

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ  
ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**  
**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2021**

## **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Садов'як Ірина Дмитрівна	Перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Власенко Марина Володимирівна	завідувач кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (за згодою)
Гончарова Ольга Аркадіївна	професор кафедри ендокринології і дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти
Зелінська Наталія Борисівна	завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України
Ідоєтова Євгенія Жумагаліївна	в.о. генерального директора Директорату медичного забезпечення
Комісаренко Юлія Ігорівна	завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Маньковський Борис Микитович	завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член кореспондент Національної академії медичних наук України
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно- поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Микитюк Мирослава Ростиславівна	заступник директора державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (за згодою)

- Орленко Валерія Леонідівна керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою)
- Очеретенко Валентина Дмитрівна громадська організація «Українське громадське об'єднання сприяння хворим на цукровий діабет «Українська діабетична федерація» (за згодою)
- Паньків Володимир Іванович завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України
- Пашковська Наталія Вікторівна завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор (за згодою)
- Перцева Наталія Олегівна завідувач кафедри ендокринології державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
- Петренко Людмила Іванівна директор громадської організації «Міжнародна діабетична асоціація України» (за згодою)
- Погадаєва Наталія Леонідівна завідувач відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України
- Прудіус Пилип Григорович головний лікар комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний диспансер Вінницької обласної ради» (за згодою)
- Сіренко Юрій Миколайович завідувач відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою)
- Соколова Любов Костянтинівна керівник відділу діабетології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою)

- Спринчук Наталя Андріївна завідувач відділення дитячої ендокринної патології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою)
- Урбанович Аліна Мечиславівна завідувач кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
- Харченко Наталія В'ячеславівна завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
- Шадрін Олег Геннадійович завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (за згодою)
- Юзвенко Тетяна Юріївна заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України

### **Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

- Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

**Державний експертний центр МОЗ України є членом**

**Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)**



### **Рецензенти:**

- Хижняк Оксана Олегівна завідувач відділу клінічної ендокринології Інституту проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор

Пасечко Надія  
Василівна

завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом  
ендокринології Тернопільського державного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського. доктор медичних  
наук, професор

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік**

## ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	2
Скорочення.....	7
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	8
Методологія створення клінічної настанови .....	8
Вступ.....	10
Сфера застосування Клінічної настанови .....	10
Етіологія нецукрового діабету і важливі асоційовані коморбідності .....	11
Оцінка і стратифікація ризиків.....	12
Препарати десмопресину.....	13
Організаційні рекомендації для стаціонарів та інших закладів, які надають допомогу .....	13
Ведення пацієнтів, які можуть самостійно вживати рідину або потребують внутрішньовенного введення рідини, і здатні приймати десмопресин .....	14
Ведення пацієнтів з порушеннями свідомості або які не в змозі самостійно вживати рідину та ліки .....	17
Ведення пацієнтів, які мають важкий перебіг НЦД або перебувають в стані декомпенсації НЦД.....	17
Літературні джерела.....	21

**Скорочення**

АДГ	антидіуретичний гормон
АVP	вазопресин
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
MPT	магнітно-резонансна томографія
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
НЦД	нецукровий діабет
ПП	психогенна полідипсія

## Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Нецукровий діабет (НЦД, diabetes insipidus) об'єднує декілька захворювань різної етіології, для яких характерна гіпотонічна поліурія – виділення великої кількості гіпотонічної сечі. У клінічній практиці трапляються, головним чином, три основні типи НЦД: центральний, нефрогенний і первинна полідипсія. Центральний НЦД – тяжке нейроендокринне захворювання, зумовлене дефектом синтезу, транспорту або осморегульованої секреції вазопресину (антидіуретичного гормону (АДГ)), що призводить до нездатності нирок реабсорбувати воду та концентрувати сечу й проявляється вираженою спрагою та екскрецією великої кількості гіпотонічної сечі. Центральний (гіпоталамічний, нейрогіпофізарний, нейрогенний, вазопресин-чутливий) НЦД розвивається при патології структури гена вазопресину, у випадку хірургічного пошкодження нейронів вазопресину, вроджених анатомічних дефектів гіпоталамуса або гіпофіза, пухлин, інфільтративних, аутоімунних та інфекційних захворювань, що ушкоджують нейрони вазопресину або волокна трактив, у випадку підвищеного метаболізму вазопресину.

Статистичних даних щодо захворюваності на нецукровий діабет в Україні немає.

Поширеність НЦД в популяції становить 0,004-0,01% (US Census Bureau, Population Estimates, 2004). Відзначається світова тенденція до росту поширеності центрального НЦД, що пов'язують із підвищенням числа хірургічних втручань на головному мозку й гіпофізі, а також збільшення кількості черепно-мозкових травм, за яких випадки розвитку НЦД складають до 30%. На НЦД однаково часто хворіють як жінки, так і чоловіки, а пік захворюваності припадає на другу-третю декади життя. Саме тому діагностика, лікування та динамічне спостереження пацієнтів з НЦД набувають особливого значення в Україні.

## Методологія створення клінічної настанови

Мультидисциплінарна робоча група з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Нецукровий діабет» затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2021 року № 265).

За основу даної Клінічної настанови обрано настанову **SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL GUIDANCE: Inpatient management of cranial diabetes insipidus** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013691/>, яка найбільше відповідає специфіці надання медичної допомоги у нашій країні. Адаптація Клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень Клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в Клінічній



настанові та відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана Клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я (ЗОЗ).

## Вступ

Центральний НЦД обумовлений відносною або абсолютною недостатністю гормону задньої частки гіпофіза вазопресину, відомого також як антидіуретичний гормон (АДГ). Вазопресин (AVP) – основний чинник, що формує здатність нирок реабсорбувати воду і концентрувати сечу. Дефіцит вазопресину призводить до неконтрольованого діурезу. Повний дефіцит вазопресину є причиною поліурії (понад 10 л/24 год). За умов збереженого механізму контролю за спрагою і вільного доступу до води хворі на НЦД можуть підтримувати адекватний баланс рідини шляхом вживання більшої кількості рідини. Десмопресин (DDAVP, синтетичний аналог вазопресину) знижує неконтрольовану екскрецію води при НЦД і зазвичай використовується в терапії. Критичною є втрата відчуття спраги (внаслідок первинної патології або зниження усвідомлення спраги) або зниження доступу до води (через інвалідність, відсутність доступу до води або при супутній патології) у хворих на НЦД, що може привести до небезпечної для життя дегідратації пацієнта. Цей стан може в подальшому посилюватися у випадку пропуску прийому препарату десмопресину. Останні повідомлення підтверджують серйозні побічні ефекти (включаючи смерть) у хворих на НЦД. Ці серйозні ускладнення, включаючи смертельні випадки, відбуваються в зв'язку з поєднанням недостатністю досвіду та помилок в лікуванні, що допускаються в клінічній практиці [1].

## Сфера застосування Клінічної настанови

Дана Клінічна настанова розрахована на медиків-професіоналів, які ведуть пацієнтів, госпіталізованих до стаціонарів із середнім і тяжким ступенем перебігу захворювання. Вона включає моніторинг дорослих пацієнтів з НЦД, але не містить розділів щодо початкової діагностики НЦД, періопераційного ведення пацієнтів з НЦД, та після операції на гіпофізі або лікування НЦД при вагітності. Важливі аспекти, які потребують вирішення при моніторингу стаціонарних хворих на НЦД, підсумовані на *Рисунку 1*.



*Рисунок 1. Важливі аспекти ведення стаціонарних хворих*

## **Етіологія нецукрового діабету і важливі асоційовані коморбідності**

НЦД може протікати як окрема патологія. Проте, часто НЦД перебуває в складі гіпопітуїтаризму або є частиною більш комплексних неврологічних або поєднання неврологічних і постнейрохірургічних проблем [2]. У зв'язку з цим пацієнти з НЦД можуть мати низку коморбідних (сенсорних, моторних, комунікативних і когнітивних) порушень, які прямо чи опосередковано впливають на їх здатність підтримувати рідинний баланс і прийом лікарських засобів.

Пацієнти з НЦД, яким потрібні гідрокортизон, преднізолон або інша замісна терапія глюкокортикоїдами у зв'язку з гіпопітуїтаризмом, потребують підвищеного дозування цих препаратів/або їх парентерального призначення при гострих супутніх захворюваннях [3]. Глюкокортикоїди сприяють екскреції вільної ренальної рідини. Якщо гостра інтеркурентна патологія у пацієнта не була відзначена раніше в історії хвороби існуючого НЦД, то проблема може стати очевидною для лікаря після парентерального введення глюкокортикоїдів.

Беручи до уваги інтактний механізм спраги в підтримці балансу рідини, пацієнти з адипсією та НЦД є особливо вразливими. У деяких пацієнтів з аденомою при НЦД на низькому рівні триває неосморегульована продукція вазопресину. Ця група пацієнтів має ризик дегідратації як з гіпернатріємією, так і з гіпонатріємією, якщо надходження рідини не контролюється належним чином [4].

### **Коментар робочої групи:**

*Центральний НЦД (синоніми: нейрогенний НЦД, гіпоталамічний НЦД, гіпофізарний НЦД) – захворювання, що характеризується нездатністю нирок реабсорбувати воду і концентрувати сечу внаслідок дефекту синтезу або секреції вазопресину. Захворювання проявляється вираженою спрагою та екскрецією великої кількості гіпотонічної сечі. Причини первинного центрального НЦД [1]: спадковий чинник (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, синдром Вольфрама (DIDMOAD); порушення розвитку мозку (септо-оптична дисплазія, мікроцефалія); ідіопатичний. Причини вторинного центрального НЦД – травматичний чинник (черепно-мозкова травма, після транскраніальної або трансфеноїдальної операції); пухлини (краніофарингіома, пінеалома, гермінома, макроаденома гіпофіза, метастази в гіпофіз); запалення (саркоїдоз, гістіоцитоз лімфоцитарний інфундібулонеїрогіпофізит, аутоімунний НЦД), інфекції (менінгіт, енцефаліт, синдром Гійєна-Барре); судинний чинник (аневризма, інфаркт, синдром Шиєна – апоплексія гіпофіза, серповидно-клітинна анемія).*

*Класифікація НЦД за етіологією: центральний (порушення синтезу, транспорту або осморегульованої секреції AVP; нирковий (резистентність нирок до дії AVP); первинна полідипсія: психогенна (маніакальне споживання*

рідини з фізіологічним пригніченням секреції AVP), діпсогонна (зниження порогу чутливості осморорецепторів для спраги); гестагенний (під час вагітності; підвищене руйнування ендogenous AVP ферментом плаценти аргінінамінопептидазою); функціональний (у дітей до року; підвищення активності фосфодіестераз, що призводить до швидкої деактивації рецептора до AVP); ятрогенний (безконтрольний прийом діуретиків, рекомендації лікарів пити більше рідини, прийом препаратів, що порушують дію AVP – демеклоциклін, препарати літію та ін.).

Класифікація НЦД за тяжкістю перебігу: легкий – виділення сечі до 6-8 л/добу без лікування; середньої тяжкості – виділення сечі до 8-14 л/добу без лікування; тяжкий – виділення сечі понад 14 л/добу без лікування.

Класифікація НЦД за ступенем компенсації: компенсація – при лікуванні спрага і поліурія не турбують; субкомпенсація – при лікуванні трапляються епізоди спраги і поліурії протягом дня; декомпенсація – спрага і поліурія зберігаються.

НЦД – рідкісне захворюванням з яскравою клінічною симптоматикою, тому необхідності в проведенні популяційного скринінгу немає [1]. Обов'язкове обстеження на наявність НЦД рекомендується проводити у пацієнтів після перенесених нейрохірургічних втручань, черепно-мозкових травм, при субарахноїдальних крововиливах. Частота виникнення НЦД після травматизації селярної ділянки перебуває в межах від 1 до 60% (з середніми значеннями порядку 12-16%) і залежить від типу оперативного втручання, характеру видаленої пухлини та ін. Маніфестація НЦД частіше настає на перший-другий день після операції, але його поява реєструється також протягом декількох тижнів. Така частота і серйозні наслідки порушення водно-електролітного обміну у пацієнтів з потенційно обмеженим доступом до самостійного поповнення втрат рідини потребують контролю балансу виділено/випито [1, 13-15]. (Pigarova EA, Dzeranova LK. *Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. Obesity and metabolism. 2014;11(4):48. doi: 10.14341/omet2014448-55*).

## Оцінка і стратифікація ризиків

Певна група пацієнтів з НЦД має особливий ризик раптового погіршення стану.

- Пацієнти, які мають особливий ризик швидкого погіршення перебігу НЦД:
- ослаблені або фізично нездорові;
  - з гострою або хронічною сплутаністю свідомості;
  - зниженим рівнем свідомості;
  - порушенням ентерального харчування, або уповільненим надходженням рідини або їжі перорально;
  - нездатністю самостійного прийому препарату десмопресин;
  - гіпо- чи гіпернатріємією;
  - пацієнти з адипсією (не відчують спраги);

- з комунікативними/мовними труднощами;
- пацієнти, які багато переміщуються усередині ЗОЗ / будівлі.

**Коментар робочої групи:** У пацієнтів із психогенною полідипсією (ПП), на відміну від НЦД, немає зменшення об'єму циркулюючої рідини, а навпаки, спостерігається його збільшення, тому для них не характерна наявність симптомів дегідратації. При цьому пацієнти можуть пред'являти скарги на пітливість або слинотечу. При опитуванні пацієнта необхідно враховувати, що хворі на ПП іноді підмінюють скарги на спрагу компульсивним бажанням прийому рідини, або відчуттям сухості, або іншими неприємними відчуттями в порожнині рота (печіння, гіркота). У випадку ПП пацієнти можуть відволіктися від спраги, наприклад, під час нічного сну, при тривалому поході на екскурсії, в магазини або зайнятості будь-якою іншою справою. Патологія центру спраги може спостерігатися, як самостійне порушення, у вигляді гіпердипсії, гіпо- або адипсії. Центр спраги може додатково вражатися при ЦНД, що представляє собою особливу небезпеку розвитку тяжкої гіпо- або гіпернатріємії. Не існує об'єктивних тестів для оцінки спраги, тому рекомендується її оцінювати шляхом визначення вимірюваних показників крові.

### Препарати десмопресину

Десмопресин випускається у формі таблеток, інтраназального спрею та розчину, препаратів для сублінгвального прийому та ін'єкційних форм (Таблиця 1).

**Таблиця 1.** Препарати десмопресину.

Спосіб введення	Доза десмопресину
Перорально або сублінгвально	100-200 мкг (0,1-0,2 мг)
Інтраназальний спрей	10–20 мкг
В/м або в/в введення	1–2 мкг

### Організаційні рекомендації для стаціонарів та інших закладів, які надають допомогу

1. Ми рекомендуємо ідентифікувати усіх пацієнтів з НЦД під час прийому у лікарні чи іншому лікувальному закладі.
2. Ми рекомендуємо інформувати ендокринологів чи альтернативних фахівців, які надають медичну допомогу стосовно пацієнтів з НЦД, які перебувають у стаціонарі чи ЗОЗ.
3. Ми рекомендуємо, щоб усі палати або еквівалентні клінічні приміщення мали цілодобове забезпечення препаратами десмопресину.

4. Ми рекомендуємо виділити пацієнтів з НЦД, яким запланована хірургічна операція, для оцінки їх стану і разом з хірургами розробити чіткий план лікування таких хворих до і після операції.
5. Ми пропонуємо лікарям та іншим медичним закладам розробити систему обліку пацієнтів з НЦД, які потребують постійного лікування десмопресином, щоб не допустити помилок у лікуванні (включаючи пропущені призначення, неправильне призначення та відмову у видачі / введенні).

**Коментар робочої групи:** У більшості пацієнтів з НЦД механізми регуляції спраги повністю збережені, і підтримання нормальних електролітних показників крові забезпечується шляхом прийому великого, але адекватного до втрати об'єму рідини, що також має місце при нирковому НЦД. При цьому функціональні резерви організму також, в більшості випадків, не допускають розвитку водної інтоксикації (гіпонатріємії і гіпоосмолярності) при надмірному споживанні рідини у пацієнтів з ПП, що відбувається завдяки різкому зниженню секреції AVP при зниженні осмолярності крові нижче порогових величин і водного діурезу. Відмінності між НЦД центрального або нефрогенного генезу і ПП стають очевидними тільки в умовах дегідратації. З цією метою і проводяться проби з сухоїдінням. Проведення проби за наявності гіпернатріємії протипоказано. Тривалість проби з сухоїдінням залежить від причини і вираженості полідипсії. Пацієнти з НЦД можуть швидко зневоднюватися протягом декількох годин, тоді як досягнення пацієнтами з ПП цільової осмолярності сечі, що дозволяє виключити наявність НЦД, може тривати 12-24 год. При цьому більше половини пацієнтів із синдромом полідипсії-поліурії мають ПП, а можливість оперативного визначення рівнів електролітів крові не завжди доступна у вечірньо-нічні години. Саме тому доцільно попереднє обмеження прийому рідини для скорочення тривалості проби і перенесення піку дегідратації на ранкові і денні години. Для цього з пацієнтом обговорюється період, протягом якого він повністю обмежує пиття (як правило, він становить 12 год, що є загальною рекомендацією підготовки до задачі більшості аналізів крові), щоб вранці на момент початку проби у нього було відчуття сухості в роті і спраги без значного порушення загального самопочуття.

**Ведення пацієнтів, які можуть самостійно вживати рідину або потребують внутрішньовенного введення рідини, і здатні приймати десмопресин**

1. Ми рекомендуємо, якщо пацієнти орієнтовані, з нормальними показниками за шкалою ком Глазго та відсутнім порушенням відчуття спраги, з можливістю самостійно вживати рідину, то вони повинні мати легкий доступ до води поблизу ліжка та отримувати десмопресин, як це передбачено і погоджено клінічною командою.
2. Ми рекомендуємо пацієнтам із нормальним вмістом натрію в сироватці крові, яким потрібна підтримуюча внутрішньовенна рідинна терапія, що її вид і об'єм повинен відповідати добовим потребам, які еквівалентні для інших пацієнтів без НЦД. Її слід вводити разом із погодженою призначеною дозою десмопресину.

3. Ми рекомендуємо пацієнтам, які потребують підтримуючої внутрішньовенної рідинної терапії та які регулярно приймають десмопресин, регулярно визначення натрію у сироватці крові принаймні кожні 24 години під час внутрішньовенного введення рідин, щоб уникнути розвитку гіпонатріємії.

4. Ми пропонуємо пацієнтам, які можуть самостійно отримувати ліки, дозволяти самостійній прийом десмопресину, відповідно до рекомендованої дози, погодженої з клінічною групою.

### **Коментар робочої групи:**

#### *Шкала ком Глазго для дорослих*

#### **Розплющування очей (E, Eye respons)**

- Довільне — 4 бали
- На звернену мову — 3 бали
- На больові подразники — 2 бали
- Відсутнє — 1 бал

#### **Мовна реакція (V, Verbal respons)**

- Орієнтованість повна — 5 балів
- Сплутана — 4 бали
- Незрозумілі слова — 3 бали
- Нечленороздільні звуки — 2 бали
- Відсутня — 1 бал

#### **Рухова реакція (M, Motor respons)**

- Виконує команди — 6 балів
- Цілеспрямована на больовий подразник — 5 балів
- Нецілеспрямована на больовий подразник — 4 бали
- Тонічне згинання на больовий подразник — 3 бали
- Тонічне розгинання на больовий подразник 2 бали
- Відсутня — 1 бал

#### **Інтерпретація отриманих результатів**

Таким чином, у шкалі Глазго клінічні ознаки диференційовані за ступенем їх вираженості, що відображено у балах. Для отримання інформації про ступінь зміни свідомості бали додаються. Що більша сума балів, то менший ступінь пригнічення функції мозку, і навпаки — що менша ця сума, тим глибший коматозний стан.

- 15 балів — ясна свідомість
- 13-14 балів — стан помірного оглушення
- 11-12 балів — стан глибокого оглушення

- 9-10 балів — сонор
- 7-8 балів — кома 1
- 5-6 балів — кома 2
- 3-4 бали — кома 3

Тест з десмопресином проводиться для диференціальної діагностики центрального та нефрогенного НЦД. В його основі перевірка чутливості пацієнта до дії десмопресину, тобто визначення збереження функціональної активності V2-рецепторів. Тест проводиться відразу після закінчення проби з сухоїдінням, коли досягнуто максимуму можливості секреції/дії ендogenous антидіуретичного гормону АДГ. Пацієнту дають або 0,1 мг таблетованого десмопресину під язик до повного розсмоктування, або 10 мкг інтраназально у вигляді спрею. Осмолярність сечі вимірюється до прийому десмопресину і через 2 та 4 год після. Якщо приріст осмолярності сечі щодо величин, досягнутих на тлі дегідратації, складе більше 50%, то чутливість V2-рецепторів нирок збережена і діагностують центральний НЦД, якщо менше 50% - то нирковий НЦД. В процесі тесту пацієнтові дозволяється пити, але не більше 1,5-кратного об'єму виділеної сечі на пробі з сухоїдінням.

Центральний НЦД розглядається як маркер патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку є методом вибору для діагностики захворювань гіпоталамо-гіпофізарної ділянки і при центральному НЦД має низку переваг у порівнянні з комп'ютерною томографією і іншими методами візуалізації. В нормі у більшості здорових людей в гіпофізі чітко розрізняють передню і задню частки. При цьому задня частка має гіперінтенсивний сигнал на T1-зображеннях, що пов'язують з наявністю в ній багатих на фосфоліпіди секреторних гранул, що містять АДГ. Співвідношення інтенсивності сигналу з нейрогіпофіза за даними МРТ до інтенсивності сигналу з моста мозку чітко корелює із вмістом у ньому АДГ. Після введення контрасту сигнал з обох часток гіпофіза і його ніжки поступово посилюється. При НЦД інтенсивність характерного сигналу з нейрогіпофіза, як правило, відсутня в результаті порушення синтезу, транспорту або зберігання нейросекреторних гранул. МРТ головного мозку необхідно обов'язково проводити усім пацієнтам з діагностованим центральним НЦД для виявлення патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

МРТ-дослідження може виявити пухлинні або запальні утворення, а також аномалії розвитку цієї ділянки. У випадку відсутності патологічних змін за даними МРТ рекомендується проведення цього дослідження в динаміці, оскільки досить часто трапляється, що ЦНД виникає за декілька років до виявлення пухлини. Для гіпофізиту характерне значне потовщення ніжки гіпофіза, яка після контрастного посилення набуває гіперінтенсивного сигналу. Диференційна діагностика проводиться з феноменом «застою», який оцінюється без контрастного посилення. Феномен «застою» («dilatating-type» phenotype) описаний при об'ємних утвореннях хіазмально-селярної ділянки. Він проявляється відсутністю сигналу з нейрогіпофіза і гіперінтенсивним сигналом



з ніжки гіпофіза за рахунок скупчення в ній везикул з АДГ. При цьому, як правило, ніжка гіпофіза бере на себе функції його задньої частки, і клінічна картина центрального НЦД не розвивається (1, 19). Виснаження запасів AVP в нейрогіпофізі описано у літніх людей, пацієнтів на гемодіалізі, з нервовою анорексією та септичним шоком. Найбільш часто це спостерігається при цукровому діабеті, що обумовлено гіперсекрецією АДГ у відповідь на гіперосмолярність плазми крові за рахунок підвищення вмісту глюкози крові.

### **Ведення пацієнтів з порушеннями свідомості або які не в змозі самостійно вживати рідину та ліки**

1. Ми рекомендуємо пацієнтам із нормальним вмістом натрію в сироватці крові, що вид та об'єм рідини, що вводиться, повинні відповідати добовим потребам інших пацієнтів без НЦД. Її слід вводити разом із погодженою дозою десмопресину.
2. Ми рекомендуємо регулярно проводити оцінку стану рідини, включаючи контроль надходження рідини та виділення сечі, разом із вимірюванням натрію в сироватці щонайменше кожні 12 год, поки пацієнти не зможуть самостійно вживати рідину або не досягнуть стабільного клінічного стану.
3. Ми пропонуємо перейти до перорального або назогастрального введення води, як замісної рідини настільки швидко, наскільки це клінічно безпечно (включаючи безпеку ковтання), оскільки цей шлях забезпечує хороший буфер проти швидких змін вмісту сироваткового натрію.

**Коментар робочої групи:** Лікування ниркового НЦД проводиться за допомогою тіазидних діуретиків і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Дане лікування не є патогенетичним, але дозволяє зменшити обсяг добової сечі і спрагу у більшості пацієнтів. На жаль, застосування цих препаратів не є таким ефективним, як терапія десмопресином при центральному НЦД, і обсяг діурезу рідко знижується більш ніж на 50% від початкових значень. Також дуже багато питань викликає безпека такої терапії, оскільки і тіазидні діуретики, і препарати групи НПЗЗ мають низку серйозних побічних ефектів при тривалому застосуванні. Застосовуються гідрохлортіазид в дозах 25-50 мг на добу, ібупрофен – 600-800 мг на добу, індометацин – 25-75 мг на добу. При набутому варіанті ниркового НЦД в обов'язковому порядку проводиться лікування супутнього стану (гіпернатріємії, гіпокаліємії, цукрового діабету) [5].

### **Ведення пацієнтів, які мають важкий перебіг НЦД або перебувають в стані декомпенсації НЦД**

1. Оцінка водно-солевого балансу; наявність або відсутність гіпернатріємії та потреба в реанімаційних заходах:
  - а. Ми рекомендуємо термінову клінічну оцінку об'єму та стану гідратації; вимірювання вмісту натрію, калію у сироватці крові та визначення функціонального стану нирок.

- b. Ми рекомендуємо розцінювати ситуацію у пацієнтів з гіпернатріємією як надзвичайну, з наданням медичної допомоги на 2–3-му рівнях. Пацієнти з НЦД можуть не мати поліурії при поступленні до стаціонару, якщо ефективний об'єм циркуляції порушений. У пацієнтів може бути знижений об'єм циркуляції навіть при нормальному рівні натрію. Гіпернатріємію можна класифікувати як легку (натрій 146–149 ммоль/л), помірну (натрій 150–159 ммоль/л) або тяжку (натрій > 160 ммоль/л).
  - c. Ми рекомендуємо пацієнтам, які втрачають внутрішньосудинний об'єм, статус об'єму (за показниками артеріального тиску та частотою серцевих скорочень) відновити за допомогою 0,9% хлориду натрію до розгляду питання про введення вільної води.
2. Моніторинг вмісту натрію у сироватці крові та сечі:
- a. Ми рекомендуємо вимірювати вміст натрію в сироватці кожні 4 години під час реанімаційних заходів, зменшуючи частоту до не менше, ніж кожні 12 годин, поки його вміст не стане клінічно та біохімічно стабільним.
  - b. Ми припускаємо, що значна кількість сечі з низькою осмолярністю вказує на необхідність застосування десмопресину.
3. Вибір замісної рідини:
- a. Ми рекомендуємо, як пріоритет оптимізувати заміщення рідини з подальшою оцінкою необхідності введення десмопресину.
  - b. Ми рекомендуємо пацієнтам з гіпернатріємією щоб вид та об'єм заміщення рідини відображали стандартну добову потребу в рідині та електролітах разом із компонентом передбачуваного дефіциту рідини таким чином, щоб контролювалася корекція гіпернатріємії. Вміст натрію в звичайних інфузатах та швидкість введення впливатимуть на зміну вмісту натрію в сироватці крові (див. Додаток 2).

#### **Додаток 2. Вміст натрію в звичайних інфузатах**

- 5% водний розчин декстрази (D5 Вт): 0 ммоль/л
  - 0,2% розчин водний хлориду натрію у 5% декстразі (D5 2 NS): 34 ммоль/л
  - 0,45% водний розчин хлориду натрію (0,45 NS): 77 ммоль/л
  - Розчин лактату Рінгера: 130 ммоль/л
  - 0,9% водний розчин хлориду натрію (0,9 NS): 154 ммоль/л
- c. Ми рекомендуємо розглянути пероральний чи назогастральний прийом води, як тільки це стане клінічно безпечним, оскільки цей шлях може забезпечити захист від надшвидких змін рівня натрію в сироватці крові.
4. Введення десмопресину:
- a. Ми рекомендуємо лікування внутрішньовенним або внутрішньом'язовим розчином десмопресину у дозі 1–2 мкг у пацієнта з відомим НЦД та надмірним виділенням сечі, з ретельним спостереженням за клінічною та біохімічною реакціями.

- б. Для уникнення розвитку надшвидкої корекції гіпернатріємії за рахунок поєднання високих рідинних навантажень разом з облігатною антидіуретичною дією екзогенного десмопресину, ми пропонуємо розглядати введення подальших доз десмопресину при повторній наявності більших обсягів гіпотонічної (100 мосмоль/кг) сечі.
- 5. Уникнення надшвидкої надмірної корекції гіпернатріємії:
  - а. Ми рекомендуємо для пацієнтів з симптомами та гіпернатріємією, що розвинулася протягом 48 год (гостра гіпернатріємія) проводити корекцію натрію в сироватці крові зі швидкістю 5 ммоль/л протягом першої години (або до покращення симптомів) і обмежитись 10 ммоль/л за 24 год.
  - б. Ми рекомендуємо пацієнтам, які не мають симптомів або мають слабкі симптоми, корекцію гіпернатріємії зі швидкістю, що не перевищує 0,5 ммоль/л/год, і обмежується 10 ммоль/л/24 год.
- 6. Направлення до спеціаліста для подальшого лікування:
  - а. Ми рекомендуємо якнайшвидше обговорити забезпечення оптимальної стаціонарної допомоги та подальшого спостереження спеціалістів для госпіталізованих пацієнтів з НЦД.

**Коментар робочої групи:** Оцінку компенсації центрального НЦД рекомендується проводити не рідше одного разу на рік у пацієнтів зі стабільним перебігом захворювання. Вона повинна включати: кількість і тривалість періодів спраги протягом доби; діурез; частоту сечовипускань вночі; загальний аналіз сечі (відсутність ознак сечової інфекції, глюкозурії); визначення в сироватці крові рівнів натрію, калію, глюкози, креатиніну. При декомпенсованому НЦД, додатково рекомендується проводити: аналіз сечі за Зимницьким / ведення щоденника часу і обсягу сечовипускань протягом 24-48 год; ведення щоденника обсягів випитої і виділеної рідини.

При ідіопатичній формі центрального НЦД рекомендується проведення МРТ-дослідження головного мозку в динаміці, кожні 6, 12 міс і далі щорічно протягом 5-7 років після початку захворювання. Рекомендується носіння інформаційних браслетів/візиток про наявність захворювання і дій в екстреній ситуації у пацієнтів з НЦД, що особливо важливо для пацієнтів, які мають додаткові порушення відчуття спраги – адипсію і гіпердипсію. Рекомендовані дії в екстреній ситуації: моніторинг рівня натрію і калію крові; моніторинг водного балансу; продовження терапії десмопресином із зазначенням препарату і дози; корекція доз десмопресину, за необхідності масивної інфузійної терапії, неможливості відновлення втрат рідини з сечею або при розвитку диснатріємії.

В усіх пацієнтів після перенесеного нейрохірургічного втручання на гіпоталамо-гіпофізарній ділянці і черепно-мозкових травм рекомендується контроль водного балансу і електролітних показників крові (натрій, калій, глюкоза). У пацієнтів з діурезом понад 3000 мл за відсутності гіпонатріємії, гіпокаліємії і гіперглікемії понад 10 ммоль/л рекомендується призначення препаратів десмопресину в режимі «за потреби». Для виявлення пацієнтів з можливим

розвитком післяопераційного НЦД може бути використаний показник темпу діурезу – понад 200 мл на годину протягом 3-6 послідовних годин без застосування інфузійної терапії. При виписці зі стаціонару пацієнтів з післяопераційним/посттравматичним центральним НЦД рекомендується навчання з поясненням: ймовірності транзиторного характеру центрального НЦД і, таким чином, зникнення подальшої потреби в десмопресині; симптоматичної мети терапії десмопресином; необхідності щотижневої оцінки збереження симптомів НЦД і потреби в подальшому прийомі десмопресину; режиму прийому рідини; необхідності контролю натрію крові при погіршенні самопочуття у вигляді появи загальної слабкості, нудоти, головного болю, стійкого підвищення артеріального тиску, болю в м'язах.

Після нейрохірургічних втручань до 75% випадків захворювання має транзиторний, а у 3-5% - трифазний перебіг: I фаза (5-7 днів) - центральний НЦД; II фаза (7-10 днів) – синдром неадекватної секреції AVP; III фаза – постійний центральний НЦД. Після операції на головному мозку або черепно-мозковій травмі лікування десмопресином призначається за наявності симптомів НЦД (полідипсія, поліурія, гіпернатріємія, гіперосмоляльність крові) в дозі 0,1 мг або 60 мкг 2-3 рази на добу. Кожні 1-3 дні оцінюється необхідність прийому препарату: пропускається чергова доза, контролюється відновлення симптомів НЦД. Через 3-4 тижні призначається постійна терапія в підібраній дозі. Такий підхід дозволяє уникнути можливих ускладнень лікування, пов'язаних з транзиторним або трифазним перебігом центрального НЦД, що виявляються водною інтоксикацією (гіпонатріємія, підвищення артеріального тиску, набряки, слабкість, порушення свідомості аж до коми). З огляду на високу ймовірність ремісії післяопераційного центрального НЦД, яка зазвичай припадає на 3-6-й місяці після операції, при виписці пацієнта зі стаціонару доцільно інформувати стосовно симптомів водної інтоксикації та заходів щодо її запобігання та лікування (зменшення дози / відміна десмопресину, у тяжких випадках – застосування фуросеміду).

## Літературні джерела

1. NHS England Patient Safety Alert. Risk of severe harm or death when desmopressin is omitted or delayed in patients with cranial diabetes insipidus. Alert reference number: NHS/PSA/W/2016/001. Redditch, UK: NHS England, 2016. (available at: <https://www.england.nhs.uk/2016/02/psa-desmopressin/>)
2. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 **101** 3888–3921. (<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>)
3. Arlt W & The Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance. Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocrine Connections* 2016 **5** G1–G3. (<https://doi.org/10.1530/EC-16-0054>)
4. Ball S, Barth J, Levy M & Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance. Emergency management of severe symptomatic hyponatremia in adult patients. *Endocrine Connections* 2016 **5** G4–G6. (<https://doi.org/10.1530/EC-16-0058>)
5. Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY, Przhiyalkovskaya EG, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):56-71. doi: 10.14341/OMET9670