

Клинические рекомендации

Несахарный диабет у детей и подростков

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E23.2 Несахарный диабет
N25.1 Нефрогенный несахарный диабет

Возрастная группа: Дети

Год утверждения: **201_**

Разработчик клинической рекомендации:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение	5
1.2 Этиология и патогенез.....	5
1.3 Эпидемиология	8
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	8
1.5 Классификация	8
1.6 Клиническая картина.....	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	10
2.1 Жалобы и анамнез	10
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3 Лабораторная диагностика	11
2.4 Инструментальная диагностика.....	14
2.5 Иная диагностика	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	15
3.1 Медикаментозное лечение	16
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	19
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	19
6. Организация медицинской помощи	19

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	21
Критерии оценки качества медицинской помощи	21
Список литературы	23
1. Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	26
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	28
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	30
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	Error! Bookmark not defined.

Список сокращений

АДГ — антидиуретический гормон

МРТ — магнитно-резонансная томография

НД — несахарный диабет

ННД — нефрогенный несахарный диабет

ПП — первичная полидипсия

РКИ — рандомизированные клинические исследования

ХГЧ — хорионический гонадотропин человека

АФП — альфа-фетопротеин

ЦНД — центральный несахарный диабет

ЦНС — центральная нервная система

Термины и определения

Несахарный диабет – группа заболеваний, характеризующееся нарушением обратной реабсорбции воды и, как следствие, снижением концентрации мочи в почках, клинически проявляющихся увеличением объема выделяемой мочи и выраженной жаждой.

Нейрогипофиз – задняя доля гипофиза, в которой депонируются и секретируются гормоны гипоталамуса – вазопрессин и окситоцин

Вазопрессин (антидиуретический гормон) – пептидный гормон паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, основная функция которого – регуляция водного гомеостаза

Полиурия - выделение мочи в объеме, превышающем 2 л/м²/сут, или приблизительно 150 мл/кг/сут для новорожденных, 100—110 мл/кг/сут для детей до 2 лет, 40—50 мл/кг/сут для детей более старшего возраста и взрослых.

Полидипсия – избыточное потребление жидкости (>2 л/м²/сут) вследствие сильной жажды.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение

Несахарный диабет (НД) является гетерогенным клиническим синдромом, в основе которого лежат нарушение секреции антидиуретического гормона (АДГ) (центральный несахарный диабет, ЦНД), резистентность почек к действию АДГ (нефрогенный несахарный диабет, ННД) или избыточное потребление жидкости (первичная полидипсия, ПП). Несахарный диабет проявляется выделением большого количества мочи (полиурией) с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг). Также обычно наблюдается выраженная жажда (полидипсия), при которой объем потребляемой жидкости превышает 2 л/м²/сут. Критерием полиурии является выделение мочи, объем которой превышает ~150 мл/кг/сутки для новорожденных, 100-120 мл/кг/сутки для детей до 2 лет, и 40-50 мл/кг/сутки (или 2л/м²/сутки) для детей старше двух лет и взрослых.

1.2 Этиология и патогенез

Выделяют центральную и нефрогенную формы несахарного диабета.

При центральной форме несахарного диабета гипотоническая полиурия развивается, когда повреждено более 80% нейронов, продуцирующих АДГ. Причинами подобных повреждений могут быть гистиоцитоз из клеток Лангерганса, герминативно-клеточные опухоли, сосудистые нарушения, аутоиммунные и воспалительные заболевания, травматическое повреждение хиазмально-селлярной области в результате нейрохирургического вмешательства или травмы, метастазирование, а также пороки развития средней линии черепа и головного мозга [25–31, 36–38]. Генетические дефекты синтеза АДГ встречаются редко и могут быть аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и X-сцепленными [33].

Мутации гена рецептора АДГ 2-го типа (AVPR2) в случае X-сцепленного нефрогенного несахарного диабета (Xq28) приводят к утрате функции или дисрегуляции почечных V2-рецепторов АДГ [32]. В случае мутаций гена водного канала (аквапорина 2, AQP2) возникают семейные аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы ННД (12q13).

- **Семейный центральный несахарный диабет** – редкое аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся выраженной полиурией и полидипсией. Механизмом развития данного заболевания служит мутация в гене АДГ (AVP). В норме ген AVP кодирует синтез прогормона в

супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Прогормон состоит из вазопрессина и нейрофизина-II. В процессе транспорта в нейрогипофиз происходит отщепление нейрофизина-II и освобождение активной формы вазопрессина. При наличии в гене *AVP* аутосомно-доминантных мутаций синтезируется измененный прогормон, структура которого нарушает его внутриклеточный транспорт. Вследствие этого происходит его накопление в эндоплазматическом ретикулуме секретирующих нейронов. Данный процесс приводит к активации аутофагии, и, как следствие, гибели нейронов. Процесс накопления и поражения нейронов может протекать в течение длительного времени, что обуславливает отсроченную манифестацию клинических симптомов (после первого года жизни).

При аутосомно-рецессивных мутациях дефект прогормона приводит не к нарушению внутриклеточного транспорта, а к отсутствию разрыва связи вазопрессина с нейрофизин-ом-II, вследствие чего отсутствует накопление прогормона в секретирующем аппарате и не происходит его разрушение. Невозможность освобождения активной формы АДГ вызывает клиническую картину очень раннего (неонатального) развития несахарного диабета [1, 2].

- Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness) - это тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогрессирующим течением, которое включает в себя четыре основных составляющих: несахарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную тугоухость. В основе заболевания лежит мутация гена *WFS1*, кодирующего белок вольфрамин, который участвует в работе эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Экспрессия данного гена была выявлена в супраоптических ядрах гипоталамуса. Нарушения функции эндоплазматического ретикулума может быть причиной нарушения синтеза АДГ [3, 4].
- Мутации в гене *PCSK1* – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефицитом пропротеин-конвертазы-1 (прогормон конвертаза-1), которая является кальций-зависимой эндопротеазой и участвует в переводе многих прогормонов в их активную форму. Характерной клинической картиной данного заболевания является

врожденная диарея (вследствие мальабсорбции) и полиэндокринная недостаточность (в том числе несахарный диабет) [5, 6].

- Септооптическая дисплазия (синдром Де Морсье) – клинический синдром, характеризующийся сочетанием триады признаков – гипоплазия зрительных нервов, аномалии развития срединных структур головного мозга (отсутствие/гипоплазия мозолистого тела и/или прозрачной перегородки) и дефицитом гормонов передней и/или задней доли гипофиза [7, 8].
- Травмы - вследствие тяжелых черепно-мозговых травм, как за счет повреждения диэнцефальных структур в процессе травмы, так и в результате воздействия вторичных факторов (таких как отек, кровоизлияние, внутричерепная гипертензия и др.) может развиваться центральный несахарный диабет [9–11].
- Опухоли центральной нервной системы, которые затрагивают гипоталамо-гипофизарные структуры, также могут приводить к развитию ЦНД за счет сдавления данных структур самой опухолью либо вследствие оперативного лечения объемных образований. Послеоперационный несахарный диабет может иметь «трехфазовое течение». Механизм его развития следующий: после хирургического удаления опухоли вследствие повреждения нейрогипофиза и развития отека резко снижается уровень антидиуретического гормона, что проявляется выраженной полиурией и полидипсией. Данная фаза обычно длится от 3 до 7 дней. Вторая фаза характеризуется снижением количества выделяемой мочи вследствие гибели клеток нейрогипофиза и резкого повышения уровня АДГ, высвобождаемого из разрушенных клеток. Данная фаза длится от 2 до 14 дней. В третью фазу наблюдается клиническая картина классического ЦНД в связи с отсутствием АДГ [10, 12–15].

Нефрогенный несахарный диабет

- Почти 90% случаев семейных форм нефрогенного несахарного диабета связаны с мутацией гена *AVPR2*, располагающегося на X хромосоме и кодирующего V2 рецептор. В норме активация V2 рецептора вазопрессином приводит к каскаду внутриклеточных реакций, эффектом которых является открытие аквапориновых каналов и усиление реабсорбции жидкости в

почках. Мутация в гене *AVPR2* приводит к нечувствительности V2 рецепторов к АДГ [16, 17].

- Мутации в гене *AQP2* приводят к нарушению функции аквапориновых каналов. В норме они хранятся в цитозолях и при активации V2 рецепторов посредством АДГ – происходит их фосфорилирование и встраивание в апикальную мембрану, давая возможность реабсорбировать жидкость из просвета собирательных трубочек [18–20].
- Передозировка препаратов лития приводит к нарушению внутриклеточного каскада реакций, приводя к дисфункции аквапориновых каналов.
- Гиперкальциемия в концентрации более 2,75 ммоль/л может приводить к снижению концентрационной функции почек.

1.3 Эпидемиология

ЦНД является редким заболеванием, распространенность которого составляет около 1 : 25 000 [20], на долю врожденных случаев приходится менее 10% [32].

1.4 Кодирование по МКБ 10

E23.2 Несахарный диабет

N25.1 – Нефрогенный несахарный диабет

1.5 Классификация

В зависимости от уровня поражения несахарный диабет делится на центральный и нефрогенный.

1. Центральный несахарный диабет

- врожденный
 - аутосомно-доминантный (семейный ЦНД - мутации гена препро-аргинин-вазопрессина [*prgprg-AVP2*]);
 - аутосомно-рецессивный (синдром Вольфрама, аутосомно-рецессивные формы семейного ЦНД, мутации в гене *PCSK1* (дефицит пропротеин-конвертазы 1);
 - анатомические дефекты среднего мозга (септооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия).

- врожденный гипопитуитаризм
- Приобретенный:
 - травмы (травма головы, нейрохирургические вмешательства);
 - опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома, метастазы различных опухолей);
 - гранулематозное поражение ЦНС (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфоцитарный гипофизит);
 - инфекции (энцефалит, менингит, абсцесс ЦНС);
 - сосудистые патологии (кровоизлияние, гипоксия, серповидно-клеточная анемия).

2. Нефрогенный несахарный диабет.

- Семейный:
 - рецессивный Х-сцепленный (мутации гена V2-рецептора вазопрессина);
 - аутомно-рецессивный (мутации гена AQP2 [аквапорин-2]).
- Приобретенный:
 - метаболический (гипокалиемия, гиперкальциемия);
 - отравление препаратами лития;
 - 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.

1.6 Клиническая картина

Основными симптомами НД являются постоянные полиурия и (как правило) полидипсия (выделение гипотоничной мочи в объеме, превышающем 2 л/м²/сут, или приблизительно 150 мл/кг/сут для новорожденных, 100—110 мл/кг/сут для детей до 2 лет, 40—50 мл/кг/сут для детей более старшего возраста и взрослых.). 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, наблюдаются 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.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика несахарного диабета происходит поэтапно. **На первом этапе** необходимо констатировать наличие несахарного диабета.

На втором этапе у пациентов с подтвержденным несахарным диабетом необходимо установить нозологический вариант с целью определения тактики лечения.

2.1 Жалобы и анамнез

Возраст, в котором появились полидипсия и полиурия, 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, в течение нескольких первых лет заболевания симптомы усиливаются.

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

В исходе хирургического удаления опухолей хиазмально-селлярной области центральный несахарный диабет, как правило, манифестирует в первые сутки после оперативного лечения.

При несахарном диабете пациенты предпочитают пить холодную негазированную воду; для пациентов с несахарным диабетом невозможно долго обходиться без 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.).

Встречаются случаи полидипсии и полиурии у детей без наличия центрального несахарного диабета вследствие привычки пить воду/сладкие напитки (сок) через бутылочку. В данном случае стоит заменить всю потребляемую жидкость обычной питьевой водой, и выпаивать ребенка исключительно из стакана, т.к. это позволяет значимо снизить суточный объем выпиваемой жидкости.

- **Рекомендуется** уточнять общий объем выпиваемой и выделяемой жидкости за сутки УДД 3, УУР С.
- **Рекомендуется** уточнять наличие/отсутствие полиурии/полидипсии в ночные часы УДД 3, УУР С.
- **Рекомендуется** уточнять вид и способ потребления жидкости у маленьких детей (пьет из бутылочки или стакана, пьет воду или сок и т.д) УДД 3, УУР С.
- **Рекомендуется** уточнять наличие клинических симптомов несахарного диабета у родственников УДД 3, УУР С.
- **Не рекомендуется** ограничивать ребенка в питьевой воде УДД 5, УУР С.

2.2 Физикальное обследование

При физикальном осмотре, у пациента может отмечаться сухость кожных покровов и/или слизистых оболочек, снижение веса.

2.3 Лабораторная диагностика

- **Рекомендуется** сбор суточной мочи и/или анализ мочи по Зимницкому с определением ее общего количества, осмоляльности и/или относительной плотности по порциям;

Комментарии: одновременно с этим подсчитывают количество выпитой за сутки жидкости (для оценки адекватности водного баланса). При осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг или удельной плотности более наличие НД маловероятно УДД 5, УУР С

- **Рекомендуется** определять осмоляльность плазмы

Комментарии: высокая осмоляльность плазмы (более 300 мОсм/кг) при одновременном снижении осмоляльности мочи <300 мОсм/кг будет свидетельствовать в пользу ЦНД УДД 5, УУР С

- **Рекомендуется** определять уровень натрия/калия/хлоридов в сыворотки крови

Комментарии: уровень натрия выше 145 ммоль/л будет свидетельствовать в пользу ЦНД, при показателях натрия выше 143 ммоль/л проведение пробы с сухоядением противопоказано УДД 4, УУР В.

- **Рекомендуется** определять уровень глюкозы, креатинина, мочевины, общего и свободного кальция, белка в сыворотки крови

Комментарии: для исключения осмотического диуреза и наиболее частых причин нефрогенного несахарного диабета УДД 4, УУР В.

Гиперосмоляльность крови (более 300 мОсм/кг) и/или гипернатриемия (более 145 ммоль/л) в сочетании с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг) соответствует диагнозу несахарного диабета

Для дифференциальной диагностики между несахарным диабетом и первичной полидипсией проводится проба с сухоядением. Она показана, если:

имеется подтвержденная гипоосмотическая полиурия (осмоляльность мочи < 295 мОсм/кг и/или относительная плотность мочи менее 1005 во всех порциях анализа по Зимницкому);

уровень натрия в плазме менее 143 ммоль/л;

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 сухоядением не проводится, поскольку она может привести к опасному для жизни состоянию вследствие быстрого развития обезвоживания и гипернатриемии

Алгоритм проведения пробы с сухоядением:

в течение ночи ребенок может потреблять столько жидкости, сколько ему нужно;

в 8.00 утра пациента взвешивают, измеряют осмоляльность плазмы и уровень натрия в плазме, а также осмоляльность (или удельный вес) и объем мочи, после чего ребенок прекращает прием жидкостей; все, что ребенок ест во время пробы, не должно содержать

много воды и легкоусвояемых углеводов (целесообразно употреблять вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы, отжатый творог);

взвешивание ребенка, определение уровня натрия в плазме и ее осмоляльности, осмоляльности или относительной плотности мочи, температуры тела, оценку состояния слизистых оболочек, общего самочувствия ребенка необходимо проводить каждые 2 ч или чаще, в зависимости от состояния пациента;

важно тщательно следить за тем, чтобы ребенок не пил в ходе проведения теста. Для большинства пациентов достаточно ограничить прием жидкости на 7—8 ч (или меньше); в случае первичной полидипсии тест может продолжаться до 12 ч.

Тест прекращается, если:

вес пациента снижается на 3—5% от исходного;

повышается температура тела;

ухудшается общее состояние пациента;

пациент больше не может переносить жажду;

и/или уровень натрия плазмы превышает 143 ммоль/л;

осмоляльность плазмы превышает 295 мОсм/кг;

и/или осмоляльность мочи возрастает до нормальных значений;

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

При наличии у ребенка несахарного диабета осмоляльность мочи, несмотря на повышение осмоляльности плазмы и/или уровня натрия в плазме в результате обезвоживания, не превышает осмоляльности плазмы, т. е. 300 мОсм/кг. При этом к концу пробы могут наблюдаться сухость кожных покровов и слизистых, тахикардия, повышенная раздражительность. Если осмоляльность плазмы к концу пробы практически не изменяется, а осмоляльность мочи увеличивается до 600—700 мОсм/кг и более, несахарный диабет любого генеза можно исключить.

Для дифференциальной диагностики между нефрогенным и центральным несахарным диабетом в конце пробы пациент принимает 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 ее объема и осмоляльности (или относительной плотности).

Пациенту разрешается есть и пить, при этом объем выпиваемой жидкости в течение двух последующих после окончания пробы часов, не должен превышать объема мочи,

выделенной за время проведения пробы с сухоядением. Повышение концентрации мочи более чем на 50% говорит о центральном характере НД, а менее чем на 50% — о нефрогенном НД (табл. 3). При выявлении у ребенка нефрогенного НД дальнейшее обследование и лечение проводится специалистами-нефрологами.

Появление полиурии и жажды сразу же или через короткое время после нейрохирургического вмешательства (по поводу краниофарингиомы, глиомы, герминомы и др.) указывает на развитие центрального несахарного диабета и не требует проведения вышеуказанных диагностических процедур.

Если диагностирован центральный НД, необходимы дальнейшие исследования для определения этиологии заболевания.

Таблица 1. Показатели при проведении пробы с сухоядением и последующим введением десмопрессина

Осмоляльность мочи, мОсм/кг		Диагноз
После пробы с сухоядением	После применения десмопрессина	
< 300	> 750	ЦНД
< 300	< 300	ННД
> 750	-	ПП
300—750	< 750	? парциальный ЦНД
		? парциальный ННД
		? парциальная ПП

ННД — нефрогенный несахарный диабет; ПП — первичная полидипсия; ЦНД — центральный несахарный диабет.

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** МРТ головного мозга, в первую очередь хиазмально-селлярной области.

Комментарии: проведение МРТ позволяет выявить наличие объемного образования, аномалий стебля/воронки гипофиза, анатомические дефекты среднего мозга. В норме на сагиттальных T1-взвешенных изображениях нейрогипофиз визуализируется в виде гиперинтенсивного сигнала. При выявлении утолщения стебля гипофиза или воронки показано определение уровня опухолевых маркеров (β -ХГЧ, α -фетопротеин) для исключения герминативно-клеточной опухоли. Если уровни онкомаркеров не повышены, необходимо 1 раз в 3-6 мес (или при появлении новых симптомов) проводить повторную МРТ на протяжении 3 лет, а затем 1 раз в 12 мес на протяжении 5—10 лет УДД 3, УУР В.

Наличие на МРТ признаков утолщения стебля гипофиза или воронки может быть признаком инфильтративных заболеваний (в первую очередь, гистиоцитоза из клеток Лангерганса). В таких случаях 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

2.5 Иная диагностика

- **Рекомендуется** при первичной полидипсии - консультация врача психиатра

Комментарии: Наличие первичной полидипсии может являться одним из симптомов психиатрических заболеваний и неврозов. Так, она встречается с частотой до 40% в дебюте шизофрении, и может представлять опасность для пациентов [21] УДД 3, УУР В

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

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

Для достижения этих целей необходимы:

- обеспечение свободного доступа ребенка к воде;
- оптимизация рациона с целью уменьшения объема выделяемой жидкости (преимущественно у детей с ННД);
- при ЦНД — назначение синтетического аналога АДГ десмопрессина;
- при ННД — назначение препаратов, усиливающих реабсорбцию воды в почках;
- терапия основного заболевания.

3.1 Медикаментозное лечение

- **Рекомендуется** проводить терапию центрального несахарного диабета препаратами десмопрессина (DDAVP, 1-дезамино-8-Д-аргинин-вазопрессин) — синтетический аналог аргинин-вазопрессина [22–24] УДД 3, УУР В

Комментарии: Десмопрессин - оказывает более выраженный антидиуретический эффект и обладает большей продолжительностью действия по сравнению с АДГ. Одновременно с этим вазопрессорный эффект десмопрессина в 2000—3000 раз меньше, чем у АДГ [25].

У детей старшего возраста применяются интраназальная, пероральная и сублингвальная формы препарата. Обычно таблетированные формы препарата принимаются 2–3 раза в сутки. Интраназальная форма применяется 1-2 раза в сутки.

- **Рекомендуется** начинать подбор заместительной терапии с минимальных доз препарата с целью снижения риска выраженной гипонатриемии УДД 3, УУР В.

Комментарии: Следует помнить, что длительность и сила действия препарата могут в значительной степени варьировать, поэтому частота его приема и доза подбираются индивидуально. Важно следить за балансом выпитой и выделенной жидкости, во избежание передозировки препарата с развитием гипонатриемии и неврологических осложнений (вплоть до отека мозга).

У детей с ЦНД старше 3 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 вводить после 1—2 ч диуреза в объеме 4 мл/кг/ч, т. е. после того, как у ребенка в течение некоторого времени развивается обильное мочеиспускание; моча при этом становится светлой. Это способствует выведению осмотически свободной мочи и предотвращению развития гипонатриемии.

- **Рекомендуется** проводить ежедневный контроль уровня электролитов и ведение дневника водного баланса (подсчет количества потребляемой и выделяемой жидкости) УДД 4, УУР С.

Комментарии: При назначении препаратов десмопрессина проводятся тщательный ежедневный учет и запись количества выпитой и выделенной жидкости; ежедневно определяются уровни электролитов (натрия, калия) в сыворотке; при повышенном или

сниженном уровне натрия определения проводятся несколько раз в сутки (обычно 2—3 раза); для контроля водного баланса пациента ежедневно взвешивают. Все эти мероприятия проводятся до стабилизации состояния больного. В дальнейшем контрольные определения уровней электролитов и оценка водного баланса проводятся 1 раз в 3—6 мес. При необходимости (появление отеков, выраженной полиурии и/или полидипсии на фоне подобранной дозы препарата) производится внеплановое определение уровня электролитов (натрий, калий), почасовой подсчет количества выпитой и выделенной жидкости. Важно объяснять пациентам и их родителям важность контроля водного баланса. 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/сут). В среднем суточный диурез у детей с ЦНД в возрасте до 4—5 лет должен быть не меньше 1000 мл, в возрасте до 10 лет — 1200—1500 мл, у детей более старшего возраста — 1800—2000 мл.

У маленьких детей достаточно сложно контролировать количество выделяемой мочи, поэтому целесообразно ориентироваться на объем потребляемой жидкости и/или уровень натрия в сыворотке. При выраженных симптомах НД повышенная жажда и частое мочеиспускание негативно влияют на развитие и состояние маленького ребенка; в этих случаях возможно очень аккуратное применение препаратов десмопрессина под строгим контролем уровня натрия и/или осмоляльности сыворотки. Целесообразно разводить препарат (удобнее использовать интраназальную или сублингвальную формы препарата) физиологическим раствором или водой для инъекций, и давать через рот (под язык, за щеку) из расчета 1-2 мег/кг/сутки 1-2 раза в сутки [26–29] УДД 4, УУР С.

- **Рекомендуется** своевременная коррекция терапии при появлении признаков снижения потребности в десмопрессине (снижение количества выделяемой жидкости).

Комментарии: Особенно тщательный подход к заместительной терапии препаратами десмопрессина и подбору дозы препарата требуется у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области или травму головного мозга. В этих случаях НД может иметь различные варианты развития. Послеоперационный НД 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—36 ч) до нескольких суток. Затем наступает вторая фаза, длящаяся от 2 до 14 сут, т. н. «антидиуретическая» фаза, которая 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 приводит к развитию гипонатриемии. [10, 14]

- **Рекомендуется** контроль уровня электролитов и оценка водного баланса всем пациентам после перенесенного нейрохирургического лечения с вовлечением гипоталамо-гипофизарной области УДД 3, УУР В.

Комментарии:

У пациентов, перенесших нейрохирургическое вмешательство, независимо от характера течения ЦНД после операции (при условии проведения адекватной инфузионной терапии, введения препаратов десмопрессина), при уровне натрия в сыворотке менее 145 ммоль/л симптомы НД могут постепенно спонтанно исчезать (как правило, через 3—9 мес после операции). Если у пациентов в послеоперационном периоде уровень натрия в сыворотке более 145 ммоль/л, высока вероятность развития перманентного НД. Эти особенности течения ЦНД в послеоперационном периоде важно учитывать при подборе дозы десмопрессина. Важно предупреждать пациентов и/или их родителей о необходимости контроля за количеством выпитой и выделенной жидкости, отмены препарата при появлении отеков и/или изменений водного баланса с последующей консультацией у лечащего эндокринолога.

- **Рекомендуется** принудительное выпаивание пациентов в случае устойчивого отсутствия жажды и выраженного дисбаланса водного обмена в сторону выделенной жидкости и нарастания уровня натрия в сыворотке крови.

Комментарии:

В ряде случаев после объемного хирургического вмешательства по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области у пациентов наряду с полиурией, вызванной развитием ЦНД, за счет повреждения «центров жажды» 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 выпаивание таких пациентов (часто, но небольшими объемами воды — 50-100 мл); параллельно подбирается доза десмопрессина, при необходимости проводится соответствующая инфузионная терапия. Целью этих

манипуляций являются достижение эуволемического состояния и нормализация уровня натрия в плазме. У этой группы пациентов в течение первых 4-6 мес после операции необходимо определять уровень натрия в сыворотке и/или осмоляльность плазмы 1 раз в 10-14 дней, с соответствующей коррекцией дозы десмопрессина УДД 4, УУР С.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Реабилитационных мероприятий не разработано

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

- Детям с центральным несахарным диабетом рекомендуется проводить регулярное обследование с оценкой параметров эффективности на фоне назначенного по поводу центрального несахарного диабета лечения (см. Лечение) УДД 5 УУР С.

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Пациенты с подозрением на несахарный диабет подлежат плановой стационарной госпитализации с целью уточнения диагноза и выбора тактики ведения
- 2) Пациенты после перенесенного нейрохирургического лечения с поражением гипоталамо-гипофизарной с подозрением или подтвержденным диагнозом «центральный несахарный диабет» подлежат экстренной госпитализации в эндокринологическое отделение с целью подбора заместительной терапии
- 3) Пациенты с установленным диагнозом «несахарный диабет» и получающие заместительную терапию, в случае выявления выраженных водно-электролитных нарушений подлежат ускоренной госпитализации в эндокринологическое отделение с целью коррекции терапии.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) После уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения
- 2) Стойкая нормализация водно-электролитного баланса.
- 3) Хорошая информированность пациента о правилах приема десмопрессина и схемах

коррекции доз при изменении водного баланса.

- 4) Маршрутизация пациента в специализированную медицинскую организацию при отсутствии возможности уточнения диагноза и определения тактики ведения в условиях госпитализации в текущей медицинской организации

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	Выполнен прием врача-детского эндокринолога	С	3
	Выполнен прием врача-генетика	С	3
	Выполнен прием врача-невролога	С	3
	Выполнен прием врача-психиатра	С	3
	Выполнено измерение роста	С	3
	Выполнено измерение массы тела	С	3
	Выполнено исследование уровня общего кальция в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня неорганического фосфора в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня глюкозы в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня мочевины в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня хлоридов в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня натрия в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня калия в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня общего кальция в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня осмолярности (осмоляльности) плазмы крови	С	3
	Выполнено исследование уровня кортизола в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня пролактина в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня свободного тироксина в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня хорионического гонадотропина в крови	С	3
	Выполнено исследование уровня альфа-фетопротеина в крови	С	3
	Проведено определение объема мочи	С	3
	Проведено определение осмолярности мочи	С	3
	Проведено определение удельного веса (относительной плотности) мочи	С	3
	Выполнен общий клинический анализ крови (развернутый)	С	3

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	Проведен биохимический анализ крови (общетерапевтический)	С	3
	Выполнен общий анализ мочи	С	3
	Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	С	3
	Проведено ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	С	3
	Проведено ультразвуковое исследование почек	С	3
	Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	С	3

Список литературы

- [1] Christensen JH, Rittig S. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus--an update. *Semin Nephrol* 2006; 26: 209–223.
- [2] Hagiwara D, Grinevich V, Arima H. A novel mechanism of autophagy-associated cell death of vasopressin neurons in familial neurohypophysial diabetes insipidus. *Cell Tissue Res* 2019; 375: 259–266.
- [3] Rigoli L, Bramanti P, Di Bella C, et al. Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatr Res* 2018; 83: 921–929.
- [4] Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med* 2019; 17: 238.
- [5] Martín MG, Lindberg I, Solorzano-Vargas RS, et al. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. *Gastroenterology* 2013; 145: 138–148.
- [6] A New Case of PCSK1 Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency and Literature Review - PubMed, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383237/?from_single_result=30383237&expanded_search_query=30383237 (accessed 15 April 2020).
- [7] Ganau M, Huet S, Syrmos N, et al. Neuro-Ophthalmological Manifestations Of Septo-Optic Dysplasia: Current Perspectives. *Eye Brain* 2019; 11: 37–47.
- [8] Saranac L, Gucev Z. New insights into septo-optic dysplasia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014; 35: 123–127.
- [9] Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary* 2019; 22: 296–304.
- [10] Seckl J, Dunger D. Postoperative diabetes insipidus. *BMJ* 1989; 298: 2–3.
- [11] Hadjizacharia P, Beale EO, Inaba K, et al. Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 477–484.
- [12] Akinduro OO, Izzo A, Lu VM, et al. Endocrine and Visual Outcomes Following Gross Total Resection and Subtotal Resection of Adult Craniopharyngioma: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019; 127: e656–e668.

- [13] Tan TSE, Patel L, Gopal-Kothandapani JS, et al. The neuroendocrine sequelae of paediatric craniopharyngioma: a 40-year meta-data analysis of 185 cases from three UK centres. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 359–369.
- [14] Hoorn EJ, Zietse R. Water balance disorders after neurosurgery: the triphasic response revisited. *NDT Plus* 2010; 3: 42–44.
- [15] Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, et al. Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 1: 413–421.
- [16] Bichet DG. Vasopressin receptor mutations in nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2008; 28: 245–251.
- [17] Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2836–2846.
- [18] Kozono D, Yasui M, King LS, et al. Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 2002; 109: 1395–1399.
- [19] Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: emerging new aspects. *Kidney Int* 1998; 54: 1041–1051.
- [20] Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647–663.
- [21] BHATIA* MS, GOYAL A, SAHA R, et al. Psychogenic Polydipsia – Management Challenges. *Shanghai Arch Psychiatry*; 29: 180–183.
- [22] Vande Walle J, Stockner M, Raes A, et al. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 232–238.
- [23] 1-deamino-8-D-arginine Vasopressin in the Treatment of Central Diabetes Insipidus in Childhood - PubMed, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/660339/?from_single_result=660339&expanded_search_query=660339 (accessed 15 April 2020).
- [24] Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, et al. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3958–3967.
- [25] Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med* 1985; 103: 228–239.

- [26] Mavinkurve M, McGrath N, Johnston N, et al. Oral administration of diluted nasal desmopressin in managing neonatal central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 623–628.
- [27] Buccally Administered Intranasal Desmopressin Acetate for the Treatment of Neurogenic Diabetes Insipidus in Infancy - PubMed, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011115/?from_single_result=27011115&expanded_search_query=27011115 (accessed 15 April 2020).
- [28] Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 459–469.
- [29] Blanco EJ, Lane AH, Aijaz N, et al. Use of subcutaneous DDAVP in infants with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 919–925.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России.

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Карева Мария Андреевна – доктор медицинских наук, заведующая детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Стребкова Наталья Анатольевна - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Калинин Алексей Леонидович – научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ЭКСПЕРТЫ:

Малиевский Олег Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского Федерального округа.

Петряйкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, директор Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог г. Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

Шапкина Любовь Александровна - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая

кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Кияев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Кавказского ФО.

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Конфликт интересов:

Члены рабочей группы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Эндокринологи 14.01.02
2. Педиатры 31.05.02

Таблица 1. 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 2. 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 3. 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, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1094н “Стандарт специализированной медицинской помощи детям при несахарном диабете”

Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций "Несахарный диабет у детей и подростков"

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Несахарный диабет у детей и подростков» Вам понятен?

ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Несахарный диабет у детей и подростков» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР " Несахарный диабет у детей и подростков " будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР " Несахарный диабет у детей и подростков " соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР " Несахарный диабет у детей и подростков " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР " Несахарный диабет у детей и подростков " предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес kalinin.sh@gmail.com в срок до «24» ноября 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.