомендовано рассмотреть планирование беременности с использованием методов предимплантационной генетической диагностики [77] (P5.1) (УУР С, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Электролитные нарушения
2. Проведение функциональных проб
3. Сочетание несахарного диабета с нарушением жаждоощущения
4. Поиск этиологии заболевания

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Разрешение электролитных нарушений
2. Завершение проведения функциональных проб

Критерии оценки качества медицинской помощи представлены в таблице 4.

Таблица 4. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	При первичной диагностике несахарный диабет установлен в соответствии с критериями: осмоляльность крови выше 300 мОсм/кг или натрий крови выше 145 ммоль/л в сочетании с осмоляльностью мочи менее 680 мОсм/кг	Да/нет
2.	При подтверждении несахарного диабета проведена дифференциальная диагностика типа несахарного диабета	Да/нет
3.	При подтверждении несахарного диабета проведен диагностический поиск причины несахарного диабета	Да/нет
4.	Назначено лечение несахарного диабета в соответствии с его типом и причиной	Да/нет
5.	При лечении десмопрессином даны рекомендации по профилактике развития гипонатриемии	Да/нет

Список литературы

1. Jameson JL F.A. et al. Harrison's principles of internal medicine, 20e // McGraw-Hill. 2018. 2798 p.
2. Melmed S. et al. Williams textbook of endocrinology. 14th ed. Elsevier, 2019. 1724 p.
3. Fatemi N. et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal // Neurosurgery. Neurosurgery, 2008. Vol. 63, № 4. P. 709–718.
4. Hannon M.J. et al. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting // J. Clin. Endocrinol. Metab. J Clin Endocrinol Metab, 2014. Vol. 99, № 1. P. 291–298.
5. Agha A. et al. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction // Eur. J. Endocrinol. Eur J Endocrinol, 2005. Vol. 152, № 3. P. 371–377.
6. Chae M.K. et al. Early central diabetes insipidus: An ominous sign in post-cardiac arrest patients // J. Crit. Care. J Crit Care, 2016. Vol. 32. P. 63–67.
7. Cusick J.F., Hagen T.C., Kindling J.W. Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone after Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors // N. Engl. J. Med. N Engl J Med, 1984. Vol. 311, № 1. P. 36–38.
8. Komninos J. et al. Tumors Metastatic to the Pituitary Gland: Case Report and Literature Review // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. J Clin Endocrinol Metab, 2004. Vol. 89, № 2. P. 574–580.
9. Tabuena R.P. et al. Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: Long-term follow-up for more than eight years // Intern. Med. Intern Med, 2004. Vol. 43, № 10. P. 960–966.
10. Abla O. et al. Diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis: when is treatment indicated? // Pediatric Blood and Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2009. Vol. 52, № 5. P. 555–556.
11. Foresti V. et al. Central diabetes insipidus due to acute monocytic leukemia: Case report and review of the literature // J. Endocrinol. Investig. Off. J. Ital. Society Endocrinol. J Endocrinol Invest, 1992. Vol. 15, № 2. P. 127–130.
12. Pascual J.M., González-Llanos F., Roda J.M. Primary hypothalamic-third ventricle lymphoma. Case report and review of the literature // Neurocirugia. Neurocirugia (Astur), 2002. Vol. 13, № 4. P. 305–310.
13. Lu J. et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: A systematic review and meta-analysis // Cancer Medicine. Cancer Med, 2019. Vol. 8, № 18. P. 7503–7515.
14. Chang C.Y. et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in

- Patients with Advanced Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis // JAMA Netw. Open. JAMA Netw Open, 2020. Vol. 3, № 3.
15. Caputo C. et al. Hypophysitis due to IgG4-related disease responding to treatment with azathioprine: An alternative to corticosteroid therapy // Pituitary. Pituitary, 2014. Vol. 17, № 3. P. 251–256.
 16. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика. 2009.
 17. Scherthaner-Reiter M.H., Stratakis C.A., Luger A. Genetics of Diabetes Insipidus // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017. Vol. 46, № 2. P. 305–334.
 18. Garofeanu C.G. et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: A systematic review // American Journal of Kidney Diseases. Am J Kidney Dis, 2005. Vol. 45, № 4. P. 626–637.
 19. Bockenhauer D., Bichet D.G. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus // Nature Reviews Nephrology. Nat Rev Nephrol, 2015. Vol. 11, № 10. P. 576–588.
 20. Satoh M., Ogikubo S., Yoshizawa-Ogasawara A. Correlation between clinical phenotypes and X-inactivation patterns in six female carriers with heterozygote vasopressin type 2 receptor gene mutations // Endocr. J. Endocr J, 2008. Vol. 55, № 2. P. 277–284.
 21. Arthus M.F. et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus // J. Am. Soc. Nephrol. J Am Soc Nephrol, 2000. Vol. 11, № 6. P. 1044–1054.
 22. Sakuma M. et al. Development of diagnostic criteria and severity scale for polydipsia: A systematic literature review and well-experienced clinicians' consensus // Psychiatry Res. Elsevier, 2021. Vol. 297. P. 113708.
 23. Ismail F.Y. et al. Clinical Semiology and Neuroradiologic Correlates of Acute Hypernatremic Osmotic Challenge in Adults: A Literature Review // AJNR Am. J. Neuroradiol. American Society of Neuroradiology, 2013. Vol. 34, № 12. P. 2225.
 24. Haddad R. et al. Nocturia and Nocturnal Polyuria in Neurological Patients: From Epidemiology to Treatment. A Systematic Review of the Literature // European Urology Focus. Elsevier, 2020. Vol. 6, № 5. P. 922–934.
 25. Weir M.R. et al. Effect of Canagliflozin on Blood Pressure and Adverse Events Related to Osmotic Diuresis and Reduced Intravascular Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // J. Clin. Hypertens. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014. Vol. 16, № 12. P. 875–

- 882.
26. Gault M.H. et al. Hyponatremia, azotemia, and dehydration due to high-protein tube feeding. // *Ann. Intern. Med.* Ann Intern Med, 1968. Vol. 68, № 4. P. 778–791.
 27. Rondon-Berrios H. et al. Urea for the treatment of hyponatremia // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* Clin J Am Soc Nephrol, 2018. Vol. 13, № 11. P. 1627–1632.
 28. Dashe A.M. et al. A Water Deprivation Test for the Differential Diagnosis of Polyuria // *JAMA J. Am. Med. Assoc.* JAMA, 1963. Vol. 185, № 9. P. 699–703.
 29. Fenske W. et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—revisiting the direct and indirect water deprivation tests // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. Vol. 96, № 5. P. 1506–1515.
 30. de Fost M. et al. The water deprivation test and a potential role for the arginine vasopressin precursor copeptin to differentiate diabetes insipidus from primary polydipsia // *Endocr. Connect.* Endocr Connect, 2015. Vol. 4, № 2. P. 86–91.
 31. Fenske W. et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 379, № 5. P. 428–439.
 32. Trimou P. et al. Diagnostic value of the water deprivation test in the polyuria-polydipsia syndrome // *Hormones.* Springer, 2017. Vol. 16, № 4. P. 414–422.
 33. Voinescu G.C. et al. The relationship between urine osmolality and specific gravity // *Am. J. Med. Sci.* Am J Med Sci, 2002. Vol. 323, № 1. P. 39–42.
 34. Winzeler B. et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study // *Lancet.* Elsevier, 2019. Vol. 394, № 10198. P. 587–595.
 35. Pedrosa W. et al. A combined outpatient and inpatient overnight water deprivation test is effective and safe in diagnosing patients with polyuria-polydipsia syndrome // *Endocr. Pract.* Endocr Pract, 2018. Vol. 24, № 11. P. 963–972.
 36. Miller M. et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. // *Ann. Intern. Med.* Ann Intern Med, 1970. Vol. 73, № 5. P. 721–729.
 37. Zerbe R.L., Robertson G.L. A Comparison of Plasma Vasopressin Measurements with a Standard Indirect Test in the Differential Diagnosis of Polyuria // *N. Engl. J. Med.* N Engl J Med, 1981. Vol. 305, № 26. P. 1539–1546.
 38. Milles J.J., Spruce B., Baylis P.H. A comparison of diagnostic methods to differentiate diabetes insipidus from primary polyuria: A review of 21 patients // *Acta Endocrinol. (Copenh).* Acta Endocrinol (Copenh), 1983. Vol. 104, № 4. P. 410–416.
 39. Пигарова Е.А. Первичные и вторичные синдромы гипо- и гипернатриемии в

- эндокринологии, их современная диагностика и лечение. 2019.
40. Sailer C.O. et al. Validity of different copeptin assays in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome // *Sci. Rep. Sci Rep*, 2021. Vol. 11, № 1.
 41. Kalelioglu I. et al. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: Review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery // *Pituitary. Pituitary*, 2007. Vol. 10, № 1. P. 87–93.
 42. El-Hennawy A.S. et al. Transient gestational diabetes insipidus: Report of two cases and review of pathophysiology and treatment // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Taylor & Francis*, 2003. Vol. 14, № 5. P. 349–352.
 43. P M., K G., A G. Transient diabetes insipidus in pregnancy // *Endocrinol. diabetes Metab. case reports. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2015. Vol. 2015.
 44. Krysiak R., Kobielski-Gembala I., Okopien B. Recurrent pregnancy-induced diabetes insipidus in a woman with hemochromatosis // *Endocr. J. Endocr J*, 2010. Vol. 57, № 12. P. 1023–1028.
 45. BAYLIS P.H. et al. RECURRENT PREGNANCY-INDUCED POLYURIA AND THIRST DUE TO HYPOTHALAMIC DIABETES INSIPIDUS: AN INVESTIGATION INTO POSSIBLE MECHANISMS RESPONSIBLE FOR POLYURIA // *Clin. Endocrinol. (Oxf). Clin Endocrinol (Oxf)*, 1986. Vol. 24, № 4. P. 459–466.
 46. Lugar H.M. et al. Neuroimaging evidence of deficient axon myelination in Wolfram syndrome // *Sci. Rep. Sci Rep*, 2016. Vol. 6.
 47. De Bellis A. et al. Longitudinal study of vasopressin-cell antibodies and of hypothalamic-pituitary region on magnetic resonance imaging in patients with autoimmune and idiopathic complete central diabetes insipidus // *J. Clin. Endocrinol. Metab. Oxford Academic*, 2002. Vol. 87, № 8. P. 3825–3829.
 48. Moses A.M., Clayton B., Hochhauser L. Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus // *Am. J. Neuroradiol. American Society of Neuroradiology*, 1992. Vol. 13, № 5. P. 1273–1277.
 49. Kirino S. et al. Relationship between polydipsia and antipsychotics: A systematic review of clinical studies and case reports // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry. Elsevier*, 2020. Vol. 96. P. 109756.
 50. Thompson C.J., Edwards C.R.W., Baylis P.H. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking // *Clin. Endocrinol. (Oxf). Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991. Vol. 35, № 3. P. 221–228.
 51. Crowley R.K. et al. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: A large case series //

- Clin. Endocrinol. (Oxf). Clin Endocrinol (Oxf), 2007. Vol. 66, № 4. P. 475–482.
52. Cuesta M., Hannon M.J., Thompson C.J. Adipsic diabetes insipidus in adult patients // Pituitary. Pituitary, 2017. Vol. 20, № 3. P. 372–380.
 53. Takahashi-Tezuka M. et al. A clinical feature of hyperlipidemia in patients with central diabetes insipidus // Endocr. J. Endocr J, 2000. Vol. 47, № 5. P. 557–562.
 54. Winzeler B. et al. Low arginine vasopressin levels in patients with diabetes insipidus are not associated with anaemia // Clin. Endocrinol. (Oxf). Clin Endocrinol (Oxf), 2020. Vol. 93, № 4. P. 456–465.
 55. Pivonello R. et al. Effect of a short-term treatment with alendronate on bone density and bone markers in patients with central diabetes insipidus // J. Clin. Endocrinol. Metab. J Clin Endocrinol Metab, 1999. Vol. 84, № 7. P. 2349–2352.
 56. Burke W.T. et al. Diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery // Neurosurgery. Neurosurgery, 2020. Vol. 87, № 5. P. 949–955.
 57. Fleseriu M. et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An endocrine society clinical practice guideline // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Oxford Academic, 2016. Vol. 101, № 11. P. 3888–3921.
 58. Loggini A. et al. Neuroendocrine Dysfunction in the Acute Setting of Penetrating Brain Injury: A Systematic Review // World Neurosurg. Elsevier, 2021. Vol. 147. P. 172-180.e1.
 59. Blalock T. et al. Role of diet in the management of vasopressin responsive and resistant diabetes insipidus // Am. J. Clin. Nutr. Am J Clin Nutr, 1977. Vol. 30, № 7. P. 1070–1076.
 60. Ward M.K., Fraser T.R. DDAVP in Treatment of Vasopressin-sensitive Diabetes Insipidus // Br. Med. J. Br Med J, 1974. Vol. 3, № 5923. P. 86–89.
 61. Edwards C.R.W. et al. Vasopressin Analogue DDAVP in Diabetes Insipidus: Clinical and Laboratory Studies // Br. Med. J. Br Med J, 1973. Vol. 3, № 5876. P. 375–378.
 62. Coculescu M., Antipa C., Cucu C. Effects of DDAVP in cranial diabetes insipidus as compared to other antidiuretic drugs // Rev. Roum. Med. - Ser. Endocrinol. 1977. Vol. 15, № 4. P. 275–281.
 63. Arima H. et al. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: Results of a multicenter open-label dose-titration study // Endocr. J. Endocr J, 2013. Vol. 60, № 9. P. 1085–1094.
 64. Behan L.A. et al. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: Results of a long-term retrospective study // Eur. J. Endocrinol. Bioscientifica Ltd, 2015. Vol. 172, № 3. P. 243–250.
 65. Schoot T.S. et al. Systematic review and practical guideline for the prevention and

- management of the renal side effects of lithium therapy // *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier, 2020. Vol. 31. P. 16–32.
66. Fotso Soh J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial of atorvastatin for nephrogenic diabetes insipidus in lithium users // *Bipolar Disord*. *Bipolar Disord*, 2021. Vol. 23, № 1. P. 66–75.
 67. Boussemart T. et al. Nephrogenic diabetes insipidus: Treat with caution // *Pediatr. Nephrol*. *Pediatr Nephrol*, 2009. Vol. 24, № 9. P. 1761–1763.
 68. Libber S., Harrison H., Spector D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors // *J. Pediatr*. *J Pediatr*, 1986. Vol. 108, № 2. P. 305–311.
 69. Usberti M. et al. Renal prostaglandin E2 in nephrogenic diabetes insipidus: Effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin // *J. Pediatr*. *J Pediatr*, 1980. Vol. 97, № 3. P. 476–478.
 70. MONN E. PROSTAGLANDIN SYNTHETASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS // *Acta Pædiatrica*. *Acta Paediatr Scand*, 1981. Vol. 70, № 1. P. 39–42.
 71. Corona G. et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: Evidence from a meta-analysis // *PLoS One*. *Public Library of Science*, 2013. Vol. 8, № 12. P. e80451.
 72. Schofer O. et al. Nephrogenic diabetes insipidus and intracerebral calcification // *Arch. Dis. Child*. *Arch Dis Child*, 1990. Vol. 65, № 8. P. 885–887.
 73. Verbalis J.G. et al. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations // *Am. J. Med*. *Am J Med*, 2007. Vol. 120, № 11 SUPPL. 1.
 74. Chauhan K. et al. Rate of correction of hypernatremia and health outcomes in critically ill patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019. Vol. 14, № 5. P. 656–663.
 75. Kallen B.A.J., Carlsson S.S., Bengtsson B.K. Diabetes insipidus and use of desmopressin (Minirin®) during pregnancy // *Eur. J. Endocrinol*. *Bioscientifica Ltd*, 1995. Vol. 132, № 2. P. 144–146.
 76. Ray J.G. DDAVP use during pregnancy: An analysis of its safety for mother and child // *Obstetrical and Gynecological Survey*. *Obstet Gynecol Surv*, 1998. Vol. 53, № 7. P. 450–455.
 77. Knoers N., Lemmink H. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus // *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, 2020.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Руководители разработки:

Дедов И.И. – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мельниченко Г.А. – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

Мокрышева Н.Г. – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Авторы текста:

Пигарова Е.А. – доктор медицинских наук, доцент, директор Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Член Российской ассоциации эндокринологов

Жуков А.Ю. – врач-эндокринолог, и.о. руководителя Методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Рецензенты:

Дзеранова Л.К. – доктор медицинских наук, доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Член Российской ассоциации эндокринологов

Пржиялковская Е.Г. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Член Российской ассоциации эндокринологов

Рожинская Л.Я. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Член Российской ассоциации эндокринологов

Конфликт интересов: авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-эндокринологи;
2. Врачи-терапевты;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Врачи-акушеры-гинекологи;
5. Врачи-нефрологи;
6. Врачи-психиатры
7. Врачи-психотерапевты

Настоящие клинические рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Проект документа был представлен на обсуждение широкому кругу специалистов. Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, лечения и профилактики и шкала оценки уровне убедительности рекомендаций (УРР) для методов профилактики, лечения и диагностики представлены в Таблицах 5-7, соответственно.

Таблица 5. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 6. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа

2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 7. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций:

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы

Осмотическая концентрация

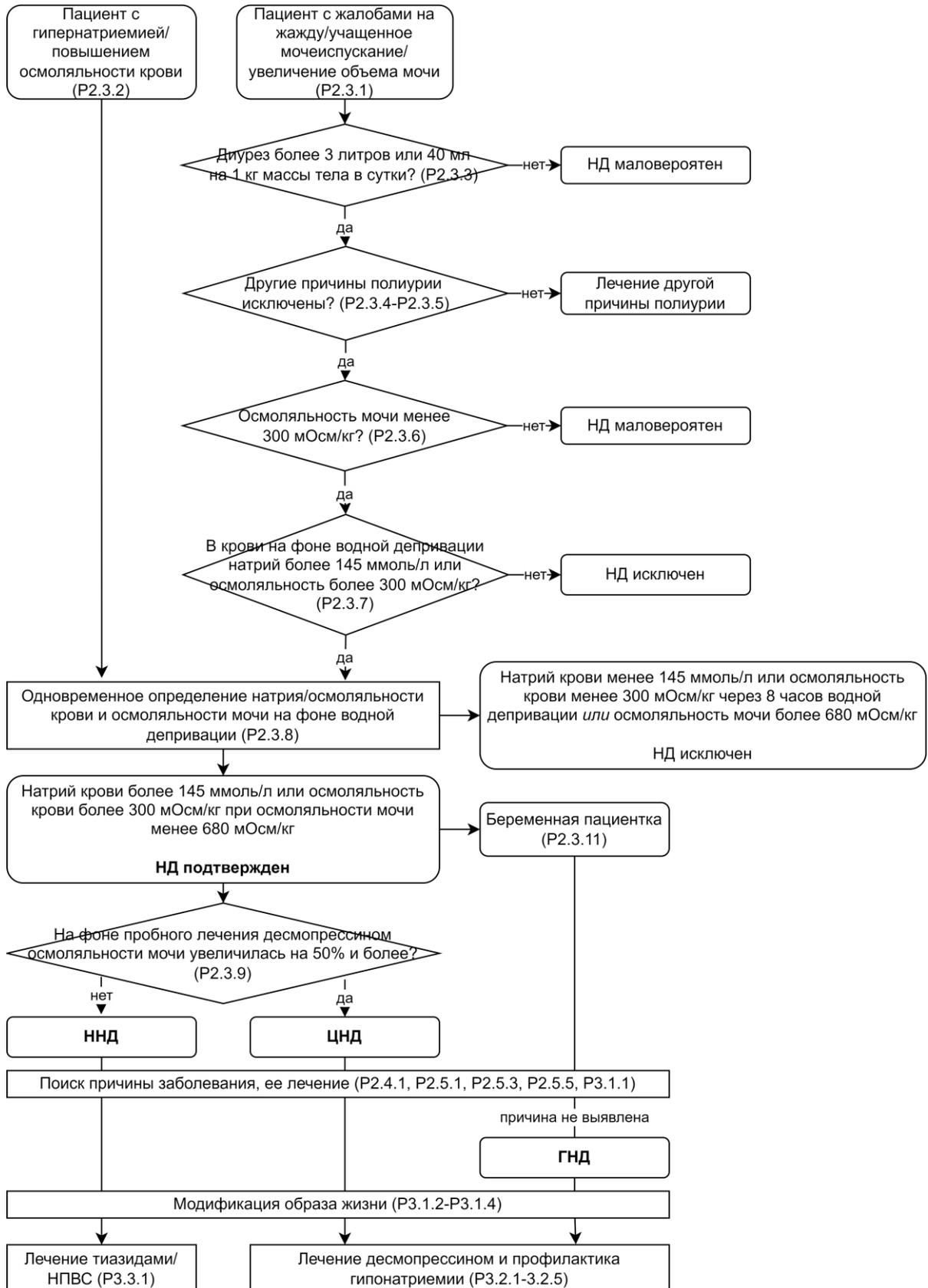
Осмотическая концентрация – суммарная концентрация всех растворённых в жидкости частиц. В крови человека наибольший вклад в осмотическую концентрацию вносит натрий, так как его концентрация в норме значительно превышает концентрации других осмотических агентов. В связи с этим в большинстве ситуаций измерение осмоляльности крови можно заменить на измерение концентрации натрия крови.

Осмотическая концентрация может выражаться как в осмоляльности так и в осмолярности. Разница в том, что в первом случае концентрация выразится на килограмм, а во втором – на литр.

В клинической практике осмоляльность – показатель, который может быть определен лабораторно, а осмолярность рассчитывается. Формула для расчета осмолярности: $2 \times [\text{Na (ммоль/л)} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$. Так как в норме концентрации глюкозы и белка в моче ничтожно малы, вне заболеваний, сопровождающихся их повышением, при расчете осмолярности мочи допускается использование только значений концентрации натрия, калия и мочевины.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Общая схема диагностики и лечения несахарного диабета



НД – несахарный диабет, ГНД – гестационный несахарный диабет, ННД – нефрогенный несахарный диабет, ЦНД – центральный несахарный диабет, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

Приложение В. Информация для пациента

Что такое Несахарный диабет?

Несахарный диабет – относительно редкое заболевание, при котором почки теряют способность удерживать жидкость в организме, и она выводится в виде большого количества мочи. Это происходит из-за нарушения действия гормона гипоталамуса вазопрессина, который, действуя на почки, обеспечивает эту функцию. При этом проблема может быть как на уровне образования вазопрессина, так и на уровне его действия, а также гормон может быстро разрушаться организмом. От этого зависит тип несахарного диабета.

Какие симптомы Несахарного диабета?

Так как вода выводится из организма в большом количестве, основным проявлением заболевания является частое и большое по объему мочеиспускание. Из-за этого пациенты с несахарным диабетом просыпаются ночью, испытывают необходимость посещения туалета при дороге на работу, прогулках, посещении продолжительных мероприятий (кино, театр и прочее). Важно, что именно большой объем мочи является проявлением заболевания, а не количество мочеиспусканий. Это не всегда тождественные понятия, так как частые походы в туалет в большинстве случаев являются следствием проблем мочевыделительных органов (мочевого пузыря, предстательной железы и других), а не почек.

Вторым важным проявлением несахарного диабета является повышенная жажда и следующее за ней потребление большого количества жидкости. Жажда выступает защитным механизмом в данной ситуации, потому что для нормального функционирования организму требуется содержать в себе определенное количество жидкости, и если она выводится почками в большом количестве, то ее нужно получать извне. Однако достаточно часто люди в силу своей привычки, а не по причине заболевания выпивают намного больше жидкости, чем требуется.

У пациентов с несахарным диабетом количество потребляемой и выделяемой жидкости значительно различается – от умеренного (3 литра) до очень большого (20 литров).

Если количество выпиваемой жидкости адекватно выделяемой, то других проявлений несахарного диабета может и не быть. Однако если теряется жидкости больше, чем выпивается (что сопровождается выраженной жаждой), то может возникнуть обезвоживание. Его признаками являются сухость во рту, мышечная слабость, снижение артериального давления, повышение натрия крови, снижение массы тела, головная боль, головокружение.

Важно помнить, что чаще всего несахарный диабет является проявлением другого заболевания, и многие симптомы могут быть обусловлены им.

Какие причины возникновения Несахарного диабета?

Когда нарушается образование вазопрессина в гипоталамусе, который является отделом головного мозга, возникает центральный несахарный диабет. Его причиной могут стать разнообразные заболевания головного мозга – травмы, опухоли, воспалительные и инфекционные заболевания и многие другие. Также существуют генетические аномалии, приводящие к центральному несахарному диабету. Однако в некоторых случаях причина заболевания остается неизвестной.

Нефрогенный (почечный) несахарный диабет возникает, когда почки становятся нечувствительными к вазопрессину, или когда чувствительность сохранена, но нарушается сам механизм, благодаря которому почки сохраняют воду в организме. Чаще всего это является следствием приема определенных лекарственных препаратов или заболеваний как самих почек, так и других органов. В то же время у нефрогенного несахарного диабета также могут быть и генетические причины.

Гестационный несахарный диабет возникает во время беременности из-за того, что фермент плаценты разрушает вазопрессин. Это обратимое состояние, которое разрешается после беременности.

Как диагностируют Несахарный диабет?

Так как симптомы несахарного диабета неспецифичны, то есть встречаются при большом количестве заболеваний и состояний, для установки диагноза требуется проведение анализов крови и мочи. Из-за потери большого количества воды происходит «сгущение» крови, и проводимое обследование направлено на подтверждение этого факта. Потребление жидкости может замаскировать изменения в анализах, в связи с этим для диагностики заболевания зачастую необходимо ограничить потребление жидкости, но делать это стоит только по назначению доктора!

После подтверждения наличия несахарного диабета необходимо сначала определить его тип, а затем причину, так как от этого зависит будущее лечение. Для этого могут потребоваться дополнительные анализы и инструментальные обследования.

Как лечат Несахарный диабет?

При центральном несахарном диабете назначается аналог вазопрессина. Его применение снижает проявления заболевания, но может привести к чрезмерной задержке жидкости, в связи с чем необходимо допускать как минимум еженедельные перерывы в приеме препарата. К сожалению, при нефрогенном несахарном диабете нет препарата,

способного значимо повлиять на его симптомы. Диета и питьевой режим - основа лечения, дополнительно могут использоваться тиазидные диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты.