

ПРОБА С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА И ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ: ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ



© Н.Н. Катамадзе^{1*}, Е.А. Пигарова¹, Л.К. Дзеранова¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Е.А. Трошина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка диагностической точности инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl по отношению к совокупности клинико-лабораторных данных (включая пробу с депривацией жидкости и данные МРТ) с целью дифференциальной диагностики НД (несахарный диабет) и ПП (первичная полидипсия).

Материалы и методы. Проведено интервенционное одномоментное исследование на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследование с сентября 2021-го по сентябрь 2023 г. было включено 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Всем пациентам были последовательно проведены два теста с осмотической стимуляцией: инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl и проба с депривацией жидкости. Оценивались нежелательные явления.

Результаты. По результатам анализа совокупности клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, результатов пробы с депривацией жидкости 48 пациентам (53%) поставлен заключительный диагноз: «НД», 42 (47%) пациентам — «ПП». Согласованность результатов двух проб является существенной — Каппа = 0,823, 95% ДИ (0,707; 0,939). Операционные характеристики инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl составили: ДЧ = 98% (95% ДИ: 89–100%), ДС = 98% (95% ДИ: 87–100%), ПЦПР = 98% (95% ДИ: 89–100%), ПЦОР = 98% (95% ДИ: 87–100%).

Озноб встречался статистически значимо чаще (31 vs. 12%), а выраженность головокружения и головной боли были больше на инфузионной пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl. Медиана продолжительности пробы с депривацией жидкости у пациентов составила 11 часов, инфузионной пробы с 3% раствором NaCl — 1,5 часа ($P < 0,001$).

Заключение. Инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl обладает высокой (98, 95% ДИ (92; 100%)) общей диагностической точностью по отношению к классической совокупности клинико-лабораторно-инструментальных данных пациентов (включающей пробу с депривацией жидкости). Важным преимуществом инфузионной пробы является ее небольшая продолжительность и, как следствие, лучшая переносимость и, вероятно, большая комплаентность, в то время как значимых отличий в возникновении нежелательных явлений при проведении проб выявлено не было.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: проба с суждением; инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором; несахарный диабет.

THE 3% HYPERTONIC SALINE INFUSION TEST FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIABETES INSIPIDUS AND PRIMARY POLYDIPSIA: ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC ACCURACY

© Nino N. Katamadze^{1*}, Ekaterina A. Pigarova¹, Larisa K. Dzeranova¹, Olga Yu. Rebrova^{1,2}, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

AIM: assessment of the diagnostic accuracy of a 3% hypertonic saline infusion test in relation to a set of clinical and laboratory data (including a water deprivation test and MRI data) for differential diagnoses of diabetes insipidus (DI) and primary polydipsia (PP).

METHODS: An interventional cross-sectional study was carried out at Endocrinology Research Centre From September 2021 to September 2023 ninety patients with polyuria-polydipsia syndrome were included. In order to assess the diagnostic characteristics, all the subjects underwent two tests with osmotic stimulation: a 3% hypertonic saline infusion test and a water deprivation test. Adverse events were assessed.

RESULTS: Based on the results of clinical, anamnestic, laboratory and instrumental data, and the results of a water deprivation test, a final diagnosis of DI was made in 48 (53%) patients and PP in 42 (47%) patients. The agreement between the two samples is significant — Kappa = 0.823, 95% CI (0.707, 0.939). The operational parameters of the 3% hypertonic saline infusion test are: sensitivity 98% (95% CI: 89%; 100%); specificity 98% (95% CI: 87%; 100%), positive and negative predictive values 98% (95% CI: 89%–100%) and 98% (95% CI: 87%–100%). Respectively. Chills occurred significantly more often (31% vs. 12%), and dizziness and headache were more pronounced during the 3% hypertonic saline infusion test. The median duration of the water deprivation test in patients was 11 hours, and median duration of 3% hypertonic saline infusion test was 1.5 hour ($P < 0.001$).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: The 3% hypertonic saline infusion test has a high overall diagnostic accuracy (98%; 95% CI 92% to 100%) in relation to the classical set of clinical, laboratory and instrumental data of patients (including a water deprivation test). However, it is important the advantage of the latter is its short duration and, as a consequence, better tolerability and probably better compliance, while no significant differences in adverse events frequencies during the tests were identified.

KEYWORDS: the 3% hypertonic saline infusion test; water deprivation test; diabetes insipidus.

ВВЕДЕНИЕ

Основными причинами синдрома полиурии-полидипсии являются абсолютный или относительный дефицит антидиуретического гормона (АДГ) и первичная полидипсия (ПП) [1].

Абсолютный дефицит АДГ (центральный несахарный диабет) может быть результатом различных состояний, нарушающих работу гипоталамо-гипофизарной системы, таких как травмы, опухоли, хирургические вмешательства, метастатическое поражение, воспалительные/аутоиммунные или гранулематозные заболевания, которые приводят к нарушению функции нейрогипофиза, в частности к повреждению крупноклеточных нейронов, продуцирующих АДГ [2]. Относительный дефицит АДГ (нефрогенный несахарный диабет) возникает вследствие отсутствия опосредованной аквапорином 2 (AQP2) реабсорбции воды в собирательных трубочках в результате генной мутации рецептора вазопрессина 2 типа (AVPR2), либо дефекта гена AQP2, а также побочного действия различных нефротоксических препаратов (чаще всего лития) или вследствие нарушений электролитного баланса (гиперкальциемии, гиперкальциурии или гипокалиемии) [3].

ПП характеризуется избыточным потреблением жидкости, что приводит к физиологическому подавлению секреции АДГ и активности AQP2 в почках [4]. Независимо от этиологии, все формы синдрома полиурии-полидипсии характеризуются увеличением объема мочевыделения более 40 мл/кг массы тела или более 3 л в течение 24 часов вследствие невозможности канальцевого аппарата почек сконцентрировать мочу [5].

Дифференциальная диагностика между несахарным диабетом (НД) (независимо от его патогенеза) и ПП крайне важна, поскольку некорректная стратегия лечения может повлечь нежелательные последствия для здоровья пациента вплоть до летального исхода, что связано преимущественно с диснатриемическими нарушениями [6].

После подтверждения гипотонической полиурии и сбора анамнеза клиническая картина и изменение лабораторных показателей могут предоставить полезные диагностические данные. Однако в подавляющем большинстве случаев лабораторные показатели, такие как осмотическая концентрация крови и мочи, имеют низкую диагностическую ценность, поскольку у пациентов с синдромом полиурии-полидипсии с сохраненным механизмом жажды биохимические параметры существенно не отличаются от таковых у здоровых добровольцев [7]. Чувство жажды вместе со следующими за ним потреблением жидкости и секрецией/действием АДГ являются основными механизмами поддержания осмотического гомеостаза. Поддержание нормальных электролитных показателей крови у пациентов с несахарным диабетом происходит путем приема большого, но адекватного потерям объема жидкости. При этом функциональные резервы организма также в большинстве случаев не допу-

скают развития водной интоксикации при избыточном потреблении жидкости у пациентов с ПП, что происходит благодаря резкому снижению секреции АДГ при снижении осмоляльности крови ниже пороговых величин и водному диурезу. Различия между НД центрального или нефрогенного генеза и ПП становятся очевидными только в условиях дегидратации, которая представляет собой естественный осмотический стимул для секреции АДГ.

На сегодняшний день методом диагностики НД (независимо от его патогенеза) считается проба с водной депривацией (син. проба с сухоедением), но применение ее, по данным Регистра пациентов с НД [7], отмечается только в 3,7% случаев. По-видимому, неприменение данной пробы обуславливает высокие цифры гипердиагностики заболевания, неправомерное назначение десмопрессина и, таким образом, развитие водной интоксикации, наблюдаемое у 14,6% пациентов [7].

Впервые протокол пробы с депривацией жидкости был представлен Miller M. и соавт. в 1970 г., однако протокол проведения и интерпретации результатов этой пробы не стандартизированы и варьируют в разных исследованиях. Fenske W. и соавт. оценивали чувствительность пробы к выявлению НД в 86–93%, к выявлению ПП — в 41–70% [8], однако эти исследования были методологически некорректными (результат пробы являлся частью референсного диагноза). Проба и в настоящее время имеет несколько протоколов выполнения, зависит от особенностей проведения и применения различных отрезных точек, а также характеризуется сравнительно плохой переносимостью пациентами, что не позволяет в существенной части случаев получить диагностически значимые результаты. В целом в литературе имеется ограниченное количество публикаций по данной пробе [6].

Инфузионная проба с 3-процентным гипертоническим раствором NaCl в качестве диагностического теста впервые применена в исследовании Fenske W. и соавт. в 2018 г., причем чувствительность и специфичность пробы в выявлении НД составила 93% (95% ДИ: 84; 98%) и 100% (95% ДИ: 96; 100%) соответственно [9]. Однако предложенный протокол предусматривает довольно высокий объем инфузии натрия хлорида, что приводит к высокой частоте побочных эффектов, связанных с ятрогенной гипернатриемией.

Таким образом, актуальна модификация протокола проведения инфузионной пробы и оценка ее диагностической точности в дифференциации НД и ПП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка диагностической точности инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl по отношению к совокупности клинико-лабораторных данных (включая пробу с депривацией жидкости и данных МРТ) с целью дифференциальной диагностики НД (E23.2) и ПП (E87.8).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 50 лет, с синдромом полиурии-полилипидии (объем потребляемой и выделяемой жидкости — более 3 литров или 40 мл на 1 кг массы тела в сутки).

Критерии исключения:

1. Беременность и период грудного вскармливания.
2. Концентрация Na в крови выше 145 ммоль/л.
3. Декомпенсация соматических заболеваний по мнению исследователя.

Набор пациентов выполнялся с сентября 2021-го по сентябрь 2023 гг. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Способ формирования выборки — сплошной.

Проведено интервенционное одномоментное исследование.

Выполнялся сбор клинико-anamnestических данных — жалоб, анамнеза основного заболевания, анамнеза жизни, наличия психиатрических заболеваний, перенесенных операций; проводилось биохимическое исследование крови и мочи (Na, осмоляльность крови, глюкоза, осмоляльность мочи).

Всем пациентам последовательно проведены сначала проба с депривацией жидкости, а затем — инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl. Разница во времени между двумя пробами составляла не менее 12 часов. Прием десмопрессина у пациентов с ранее установленным диагнозом «НД» был отменен за 24 часа. Маскирование результатов первой пробы при проведении второй пробы не выполнялось.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась всем пациентам не более чем за 3 месяца до включения в исследование.

Протокол пробы с водной депривацией

Проба начиналась в 00:00 часов, когда выполнялся анализ крови на осмоляльность и натрий, а также — при возможности получить образец мочи — анализ мочи на осмоляльность. Во время проведения пробы пациентам запрещался прием жидкости. Следующие анализы крови на осмоляльность и натрий, анализ мочи на осмоляльность проводились в 08:00. В начале пробы и с 08:00 каждый час пациент взвешивался, измерялся объем выделенной мочи и ее осмоляльность, проводился клинический осмотр пациента на выявление нежелательных явлений. Каждые 3 часа и/или в конце пробы (на пике обезвоживания) проводился забор крови для определения осмоляльности и натрия. Измерения АД и ЧСС проводились в 00:00, 08:00 и далее ежечасно на протяжении всего периода обезвоживания.

Критерии прекращения пробы:

- повышение осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг;
- повышение осмоляльности и/или натрия крови;
- потеря более 3% массы тела;
- объективно тяжелое состояние пациента (гипотония, гипертонический криз, нестерпимая жажда, сопровождаемая объективной сухостью слизистой рта).

Интерпретация результатов пробы

Положительный результат пробы, свидетельствующий о наличии ПП, определялся при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг с осмоляльностью и уровнем натрия крови в пределах референтного диапазона.

Отрицательный результат пробы, свидетельствующий о наличии НД, определялся при уровне натрия крови ≥ 145 ммоль/л при сопутствующей осмоляльности мочи < 600 мОсм/кг.

Регистрировалась продолжительность пробы.

Протокол инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl

Проведение пробы начиналось не позднее 11 часов утра. Исходно проводился анализ крови на осмоляльность и натрий. Далее осуществлялась инфузия 300 мл 3% гипертонического раствора NaCl. Инфузия проводилась следующим образом: болюсное введение 300 мл 3% гипертонического раствора NaCl — 150 мл в течение 10–15 минут (15 минут со скоростью 600 мл/час), затем со скоростью 300 мл/час — до 3 часов. Во время пробы каждые 30 минут проводился клинический осмотр пациента, измерение АД, ЧСС на выявление нежелательных явлений, анализ крови на натрий и осмоляльность, анализ мочи на осмоляльность.

Критерии остановки введения гипертонического раствора:

- содержание натрия в сыворотке крови > 150 ммоль/л;
- повышение осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг;
- выраженное объективно плохое самочувствие пациента (нестерпимая жажда, озноб, сильная головная боль, затуманенность сознания, тошнота).

После окончания пробы пациенту предлагалось потреблять воду в размере 30 мл/кг в течение 30 минут. Двум пациентам проводилась внутривенная инфузия 5% раствора глюкозы (гипотонический раствор) со скоростью 500 мл/час в течение 1 часа в связи с продолжающимся головокружением и нарастанием головной боли после окончания пробы.

Уровень Na крови дополнительно измерялся после завершения введения гипотонической жидкости с целью оценки возврата его уровня к нормальным значениям.

Интерпретация результатов пробы

Положительный результат пробы, свидетельствующий о наличии ПП, определялся при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг с уровнем натрия крови < 150 ммоль/л.

Отрицательный результат пробы, свидетельствующий о наличии НД, определялся при уровне натрия крови ≥ 150 ммоль/л при сопутствующей осмоляльности мочи < 600 мОсм/кг.

Регистрировалась продолжительность пробы.

Оценка нежелательных явлений

Нежелательные явления оценивались в течение обеих проб с помощью созданного нами индивидуального опросника, фиксирующего возникновение симптомов дегидратации: жажда, сухость во рту, озноб, головная боль, головокружение, туман перед глазами, слабость, потливость с указанием баллов выраженности нарушения с 0 (отсутствие) до 10 (максимально выраженное).

Также как нежелательное явление оценивался уровень Na крови >155 ммоль/л.

Постановка заключительного диагноза НД

Для постановки заключительного диагноза НД использовалась совокупность анамнестических данных пациента (наличие психических заболеваний, перенесенные операции, заболевания гипоталамо-гипофизарной области), данных МРТ (наличие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях, выявленная опухоль или инфильтративное образование гипоталамо-гипофизарной области, наличие кисты кармана Ратке), результатов пробы с депривацией жидкости (пробы с сухоедением) согласно клиническим рекомендациям (КР) [10]. Заключительный диагноз использовался как референсный тест для оценки диагностической точности инфузионной пробы с 3% гипертоническим раствором NaCl.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Протокол №24 от 24.11.2021). Все авторы подтверждают точность и полноту представленных данных, а также соответствие исследования представленному протоколу. Пациенты давали информированное согласие на проведение описываемого в статье исследования.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica v. 13 (TIBCO Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы, нижних и верхних квартилей — Me [Q_1 ; Q_3], качественных признаков в виде абсолютных и относительных частот —

n (%). Сравнение двух независимых групп по бинарным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера, по количественным признакам — с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение двух связанных групп по бинарным признакам проводили с помощью критерия МакНемара, по количественным признакам — с помощью критерия Вилкоксона. Согласованность проб оценивалась коэффициентом Каппа (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>). Рассчитывались операционные характеристики диагностического теста — диагностические чувствительность и специфичность (ДЧ и ДС), прогностические ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР), общая диагностическая точность (ОДТ). Границы доверительных интервалов для долей рассчитывали методом Клоппера-Пирсона. Критический уровень статистической значимости P_0 при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 интерпретировали как индикаторы статистической тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 95 пациентов, проба с депривацией жидкости выполнена у 90 из них в связи с нарушением протокола проведения пробы. Таким образом, комплаентность на пробе с депривацией жидкости составила 95%, 95% ДИ (88; 98%). Проба с гипертоническим раствором проведена у 95 (комплаентность 100%, 95% ДИ (96%; 100%)). Для достижения цели исследования далее анализировались данные 90 пациентов, у которых получены результаты обеих проб (рис. 1), их основные характеристики представлены в таблице 1.

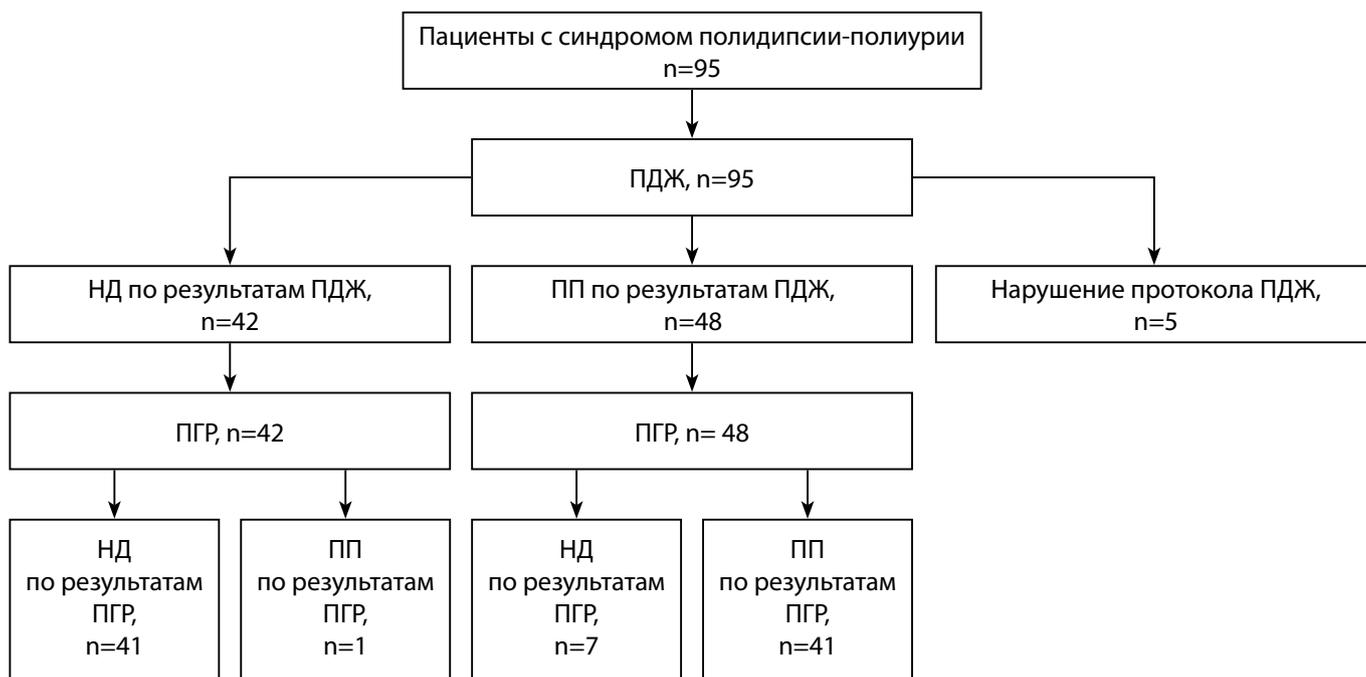


Рисунок 1. Распределение пациентов в исследовании.

ПДЖ — проба с депривацией жидкости, ПГР — проба с гипертоническим раствором, НД — несахарный диабет, ПП — первичная полидипсия.

Figure 1. Distribution of patients in the study.

ПДЖ — water deprivation test, ПГР — 3% hypertonic saline infusion test, НД — diabetes insipidus, ПП — primary polydipsia.

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии**Table 1.** Basic clinical and demographic characteristics of 90 patients with polyuria-polydipsia syndrome

Параметр	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Возраст, лет	36 [27; 48]
Мужской пол	29 (32%)
ИМТ, кг/м ²	26 [22; 32]
Гипопитуитаризм	36 (40%)
Вторичный гипогонадизм	29 (32%)
Вторичная надпочечниковая недостаточность	25 (28%)
Вторичный гипотиреоз	32 (36%)
Дефицит гормона роста	12 (13%)
Гиперпролактинемия	14 (16%)
Наличие кисты кармана Ратке	7 (8%)
Сигнал от нейрогипофиза	35 (39%)
Наличие опухолей на момент обследования	12 (13%)
Послеоперационный пациент	32 (36%)
Полидипсия, л	6,5 [4,8; 7,0]
Полиурия, л	8,0 [6,0; 9,6]
Na, базальная точка, ммоль/л	139,4 [138,1; 140,9]
Осмоляльность плазмы, базальная точка, мОсм/л	289 [285; 292]
Осмоляльность мочи, базальная точка, мОсм/л	142 [139,1; 310]

Основные результаты исследования

На пробе с депривацией жидкости (сухождением) диагноз «НД» был поставлен 42 пациентам. На пробе с 3-процентным гипертоническим раствором NaCl диагноз «НД» был поставлен 48 пациентам. Согласованность результатов двух проб является существенной — Каппа = 0,823, 95% ДИ (0,707; 0,939) (табл. 2).

По результатам анализа совокупности клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, результатов пробы с депривацией жидкости, у 48 (53%) поставлен заключительный диагноз «НД»,

у 42 (47%) пациентов — «ПП». Согласованность заключительного диагноза и пробы с гипертоническим раствором является отличной — Каппа = 0,955, 95% ДИ (0,894; 1,000) (табл. 3).

Операционные характеристики пробы с инфузией 3% гипертонического раствора NaCl:

ДЧ = 98%, 95% ДИ (89%; 100%);

ДС = 98%, 95% ДИ (87%; 100%);

ПЦПР = 98%, 95% ДИ (89%; 100%);

ПЦОР = 98%, 95% ДИ (87%; 100%);

ОДТ=98%, 95% ДИ (92%; 100%).

Таблица 2. Согласованность результатов двух проб (n=90)**Table 2.** Agreement between two tests (n=90)

		Проба с депривацией жидкости (сухождением)	
		НД	ПП
Проба с гипертоническим раствором	НД	41	7
	ПП	1	41

Таблица 3. Согласованность заключительного диагноза и результатов пробы с 3% гипертоническим раствором (n=90)**Table 3.** Agreement between the final diagnosis and the results of the test with 3% hypertonic saline infusion test (n=90)

		Заключительный диагноз	
		НД	ПП
Проба с гипертоническим раствором	НД	47	1
	ПП	1	41

Таблица 4. Описательная статистика и сравнение групп пациентов с НД и ПП

Table 4. Descriptive statistics and comparison of DI and PP patient groups

	НД (n=48) Me [Q1; Q3] / n (%)	ПП (n=42) Me [Q1; Q3] / n (%)	P
Возраст, лет	34 [28; 45]	37 [27; 51]	0,331 ¹
Мужской пол	17 (35%)	12 (29%)	0,508 ²
ИМТ, кг/м ²	30 [24; 33]	25 [21; 28]	0,008 ¹
Анамнестические данные			
Гипопитуитаризм	31 (65%)	5 (12%)	<0,001 ²
Вторичный гипогонадизм	27 (56%)	2 (5%)	<0,001 ²
Вторичная надпочечниковая недостаточность	24 (50%)	1 (2%)	<0,001 ²
Вторичный гипотиреоз	27 (56%)	5 (12%)	<0,001 ²
Дефицит гормона роста	12 (25%)	0 (0%)	<0,001 ²
Гиперпролактинемия	11 (23%)	3 (7%)	0,046 ²
Наличие кисты кармана Ратке	3 (6%)	4 (10%)	0,701 ²
Сигнал от нейрогипофиза	13 (27%)	22 (52%)	0,018 ²
Наличие опухоли на момент обследования	11 (23%)	1 (2%)	0,005 ²
Послеоперационный пациент	27 (56%)	5 (12%)	<0,001 ²
Лабораторные данные			
Na, базальная точка, ммоль/л	140,1 [138,7; 142,0]	139,0 [137,9; 139,7]	0,003 ¹
Осмоляльность плазмы, базальная точка, мОсм/л	290 [287; 293]	288 [284; 290]	0,006 ¹
Осмоляльность мочи, базальная точка, мОсм/л	117 [78; 179] N=24	228 [128; 359] N=16	0,027 ¹

Примечания: поправка Бонферрони $P_0=0,05/16=0,003$;

¹ — двусторонний точный критерий Фишера;

² — тест Манна-Уитни.

Note: Bonferroni correction $P_0=0,05/16=0,003$;

¹ — Fisher's exact test;

² — Mann-Whitney U test.

Описательная статистика и сравнение групп пациентов, сформированных по заключительному диагнозу, представлены в таблице 4. Статистически значимые различия обнаружены по частоте гипопитуитаризма, вторичного гипогонадизма, вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, сигнала от нейрогипофиза и оперативного вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области.

Продолжительность пробы у пациентов на пробе с депривацией жидкости (сухождением) была больше — 11 [11; 16] часов, чем на инфузионной пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl — 1,5 [2; 2,5] часа ($P<0,001$, тест Манна-Уитни).

Наблюдалась большая частота озноба, а также выраженность головокружения и головной боли на пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностическую ценность пробы с водной депривацией следует рассматривать в контексте физиологии почек. Применение данной пробы как эталонного стандарта дифференциальной диагностики НД и ПП подвергалось сомнению рядом экспертов по нескольким причинам. Во-первых, длительный период обезвоживания наряду с осмотической стимуляцией может обеспечивать высво-

бождение АДГ вследствие снижения объема циркулирующей крови [11]. Во-вторых, исследование Gellai M. и соавт. на мышинных моделях с дефицитом АДГ продемонстрировало, что обезвоживание само по себе может вызвать значительную АДГ-независимую концентрацию мочи [12]. В-третьих, хроническая полиурия — независимо от лежащей в ее основе патологии — может вызывать вымывание концентрационного градиента мозгового вещества почек, а также приводить к снижению синтеза почечного белка — переносчика воды, AQP-2 и в итоге к нарушению концентрационной способности почек [13]. Недостатком пробы с депривацией жидкости с точки зрения переносимости, приверженности пациентов, и, как следствие, результативности достижения лабораторных критериев диагностики НД и ПП является ее большая длительность.

Согласно полученным данным, средняя продолжительность пробы с депривацией жидкости была в 7 раз выше в сравнении с инфузионной пробой с 3% гипертоническим раствором NaCl, что могло оказывать прямое влияние на переносимость. В данном случае более длительная и более трудоемкая для персонала проба с депривацией жидкости сопряжена с недостаточной комплаентностью пациентов в период обезвоживания — протокол проведения пробы был нарушен в нашем исследовании 5 пациентами из 95 в связи с несанкционированным прие-

Таблица 5. Нежелательные явления на пробах с осмотической стимуляцией

Table 5. Adverse events on tests with osmotic stimulation

	Проба с сухоедением		Проба с 3% гипертоническим раствором NaCl		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Na>155 ммоль/л	90	1 (1%)	90	8 (9%)	0,046 ¹
Сухость во рту	90	86 (96%)	90	83 (92%)	0,450 ¹
Сухость во рту (выраженность)	90	8 [6; 10]	90	8 [5; 10]	0,310 ²
Жажда	90	85 (94%)	90	82 (91%)	0,505 ¹
Жажда (выраженность)	90	8 [6; 10]	90	8 [5; 10]	0,030 ²
Озноб	90	11 (12%)	90	28 (31%)	0,00208¹
Озноб (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 4]	0,007 ²
Головокружение	90	7 (8%)	90	21 (23%)	0,008 ¹
Головокружение (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	0,001²
Головная боль	90	9 (10%)	90	22 (24%)	0,016 ¹
Головная боль (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 1]	0,00285²
Слабость	90	20 (22%)	90	26 (29%)	0,239 ¹
Слабость (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 4]	0,206 ²
Потливость	90	1 (1%)	90	1 (1%)	0,480 ¹
Потливость (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	1,000 ²
Туман перед глазами	90	2 (2%)	90	12 (13%)	0,004 ¹
Туман перед глазами (выраженность)	90	0 [0; 0]	90	0 [0; 0]	0,005 ²

Примечания: поправка Бонферрони $P_0=0,05/17\approx 0,00294$;

¹ — критерий МакНемара;

² — критерий Вилкоксона.

Note: Bonferroni correction $P_0=0,05/17\approx 0,00294$;

¹ — McNemar's test;

² — Wilcoxon test.

мом жидкости. С другой стороны, короткая и менее трудоемкая проба с 3% гипертоническим раствором NaCl, возможно, имеет более высокую комплаентность (отсутствие выбывания пациентов в связи с нарушением протокола проведения пробы) во многом благодаря недолгому периоду обезвоживания, характерного для данной пробы. Доказать различия в комплаентности в нашем исследовании не удалось из-за недостаточного объема выборки, который предварительно не рассчитывался.

Впервые инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl в качестве диагностического теста применена в исследовании Fenske и соавт. 2018 г., причем чувствительность и специфичность пробы составила 93% (95% ДИ: 83%; 98%) и 100% (95% ДИ: 95%; 100%) соответственно [9]. По результатам нашего исследования, оценки этих показателей были аналогичными. Отличие протокола, представленного Fenske и соавт., заключается во введении 3% гипертонического раствора NaCl в большем объеме, чем в нашей работе (болюсное введение 250 мл в начале, далее — 0,15 мл/кг/мин до окончания пробы), что не приводило к улучшению осмотически-опосредованной секреции и дальнейшего действия АДГ и повышению операционных характеристик при одновременной повышенной опасности нежелательных явлений и гипернатриемии.

Переносимость проводимых проб в нашей работе в целом была удовлетворительной. Озноб наблюдался чаще на пробе с 3% гипертоническим раствором NaCl, для других клинических признаков обезвоживания (головокружение, туман перед глазами, головная боль) наблюдалась только статистическая тенденция к более высоким частотам в этой же группе, что не позволяет нам сделать вывод о худшей переносимости пробы с гипертоническим раствором. При этом следует отметить, что сбор жалоб пациентов является субъективным методом оценки нежелательных явлений.

Объективным признаком относительного обезвоживания является повышение уровня натрия крови >155 ммоль/л, которое в нашем исследовании также на уровне статистической тенденции чаще отмечалось при проведении пробы с гипертоническим раствором. Известно, что гипернатриемия в тяжелой форме (более 160 ммоль/л) может приводить к дезориентации в пространстве, затуманенности сознания, мышечным судорогам, коме и смерти, но такого уровня гипернатриемии не было достигнуто ни у одного пациента в ходе настоящего исследования. Отсюда следует, что обязательным условием проведения теста с 3% гипертоническим раствором NaCl является своевременное определение уровня натрия в крови, прицельный мониторинг пациента для оценки

симптомов гипернатриемии и прекращение пробы при появлении характерных для нее симптомов (озноб, тошнота, затуманенность сознания). Вторым условием безопасности этой пробы следует считать ограничение объема планируемого к введению гипертонического раствора — максимальный объем введения 3% гипертонического раствора NaCl в рамках предлагаемого протокола пробы составляет менее 1000 мл, что обеспечивает эффективное достижение осмотического стимула для секреции АДГ, но ограничивает количество натрия, поступающего в кровоток и, таким образом, вероятность тяжелой гипернатриемии. Недостатком инфузионной пробы 3% гипертонического раствора NaCl может быть неспособность канальцевого аппарата почек сконцентрировать мочу за столь короткий срок на уровне достижения диагностических критериев ПП, установленных при проведении пробы с водной депривацией.

Ограничения исследования

Данное исследование характеризуется низким риском систематических ошибок (10 баллов по шкале QUADAS) [14]. Из ограничений важно указать на отсутствие маскировки результатов первой пробы при проведении второй пробы. Относительно небольшое число пациентов в исследовании обусловлено редкостью изучаемой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором NaCl обладает высокой (98%, 95% ДИ (92%; 100%)) общей диагностической точностью по отношению к классической совокупности клинико-лабораторно-инструментальных данных пациентов (включающей пробу с сухоедением), однако имеет более короткий срок проведения, сопоставимую переносимость и, вероятно, более высокую комплаентность, чем проба с водной депривацией, в дифференциальной диагностике НД и ПП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках государственного задания № НИОКТР АААА-А17-117012610108-6.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с заведующей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К. и членами редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А., Трошиной Е.А.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):168-176. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.224>
- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):471-503. doi: [https://doi.org/10.1016/S1521-690X\(03\)00049-6](https://doi.org/10.1016/S1521-690X(03)00049-6)
- Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(10):576-588. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89>
- Epstein FH, Kleeman CR, Hendriks A. The influence of bodily hydration on the renal concentrating process. *J Clin Invest.* 1957;36(5):629-634. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI103462>
- Robertson GL. Diabetes Insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(3):549-572. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30031-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30031-8)
- Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1981>
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., и др. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств // *Эндокринная хирургия.* – 2019. – Т. 13. – №1. – С. 42-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AY, et al. Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions. *Endocrine surgery.* 2019;13(1):42-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10205>
- Miller M. Recognition of Partial Defects in Antidiuretic Hormone Secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73(5):721. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-73-5-721>
- Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379(5):428-439. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803760>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15. – №2. – С. 56-71. [Dedov II, Melnichenko GA, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism.* 2018;15(2):56-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
- Baylis PH, Robertson GL. Plasma Vasopressin Response to Hypertonic Saline Infusion to Assess Posterior Pituitary Function. *J R Soc Med.* 1980;73(4):255-260. doi: <https://doi.org/10.1177/014107688007300408>
- Gellai M, Edwards BR, Valtin H. Urinary concentrating ability during dehydration in the absence of vasopressin. *Am J Physiol Physiol.* 1979;237(2):F100-F104. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1979.237.2.F100>
- Li C, Wang W, Kwon T-H, et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol Physiol.* 2001;281(1):F163-F171. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.281.1.F163>
- Реброва О.Ю., Федяева В.К. Оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов: русскоязычная версия вопросника QUADAS // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2017. – №1. – С. 11-14. [Rebrova OYu, Fediaeva VK. Assessment of risk of bias in the cross-sectional studies of diagnostic tests: the russian-language version of the questionnaire QUADAS. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2017;1:42-55. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Катамадзе Нино Николаевна [Nino N. Katamadze, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; eLibrary SPIN: 6755-9320; e-mail: nincho.1994@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>;
eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Реброва О.Ю., Трошина Е.А. Проба с гипертоническим раствором для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии: оценка диагностической точности // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 5-13. doi: https://doi.org/10.14341/omet_13093

TO CITE THIS ARTICLE:

Katamadze NN, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rebrova OYu, Troshina EA. The 3% hypertonic saline infusion test for the differential diagnosis of diabetes insipidus and primary polydipsia: assessment of diagnostic accuracy. *Obesity and metabolism*. 2024; 21(1):5-13. doi: https://doi.org/10.14341/omet_13093