

Российская ассоциация эндокринологов

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Подготовлены:

ведущим научным сотрудником

Института детской эндокринологии

ФГБУ Эндокринологического научного центра

к.м.н. Н.А.Стребковой

Сентябрь 2013 г.

Список сокращений

МРТ – магнитно-резонансная томография

НД - несахарный диабет

ННД – нефрогенный несахарный диабет

ПП – первичная полидипсия

ЦНД – центральный несахарный диабет

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1: Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью

	причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 2: Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	<p>По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов,</p> <p>Или группа доказательств, включающие результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов</p>
В	<p>Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+</p>
С	<p>Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++</p>
D	<p>Доказательства уровня 3 или 4.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+</p>

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка:

Настоящие рекомендации будут представлены к обсуждению на экспертном совете детских эндокринологов в рамках VII Научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» (12-13 декабря 2013г., Москва). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A-D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение

Несахарный диабет (НД) является гетерогенным клиническим синдромом, возникающим вследствие нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ) [центральный несахарный диабет (ЦНД)], резистентности почек к действию АДГ [нефрогенный несахарный диабет (ННД)] или избыточного потребления жидкости [первичная полидипсия ПП]. Несахарный диабет проявляется выделением большого количества мочи (полиурия) с низкой осмоляльностью (осмоляльность менее 300 мосм/кг), полидипсией (объем потребляемой жидкости превышает > 2 л/м²/сутки) и плохой прибавкой в весе. Полиурией считается выделение мочи в объеме, превышающем 2л/м²/сутки, или приблизительно 150 мл/кг/сутки для новорожденных, 100-110 мл/кг/сутки для детей до 2 лет, и 40-50 мл/кг/сутки для детей более старшего возраста и взрослых (*D*).

Классификация несахарного диабета

1. Центральные

- Семейный
 - аутосомно-доминантный (мутации гена препро-аргинин вазопрессина [prepro-AVP2])
 - аутосомно-рецессивный (синдром Вольфрама [несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота])
 - анатомические дефекты среднего мозга (септооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия)
- Приобретенный
 - травматического характера (травма головы, нейрохирургические вмешательства)
 - опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома, метастазы различных опухолей)
 - гранулематозное поражение ЦНС (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфоцитарный гипофизит)
 - инфекции (энцефалит, менингит, абсцесс ЦНС)
 - сосудистое поражение (кровоизлияние, гипоксия, серповидно-клеточная анемия)

2. Нефрогенные

- Семейный
 - рецессивный X-сцепленный (ген V2рецептора аргинин вазопрессина)
 - аутосомно-рецессивный (ген аквапорина-2[AQP2])

- Приобретенный
 - метаболический (гипокалиемия, гиперкальциемия)
 - хроническая почечная недостаточность
 - осмотический (сахарный диабет)
 - нефрокальциноз
 - обструкция мочевыводящих путей
 - поликистоз почек

3. Первичная полидипсия

- психогенная – компульсивное потребление жидкости
- дипсогенная – понижение порога осморцепторов для жажды

Диагностика центрального несахарного диабета

На первом этапе диагностики проводится анализ жалоб, клинических симптомов, данных анамнеза.

Клинические проявления и симптомы

Основными симптомами развития НД являются постоянные полиурия и полидипсия (критерии полиурии см. выше). Имеет место ночная полиурия (что иногда расценивают, как проявления энуреза), при недостаточном восполнении потерь жидкости отмечаются сухость кожных покровов и слизистых оболочек.

У маленьких детей может развиваться выраженная дегидратация, наблюдается рвота при приеме пищи, запоры, повышение температуры тела, нарушения сна, раздражительность, плохая прибавка в росте и весе.

Если развитие НД обусловлено внутримозговой опухолью (герминома, краниофарингиома, глиома и др.), у пациентов часто наблюдаются неврологические нарушения (головные боли, птоз, косоглазие, нарушение походки и др.), зрительные нарушения (снижение остроты и/или выпадение полей зрения, диплопия), симптомы, связанные с выпадением или гиперсекрецией тех или иных гормонов аденогипофиза.

Данные анамнеза

Возраст начала развития полидипсии и полиурии, а также характер потребления жидкости имеют большое значение для дальнейшего диагностического поиска.

При семейном ЦНД заболевание манифестирует обычно в возрасте от 1 до 6 лет. Как правило, симптомы усиливаются в течение первых нескольких лет существования заболевания (*D*).

При синдроме Вольфрама несахарный диабет в подавляющем большинстве случаев манифестирует после 10 лет, его появлению предшествуют развитие сахарного диабета и атрофии зрительных нервов (*D*).

Характер приема жидкости. При несахарном диабете пациенты предпочитают пить холодную негазированную воду; для пациентов с несахарным диабетом невозможны длительные перерывы в приеме воды (ребенку требуется жидкость каждые 15-30 мин), независимо от степени занятости или увлеченности чем-либо (игра, занятия в школе, просмотр телевизора и т.д.).

При наличии соответствующих жалоб и клинических проявлений проводится следующий этап диагностики несахарного диабета.

1. Необходимо подтвердить наличие полиурии; для этого проводится сбор суточной мочи и/или анализ мочи по Зимницкому с определением ее общего количества и осмоляльности/относительной плотности по порциям; одновременно с этим подсчитывают количество выпитой за сутки жидкости (для оценки адекватности водного баланса)
2. Определяют осмоляльность плазмы крови
3. В биохимическом анализе крови определяют
 - i. Натрий (в т.ч. для выявления противопоказаний к проведению пробы с сухоедением или при невозможности определить осмоляльность плазмы крови), глюкозу, хлор, мочевины, креатинин – для исключения осмотического диуреза
 - ii. Кальций общий и ионизированный, калий, белок – для исключения наиболее частых причин нефрогенного несахарного диабета (гиперкальциемия, гипокалиемия, обструктивная уропатия)

Далее для дифференциальной диагностики между несахарным диабетом и первичной полидипсией проводится проба с сухоедением. Она показана, если:

- существует подтвержденная гипоосмотическая полиурия (осмоляльность мочи менее <295 мОсм/кг H_2O и/или относительная плотность мочи менее 1005 во всех порциях анализа по Зимницкому);
- уровень натрия в плазме крови не более 143 ммоль/л;

- если осмоляльность крови выше осмоляльности мочи.

Важно!

Если уровень натрия превышает 143 ммоль/л, а также при наличии у пациента опухоли хиазмально-селлярной области или гистиоцитоза из клеток Лангерганса проба с сухоедением не проводится. Это может привести к развитию жизнеугрожающего состояния вследствие быстрого развития обезвоживания и гипернатриемии (D) .

Алгоритм проведения пробы с сухоедением:

- в течение ночи ребенок может потреблять необходимое ему количество жидкости;
- в 8.00 утра пациента взвешивают, измеряют осмоляльность и уровень натрия в плазме крови, а также осмоляльность (или удельный вес) и объем мочи, после чего ребенок прекращает прием жидкостей; пища, которую ребенок принимает во время пробы, не должна содержать много воды и легко усвояемых углеводов (целесообразно употреблять вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы, отжатый творог);
- измерение массы тела, определение уровня натрия и осмоляльности плазмы, осмоляльности или относительной плотности мочи, температуры тела, состояния слизистых оболочек, общего самочувствия ребенка необходимо проводить каждые 2 часа или чаще, в зависимости от состояния пациента;
- важно тщательно следить за тем, чтобы ребенок не употреблял жидкость в ходе проведения теста. Для большинства пациентов достаточно ограничение приема жидкости в течение 7-8 часов (или меньше); в случае первичной полидипсии тест может продолжаться до 12 часов (C).

Тест прекращается, если:

- вес пациента снижается на 3-5% от исходного;
- повышается температура тела;
- наблюдается ухудшение общего состояния пациента;
- пациент больше не может переносить жажду;
- и/или уровень натрия плазмы крови превышает 143 ммоль/л;
- осмоляльность плазмы превышает 295 мОсм/кг H₂O;
- и/или осмоляльность мочи возрастает до нормальных значений;

- и/или разница осмоляльности мочи в двух последовательных пробах составляет менее 30 мОсм/кг (или при повышении уровня натрия на 3 ммоль/л).

При наличии у ребенка несахарного диабета, несмотря на повышение осмоляльности и /или уровня натрия в плазме крови (как результата обезвоживания), осмоляльность мочи не превышает осмоляльности плазмы, т. е. 300 мОсм/кг Н₂О. При этом к концу пробы могут наблюдаться сухость кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, повышенная раздражительность. Если осмоляльность крови к концу пробы практически не изменяется, а осмоляльность мочи при этом увеличивается до 600-700 мОсм/ кг и более, несахарный диабет любого генеза может быть исключен.

Для дифференциальной диагностики между нефрогенным и центральным несахарным диабетом в конце пробы пациенту вводят десмопрессин 10 мкг интраназально, или 0,1 мг перорально, или 60 мкг сублингвально. Перед приемом десмопрессина пациента просят полностью опорожнить мочевой пузырь. Через 2 и 4 ч необходимо собрать мочу для определения объема и осмоляльности (или относительной плотности). Пациенту разрешается есть и пить, при этом объем выпиваемой жидкости не должен превышать объема мочи, выделенной за время проведения пробы с сухоедением. Повышение концентрации мочи более чем на 50% говорит о центральном характере НД, а менее чем на 50% - о нефрогенном НД (Табл.1). При выявлении у ребенка нефрогенного НД дальнейшее обследование и лечение проводится у специалистов-нефрологов.

Табл. 1 Показатели при проведении пробы с сухоедением и с последующим введением десмопрессина

Осмоляльность мочи, мОсм/кг		Диагноз
После пробы с сухоедением	После применения десмопрессина	
<300	>750	ЦНД
<300	<300	ННД
>750	-	ПП*
300–750	<750	? парциальный ЦНД
		? парциальный ННД
		? парциальная ПП
*ПП – первичная полидипсия		

Появление полиурии и жажды сразу после или через короткое время после нейрохирургического вмешательства (краниофарингиома, глиома, герминома и др.) указывает на развитие центрального несахарного диабета и не требует проведения вышеуказанных диагностических процедур.

Если диагностирован центральный НД, необходимо проведение дальнейших исследований для определения этиологии заболевания.

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, в первую очередь хиазмально-селлярной области, позволяет определить наличие опухолевого образования, аномалий стебля/воронки гипофиза, анатомические дефекты среднего мозга. В норме на саггитальных T1-взвешенных изображениях нейрогипофиз визуализируется в виде гиперинтенсивного сигнала. Отсутствие сигнала от нейрогипофиза является отличительным признаком гипоталамо-нейрогипофизарных нарушений, и может указывать на наличие ранней стадии опухолевого процесса.

При наличии утолщения стебля гипофиза или воронки более 6 мм показано определение опухолевых маркеров (β -ХГЧ, α -фетопротеин) для исключения герминативно-клеточной опухоли. При отсутствии повышения онкомаркеров повторную МРТ (и повторное определение онкомаркеров) необходимо проводить с интервалом 1 раз в 6 мес (или при появлении каких-либо новых симптомов) на протяжении 3 лет, затем 1 раз в 12 мес на протяжении 3-4 лет. Наличие на МРТ признаков утолщения стебля гипофиза или воронки может быть признаком развития инфильтративных заболеваний (в первую очередь, гистиоцитоза из клеток Лангерганса) или герминомы; также не исключено наличие гипофизита/инфундибулита. В таких случаях также целесообразно проводить периодическое гормональное обследование для оценки тропных функций аденогипофиза. Нередко симптомы ЦНД появляются за несколько лет до неврологических и других проявлений герминомы или гистиоцитоза (D).

Терапия центрального несахарного диабета

Основная задача терапии несахарного диабета у детей – это снижение объема выделяемой мочи и (в большинстве случаев) уменьшение жажды, что, в свою очередь, позволит ребенку поддерживать нормальный образ жизни. Специфическая терапия несахарного диабета зависит от этиологии заболевания.

Для решения этих задач необходимы:

- обеспечение свободного доступа ребенка к воде
- оптимизация пищевого рациона с целью уменьшения объема выделяемой жидкости (преимущественно у детей с ННД)
- для терапии ЦНД – применение аналога вазопрессина – десмопрессина
- для терапии ННД – использование препаратов, усиливающих реабсорбцию воды в почках
- терапия основного заболевания.

У детей с НД должен постоянно быть свободный доступ к воде. При этом длительный прием большого количества жидкости может привести к дискинезии желчевыводящих путей, опущению желудка, развитию синдрома раздражённого кишечника, а также к развитию гидронефроза.

В настоящее время при лечении ЦНД препаратом выбора является десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргининвазопрессина [ДДАВП]) (С). Десмопрессин является синтетическим аналогом антидиуретического гормона, в котором дезаминирован 1-цистеин и в 8 позиции L-изомер аргинина замещен на D-изомер. За счет этого десмопрессин оказывает более выраженный антидиуретический эффект, обладает большей продолжительностью действия по сравнению с АДГ. Одновременно с этим вазопрессорный эффект десмопрессина в 2000-3000 раз меньше такового у вазопрессина.

Десмопрессин применяют в форме интраназальных спрея или капель, пероральных таблеток и таблеток с лиофилизированной (мелт) субстанцией для сублингвального применения. Интраназальная форма препарата наиболее часто применяется во время операций, в послеоперационном периоде, при наличии у ребенка тошноты и/или рвоты, при резко выраженном негативизме по отношению к таблетированным препаратам. Преимуществами таблетированных форм препарата являются хорошая всасываемость, более широкие возможности изменения и подбора оптимальных доз препарата, в большинстве случаев – хорошая комплаентность пациентов. Кроме того, возможность давать десмопрессин в таблетках в очень маленьких дозах (до 0,025 мг/прием) сводит к минимуму риск передозировки препарата у детей 3-5 лет и у пациентов с низкой потребностью в заместительной терапии. В табл.2 представлены формы выпуска десмопрессина, указаны средние применяемые дозы препаратов и кратность их приема.

Табл. 2 Формы выпуска десмопрессина, средние применяемые дозы препаратов и кратность их приема

Форма выпуска	Дозировка	Кратность приема (в среднем)	Средняя суточная доза
Таблетки для приема внутрь	100 мкг (0,1 мг) 200 мкг (0,2 мг)	2-3 раза/сутки	100-300 мкг (0,1-0,3 мг)
Таблетки для подъязычного применения (лиофилизированная форма)	60 мкг 120 мкг 240 мкг	2-3 раза/сутки	60-180 мкг
Капли в нос	100 мкг/1 доза	1-2 раза/сутки	100-200 мкг
Назальный спрей	10 мкг/1 доза	1-2 раза/сутки	10-20 мкг

Следует помнить, что длительность и сила действия препарата могут сильно варьировать, поэтому частота его приема и доза подбираются индивидуально. У детей до 3 лет лекарственная терапия центрального НД в большинстве случаев не применяется из-за опасности передозировки десмопрессина с развитием гипонатриемии. Гипонатриемия приводит к гипоосмоляльности внеклеточной жидкости и переходу воды в клетки, в том числе в клетки мозга. Как следствие, возможно развитие грозного осложнения - отека мозга (D).

У маленьких детей достаточно сложно контролировать количество выделяемой мочи, поэтому целесообразно ориентироваться на объем потребляемой жидкости и/или уровень натрия в сыворотке крови. Если симптомы несахарного диабета выражены значительно, повышенная жажда и частое мочеиспускание негативно влияют на развитие и состояние маленького ребенка, возможно очень аккуратное применение препаратов десмопрессина под строгим контролем уровня натрия и/или осмоляльности сыворотки крови. Целесообразно использовать десмопрессин в виде назального спрея, при этом препарат разводят физиологическим раствором в соотношении 1:10. Разведенный препарат дают через рот 1-2 раза в сутки.

У детей с ЦНД старше 3-х лет терапию препаратами десмопрессина начинают с небольших доз, постепенно увеличивая их по мере необходимости. Кроме того, при первоначальном подборе терапии каждую следующую

дозу препарата рекомендуется применять после 1-2 часов диуреза в объеме >4 мл/кг/час, т.е. после того, как в течение некоторого времени у пациента возникает обильное мочеиспускание, моча при этом становится светлой. Это способствует выведению осмотически свободной мочи и предотвращению развития гипонатриемии.

При назначении препаратов десмопрессина проводится тщательный ежедневный подсчет и запись количества выпитой и выделенной жидкости; ежедневное определение уровня электролитов (натрия, калия) в сыворотке крови, при повышенном/сниженном уровне натрия определения проводятся несколько раз в сутки (обычно 2-3 раза); пациента ежедневно взвешивают для контроля над балансом жидкости. Все эти мероприятия проводятся до стабилизации состояния. В последующем контрольные определения электролитов и баланса жидкости проводятся 1 раз в 3-6 месяцев. Важно объяснять пациентам и их родителям важность контроля над балансом жидкости. Для предотвращения возможной передозировки препарата дозу десмопрессина для длительной заместительной терапии следует подбирать таким образом, чтобы суточное количество выделенной жидкости несколько превышало нормальные значения суточного диуреза. (в норме количество выделяемой мочи составляет 15-30 мл/кг в сутки). В среднем суточный диурез у детей с ЦНД в возрасте до 4-5 лет не должен быть меньше 1000 мл, в возрасте до 10 лет – 1200-1500 мл, у детей более старшего возраста – 1800-2000 мл.

Особенно тщательный подход к назначению и подбору заместительной терапии препаратами десмопрессина требуется у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области или травматическое повреждение головного мозга. В этих случаях НД может иметь различные варианты развития.

Послеоперационный несахарный диабет может начинаться остро с полиурии, со спонтанным разрешением в течение нескольких дней. Выраженное интраоперационное повреждение или серьезная травма могут привести к развитию перманентного НД. Несахарный диабет может также иметь «трехфазное» течение: первая фаза полиурии, вызванная повреждением гипоталамо-гипофизарной области и снижением уровня секреции АДГ, длится от нескольких часов (12-36ч) до нескольких дней. Затем наступает вторая фаза, длящаяся от 2 до 14 дней, т.н. «антидиуретическая» фаза, сопровождается неконтролируемым выделением АДГ из поврежденных нейронов. Затем следует третья фаза – фаза полиурии. Во время второй фазы важно не вызвать у пациента гипергидратации, что на фоне неадекватной секреции АДГ приво-

дит к развитию гипонатриемии. У пациентов, перенесших нейрохирургическое вмешательство, независимо от характера течения ЦНД после операции (при условии проведения адекватной инфузионной терапии, введении препаратов десмопрессина), при уровне натрия в сыворотке ≤ 145 ммоль/л чаще всего наступает спонтанное исчезновение симптомов НД (как правило, через 3-6 мес после операции). Если у пациентов в послеоперационном периоде уровень натрия в сыворотке >145 ммоль/л, высока вероятность развития перманентного НД. Эти особенности течения ЦНД в послеоперационном периоде важно учитывать при подборе дозы десмопрессина. Важно предупредить пациентов и/или их родителей о необходимости контроля выпитой и выделенной жидкости, отмены препарата при появлении отеков и/или изменении баланса жидкости с последующей консультацией у лечащего эндокринолога (D).

В ряде случаев после объемного хирургического вмешательства по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области у пациентов наряду с полиурией, вызванной развитием ЦНД, наблюдается олиго- или адипсия. Сочетание полиурии с недостаточным поступлением жидкости в организм приводит к быстрому развитию гипернатриемии и гиперосмолярного состояния. Для предотвращения подобных осложнений проводится принудительное выпивание таких пациентов (часто, но небольшими [50-100 мл] объемами воды), параллельно проводится подбор дозы десмопрессина, при необходимости – соответствующая инфузионная терапия. Целью этих манипуляций является достижение эуволемического состояния и нормализация уровня натрия в плазме крови. У этой группы пациентов в течение первых 4-6 мес после операции необходимо проводить определение уровня натрия и/или осмоляльности крови 1 раз в 10-14 дней, с соответствующей коррекцией дозы десмопрессина.