

Катамадзе Нино Николаевна

**НЕЙРОПЕПТИДЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ И НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Государственном научном центре Российской Федерации Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: **Пигарова Екатерина Александровна**

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Анциферов Михаил Борисович

доктор медицинских наук, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»

Астафьева Людмила Игоревна

доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии и нейронаук Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России - www.endocrincentr.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Основными причинами синдрома полиурии-полидипсии являются абсолютный (центральный несахарный диабет, ЦНД) или относительный дефицит аргинин-вазопрессина (первичная полидипсия, ПП), а также резистентность к действию гормона (нефрогенный несахарный диабет, ННД) [Christ-Crain, M. et al., 2016].

Дифференциальная диагностика между перечисленными состояниями крайне важна, поскольку некорректная стратегия лечения может повлечь за собой нежелательные последствия для здоровья пациента вплоть до летального исхода [Fenske, W. et al., 2012].

На сегодняшний день методом диагностики несахарного диабета (НД) считается проба с водной депривацией (*син.* проба с сухоедением), но применение ее, по данным национального Регистра пациентов с НД, отмечается только в 3,7% случаев, что обуславливает высокие цифры гипердиагностики заболевания, назначение десмопрессина и, как следствие, водной интоксикации, наблюдаемые у 14,6% пациентов [Пигарова, Е. А. и соавт. 2019].

Впервые стандартизированный протокол пробы с депривацией жидкости был представлен Miller M. и соавт. в 1970 году при исследовании 36 пациентов с гипотонической полиурией. На сегодняшний день в литературе имеется ограниченное количество публикаций, отражающих параметры пробы на небольших выборках пациентов [Fenske, W. et al., 2012].

Проба с депривацией жидкости имеет ряд ограничений: продолжительность, длительность получения результатов или временная недоступность лабораторных тестов, а также сравнительно плохая переносимость пациентами, что не позволяет в существенной части случаев получить диагностически значимые результаты.

Следовательно, разработка менее продолжительной и, как следствие, менее трудоемкой для пациента и врача функциональной пробы является актуальной задачей исследования.

Гипоталамические пептиды, такие как вазопрессин, окситоцин, являются наиболее известными и древними в филогенезе, а в последнее десятилетие был открыт новый гипоталамический пептидный гормон — апелин [Flahault, A. et al., 2021]. Однако особенности действия и регуляции данных нейропептидов гипоталамуса еще не до конца изучены.

Дифференциальная диагностика между формами НД и ПП в популяции пациентов с синдромом полидипсии-полиурии нередко представляет сложную задачу и связана с рядом диагностических ошибок [Fralick, M. al., 2019], в связи с чем разработка новых подходов функционального тестирования с изучением спектра гипоталамических гормональных маркеров, участвующих в регуляции водно-электролитного обмена (копептин, окситоцин, апелин), является задачей данного исследования.

Цель исследования

Совершенствование функционального тестирования в дифференциальной диагностике НД и ПП с изучением секреции нейропептидов (копептин, окситоцин, апелин) при прямой и опосредованной осмотической стимуляции.

Задачи исследования

1. Определить диагностическую ценность инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии в предложенном протоколе.
2. Осуществить поиск отрезной точки осмоляльности мочи для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия.
3. Установить операционные характеристики инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия с использованием отрезной точки осмоляльности мочи для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.
4. Оценить выраженность нежелательных явлений при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия в сравнении с используемой для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии пробой с депривацией жидкости.
5. Изучить динамику уровней нейропептидов гипоталамуса (копептина, окситоцина, апелина) на фоне осмотической стимуляции (проба с дегидратацией и инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия) у пациентов с центральной и нефрогенной формами несахарного диабета и первичной полидипсией.
6. Выявить диагностическую значимость исследования нейропептидов в дифференциальной диагностике несахарного диабета и первичной полидипсии.

Научная новизна исследования

Впервые в России дана оценка показателей диагностической информативности применения инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия как альтернативы пробе с депривацией жидкости с целью дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.

Впервые в отечественной практике получены данные об особенностях взаимовлияния гормонов нейроэндокринной системы на регуляцию водно-электролитного обмена при различных осмотических стимулах.

Впервые в мире определена диагностическая значимость использования нейропептидов гипоталамуса (апелин, окситоцин) на фоне проведения проб с осмотической стимуляцией.

Теоретическая и практическая значимость

В работе подробно описан и апробирован протокол проведения инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия с введением ограниченного объема натрия хлорида.

В исследовании определено пороговое значение осмоляльности мочи для проведения дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия.

Результаты работы могут быть использованы для оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ состояния научной проблемы по данным зарубежной и отечественной литературы, разработаны цели, задачи, дизайн и методология диссертационной работы. Автор принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами и в организации проведения лабораторных исследований, лично проводил и осуществлял сбор биологического материала на пробах с осмотической стимуляцией. Автором выполнен основной объем работы по сбору клинико-anamnestических сведений, формированию баз данных, их статистической обработке, а также по подготовке публикаций по теме работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия обладает сопоставимой диагностической ценностью в дифференциальной диагностике несахарного диабета и первичной полидипсии в сравнении с классической совокупностью клинико-лабораторно-инструментальных данных пациентов (включающей пробу с депривацией жидкости) при использовании отрезной точки осмоляльности мочи 377 мОсм/кг.
2. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия переносится пациентами не хуже, чем проба с депривацией жидкости.
3. У пациентов с несахарным диабетом гипернатриемия ассоциирована с повышением уровня окситоцина в крови.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 16 июля 2024 года на расширенной межкафедральной научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены на IV (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021,

2022, 2023, 2024 гг.); на ежегодных европейских конгрессах по эндокринологии (23th European Congress of Endocrinology, 2021 г., Чехия, Прага; 24th European Congress of Endocrinology, 2022 г., Милан, Италия; 25th European Congress of Endocrinology, 2023 г., Стамбул, Турция; 26th European Congress of Endocrinology, Стокгольм, Швеция, 2024 г.), на Congress of the European Neuroendocrine Association, Леон, Франция, 2022 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 2 тезиса в сборниках российских конференций, 7 тезисов зарубежных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиография включает 154 источника литературы (4 отечественных и 150 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 14 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено одномоментное исследование, состоящее из двух этапов.

В исследование включено 95 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии, соответствующих критериям включения, и 8 здоровых добровольцев без нарушения водно-электролитного баланса. Впоследствии часть пациентов ($n = 5$) была исключена в связи с наличием изначально неочевидных критериев исключения (нарушение протокола исследования).

Первый этап работы включал в себя обследование 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Дизайн первого этапа исследования — одномоментный. Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения (представлены в разделе критерии соответствия). На данном этапе проводилось клиническое обследование пациентов, включавшее физикальное и лабораторные исследования, последовательное проведение тестов с осмотической стимуляцией (проба с депривацией жидкости, инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором натрия хлорида). На

основании первого этапа было сформировано две группы: в первую группу включены пациенты с НД, во вторую — с ПП.

Второй этап работы, в связи с ограниченным числом наборов иммуноферментного анализа (ИФА), включал 82 пациента. На данном этапе проводилось исследование 4 групп: в первую включены пациенты с ЦНД, во вторую — пациенты с ННД, третья состояла из пациентов с ПП, четвертая — из здоровых добровольцев. Целью данного этапа исследования являлось проведение лабораторного иммунологического исследования особенности секреции нейропептидов гипоталамуса (копептина, окситоцина, апеллина) исходно и на фоне пробы с водной депривацией и инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором натрия хлорида. Дизайн данного этапа исследования определен как одномоментный. Включение в группы проводилось на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения (представлены в разделе критерии соответствия). Анализ данных включал выявление наиболее диагностически значимых гормонально-биохимических маркеров, определение их значимости в дифференциальной диагностике НД и ПП, степени их влияния на регуляцию водно-электролитного обмена. Дизайны первого и второго этапов научной работы представлены на рисунке 1.

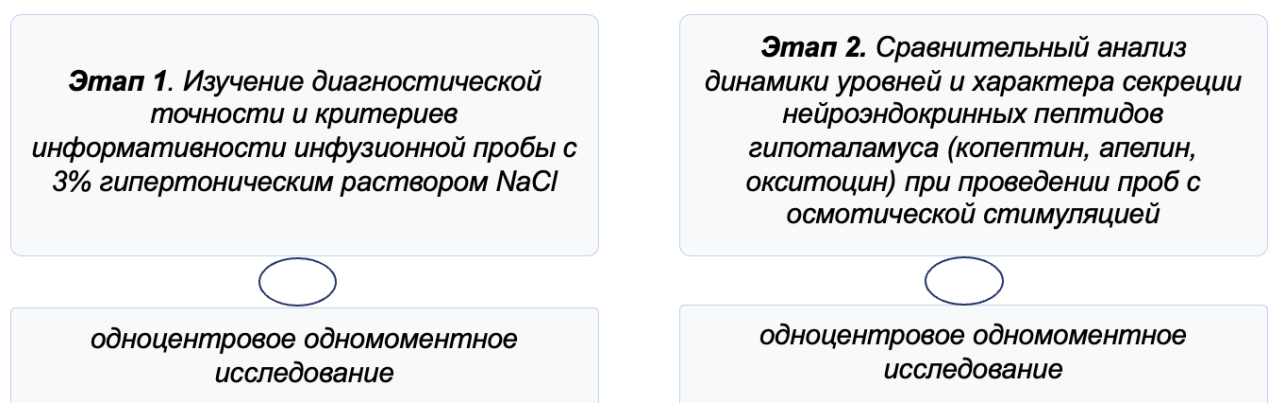


Рисунок 1 — Схематическое изображение структуры работы

Условия проведения

На всех этапах работы набор пациентов проводился на базе Государственного научного центра Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, директор — член-корреспондент РАН Н. Г. Мокрышева) в отделении нейроэндокринологии (зав. отделением — к. м. н. Е. Г. Пржиялковская).

Лабораторные исследования выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией — к. м. н. Л. В. Никанкина).

МРТ проводилась в отделении компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением — к. м. н. Н. В. Тарбаева).

Способ формирования выборки пациентов с синдромом полиурии-полидипсии и здоровых добровольцев — сплошной. Набор пациентов проводился в период с сентября 2021 г. по сентябрь 2023 г.

Несмотря на то что проведено одноцентровое исследование, репрезентативность выборки была обеспечена сплошным включением пациентов согласно критериям включения и исключения, регламентированным для данного состояния отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями, а также тем, что госпитализация пациентов в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России осуществлялась для пациентов всех регионов страны, таким образом исследуемая нами выборка пациентов являлась репрезентативной.

Группа сравнения представлена неорганизованной популяцией условно здоровых добровольцев из числа клинических ординаторов и сотрудников ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Репрезентативность выборки обеспечивается включением здоровых пациентов женского и мужского пола из различных регионов России.

Критерии соответствия

В исследовании участвовали пациенты с синдромом полиурии-полидипсии, находящиеся на стационарном лечении в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с сентября 2021 года по ноябрь 2023 года.

Изучение диагностической точности и критериев информативности инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Общая группа пациентов с синдромом полиурии-полидипсии

Критерии включения:

- 1) мужской и женский пол;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) наличие гипотонической полиурии (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) повышение уровня базального натрия выше 145 ммоль/л;

3) декомпенсация соматических заболеваний, по мнению исследователя.

Формирование выборки первого этапа исследования осуществлялось сплошным способом, включались все наблюдения.

**Сравнительный анализ динамики уровней и характера секреции
нейроэндокринных пептидов гипоталамуса (копептин, апелин, окситоцин) при
проведении проб с осмотической стимуляцией**

Общая группа пациентов с синдромом полиурии-полидипсии

Критерии включения:

- 1) мужской и женский пол;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) наличие гипотонической полиурии (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) повышение уровня базального натрия выше 145 ммоль/л;
- 3) декомпенсация соматических заболеваний, по мнению исследователя.

Формирование выборки второго этапа исследования осуществлялось сплошным способом, включались все наблюдения.

Здоровые добровольцы

Критерии включения:

- 1) мужской и женский пол;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) отсутствие нарушений водно-электролитного обмена по результатам проб с осмотической стимуляцией.

Критерии исключения:

- 1) беременность и период грудного вскармливания;
- 2) декомпенсация соматических заболеваний, по мнению исследователя.

Формирование выборки второго этапа исследования осуществлялось произвольным способом.

Методы исследования

Все медицинские вмешательства у пациентов, включенных в исследование, проводились в соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями и только при наличии показаний у каждого пациента.

Дифференциальная диагностика синдрома полидипсии-полиурии, состояла из следующих этапов:

1. На первом этапе проводился сбор клинико-анамнестических данных — жалоб, анамнеза основного заболевания, анамнеза жизни, наличия психиатрических заболеваний, перенесенных операций; проводилось биохимическое исследование крови и мочи (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , осмоляльность крови, глюкоза, осмоляльность мочи), физикальный осмотр, соответствующий алгоритму пропедевтического системного обследования, измерение показателей роста и подтверждение наличия гипотонической полиурии (объем мочи > 3 л/24 часа или/и > 40 мл/кг массы тела; осмоляльность мочи < 300 мОсм/кг или относительная плотность мочи < 1010 г/л во всех пробах).

2. На втором этапе с целью исключения первичной полидипсии проводились пробы с осмотической стимуляцией (проба с депривацией жидкости и инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl) и десмопрессиновый тест (разделение ЦНД и ННД).

3. На третьем этапе — активный поиск причин, вызвавших заболевание. При ЦНД проводится визуализация структур головного мозга, методом выбора при этом являлась МРТ.

Лабораторные методы исследования

Забор крови из периферической вены для лабораторного обследования выполнялся утром натощак.

Биохимические показатели сыворотки крови, Na^+ (референсный интервал [РИ] 135–145 ммоль/л), K^+ (РИ 3,50–5,10 ммоль/л), Cl (РИ 98–107 ммоль/л), Ca^{2+} (РИ 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1–6,1 ммоль/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).

Определение уровней копептина в плазме крови проводилось методом неавтоматизированного твердофазного ИФА с использованием набора Copeptin (Human) — EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США) по стандартной методике.

Определение уровней апелина проводилось методом неавтоматизированного твердофазного ИФА с использованием набора Apelin-12 (человеческий, мышинный, крысиный, бычий) (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США) по стандартной методике.

Определение уровней окситоцина проводилось методом неавтоматизированного твердофазного ИФА с использованием набора Raybiotech EIA-OXT (Raybiotech, США) по стандартной методике.

Проведение функциональных проб

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

Протокол пробы с водной депривацией

Проба начиналась в 00:00 часов, когда полностью ограничивался прием жидкости и пищи, а также проводился анализ крови на осмоляльность и Na^+ . С 08:00 часов утра каждый час пациент взвешивался, измерялся объем выделенной мочи и ее осмоляльность, проводился клинический осмотр пациента на выявление нежелательных явлений, а также каждые 3 часа и в конце пробы (на пике обезвоживания) проводился забор крови для определения осмоляльности и натрия. Измерения АД и ЧСС проводились на протяжении всего периода обезвоживания.

Критерии прекращения пробы:

- при повышении осмоляльности мочи более 600 мОсм/кг;
- при повышении осмоляльности и/или натрия крови более 145 ммоль/л;
- при потере более 3% массы тела;
- при объективно тяжелом состоянии 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.

Регистрировалось время продолжительности пробы.

Протокол инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Проведение пробы начиналось не позднее 11:00 часов утра. Исходно проводился анализ крови на осмоляльность и натрий. Далее осуществлялось инфузия 300 мл 3%-м гипертонического раствора NaCl. Инфузия проводилась следующим образом: болюсное введение 300 мл 3%-м

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, а также анализ крови на Na^+ , осмоляльность и 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%-го р-ра 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.

Определение уровня нейропептидов гипоталамуса осуществлялось в базальной точке и на пике обезвоживания на пробе с депривацией жидкости, в базальной точке и при достижении максимального уровня Na^+ при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl.

Оценка нежелательных явлений

Нежелательные явления оценивались в течение обеих проб с помощью разработанных индивидуальных опросников, фиксирующих 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). Опросники представлены в Приложениях А и Б.

Проба с десмопрессинном

Данная проба проводилась после окончания пробы с депривацией жидкости. Пациенту назначался 0,1 мг десмопрессина под язык до полного рассасывания. Исходно через 2 и 4 часа после назначения препарата собирался анализ мочи на осмоляльность.

Строго регулировался прием жидкости во время проведения пробы. Объем выпитой жидкости не должен был превышать объема выделенной мочи на пробе с депривацией жидкости.

Интерпретация результатов

Положительный результат пробы (центральный несахарный диабет) считался при повышении осмоляльности мочи на 50% и более, что расценивалось как наличие чувствительности почек к десмопрессину.

Отрицательный результат пробы (нефрогенный несахарный диабет) — повышение осмоляльности мочи на менее чем 50%, что расценивалось как отсутствие чувствительности почек к десмопрессину.

Инструментальные методы

МРТ-исследование головного мозга выполнялось на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens (Erlange, Германия) мощностью поля 1,5 Тесла с толщиной среза 3 мм для сагитальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений.

Внутривенное контрастирование проводилось с помощью введения 0,1 мл/кг гадопентетовой кислоты (Shering, Германия). МРТ выполнено всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

По данным МРТ исследования визуально оценивалось наличие опухоли либо кисты кармана Ратке на момент обследования и присутствие гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза на T1-взвешенных изображениях. МРТ было выполнено всем пациентам, включенным в исследование.

Этическая экспертиза

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проект научного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 24.11.2021 (протокол № 24).

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 — $Me [Q1; Q3]$, качественных признаков в виде абсолютных и относительных частот — $n (\%)$.

Сравнение двух независимых групп по бинарным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера ($TK\Phi_2$), по количественным признакам — с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Сравнение трех независимых групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия Краскелла-Уоллиса с дальнейшим post-hoc анализом.

Сравнение двух зависимых групп по бинарным признакам проводили с помощью критерия МакНемара, по количественным признакам — с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение трех зависимых групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия Фридмана с дальнейшим post-hoc анализом.

Согласованность проб оценивалась коэффициентом Каппа (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>). Рассчитывались операционные характеристики диагностического теста — диагностическая 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.

Поиск отрезных точек выполняли с помощью ROC-анализа. Отрезная точка выбиралась с помощью индекса Юдена. Для оценки диагностической способности отрезной точки рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) с 95%-м доверительным интервалом по методу Клоппера-Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дифференциальная диагностика синдрома полиурии-полидипсии

Общая характеристика группы пациентов с синдромом полиурии-полидипсии

В исследование включено 95 пациентов, проба с депривацией жидкости выполнена у 90 из 95 пациентов в связи с нарушением протокола проведения пробы. Таким образом,

комплаентность на пробе с депривацией жидкости составила 95%, 95%-й ДИ (88%; 98%). Проба с гипертоническим раствором проведена у 95 пациентов, комплаентность 100%, 95%-й ДИ (96%; 100%).

Для достижения целей исследования далее анализировались 90 человек. Основные клинико-демографические и лабораторные характеристики общей группы пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Основные клинико-демографические и лабораторные характеристики общей группы пациентов

	<i>N</i>	<i>Me [Q1; Q3] / n (%)</i>
Возраст, годы	90	36 [27; 48]
Мужской пол	90	29 (32)
ИМТ, кг/м ²	90	26 [22; 32]
Анамнез		
Гипопитуитаризм	90	36 (40)
Вторичный гипогонадизм	90	29 (32)
Вторичная надпочечниковая недостаточность	90	25 (28)
Вторичный гипотиреоз	90	32 (36)
Дефицит гормона роста	90	12 (13)
Гиперпролактинемия	90	14 (16)
Наличие кисты кармана Ратке	90	7 (8)
Гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза	90	54 (60)
Наличие опухоли на момент обследования	90	12 (13)
Послеоперационный пациент	90	32 (36)
Полидипсия, л	90	6,0 [5,0; 8,0]
Полиурия, л	90	6,0 [5,0; 8,0]
Лабораторные данные		
Na ⁺ , базальная точка, ммоль/л	90	139,4 [138,1; 140,9]
Осмоляльность плазмы, базальная точка, мОсм/кг	90	289 [285; 292]
Осмоляльность мочи, базальная точка, мОсм/кг	90	142 [139,1; 310]
K ⁺ , ммоль/л	90	4,3 [4,0; 4,6]

Продолжение таблицы 1

Ca ²⁺ , ммоль/л	90	2,4 [2,3; 2,5]
Глюкоза, ммоль/л	90	4,75 [4,41; 5,10]

Первым этапом диагностического алгоритма являлась оценка клинических жалоб, тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Особое внимание уделялось основным жалобам, отражающим состояние дегидратации, характерное для пациентов с НД. К данным жалобам отнесены жажда, сухость во рту, сухость слизистых, отсутствие потоотделения. Частота основных клинических симптомов у пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Основные клинические проявления у пациентов с НД и ПП

	<i>Первичная полидипсия</i>		<i>Несахарный диабет</i>	
	N	n (%)	N	n (%)
Сухость во рту	42	28 (67)	48	46 (96)
Жажда	42	42 (100)	48	48 (100)
Полиурия	42	42 (100)	48	47 (98)
Полидипсия	42	42 (100)	48	47 (98)

В данном исследовании жалобы на повышенную жажду и полидипсию предъявляли все пациенты с ПП и ЦНД за исключением одного пациента с адипсической формой заболевания. Однако, сухость во рту у пациентов с НД (96%) встречалась чаще, в сравнении с группой ПП (67%).

Результаты проб с осмотической стимуляцией

На втором этапе обследования были проведены 2 пробы с осмотической стимуляцией: проба с депривацией жидкости, инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl. Согласно полученным данным, при проведении пробы с депривацией жидкости диагноз НД был поставлен 42 пациентам, тогда как на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl — 48 пациентам. Согласованность результатов двух проб является существенной — Каппа = 0,823, 95%-й ДИ (0,707; 0,939) (таблица 3).

Таблица 3 — Согласованность результатов двух проб (n = 90)

		Проба с депривацией жидкости	
		НД	ПП
Проба с гипертоническим раствором	НД	41	7
	ПП	1	41

По результатам анализа совокупности клиникоанамнестических, лабораторных и инструментальных данных, результатов пробы с депривацией жидкости у 48 (53%) диагностирован НД, у 42 (47%) пациентов — ПП. Согласованность заключительного диагноза и пробы с гипертоническим раствором является отличной: Каппа = 0,955, 95%-й ДИ (0,894; 1,000) (таблица 4).

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), результата пробы с депривацией жидкости, интерпретированного согласно клиническим рекомендациям [Дедов, И. И. и соавт., 2018]. Заключительный диагноз устанавливался независимо двумя экспертами, «ослепленными» от иных данных о пациенте. При несовпадении оценок привлекался третий независимый эксперт. Заключительный диагноз использовался как референсный тест для оценки диагностической точности инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl.

Таблица 4 — Согласованность заключительного диагноза и результатов пробы с гипертоническим раствором (n = 90)

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

Операционные характеристики инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl:

- ДЧ = 98%, 95%-й ДИ (89%; 100%);
- ДС = 98%, 95%-й ДИ (87%; 100%);
- ПЦПР = 98%, 95%-й ДИ (89%; 100%);
- ПЦОР = 98%, 95%-й ДИ (87%; 100%).

Описательная статистика и сравнение групп пациентов, сформированных по заключительному диагнозу, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Описательная статистика и сравнение групп пациентов с НД и ПП

	<i>НД</i>		<i>ПП</i>		<i>P</i>
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Возраст, годы	48	34 [28; 45]	42	37 [27; 51]	0,331 ¹
Мужской пол	48	17 (35)	42	12 (29)	0,508 ²
ИМТ, кг/м ²	48	30 [24; 33]	42	25 [21; 28]	0,008 ¹
Анамнез					
Гипопитуитаризм	48	31 (65)	42	5 (12)	< 0,001 ²
Вторичный гипогонадизм	48	27 (56)	42	2 (5)	< 0,001 ²
Вторичная надпочечниковая недостаточность	48	24 (50)	42	1 (2)	< 0,001 ²
Вторичный гипотиреоз	48	27 (56)	42	5 (12)	< 0,001 ²
Дефицит гормона роста	48	12 (25)	42	0 (0)	< 0,001 ²
Гиперпролактинемия	48	11 (23)	42	3 (7)	0,046 ²
Наличие кисты кармана Ратке	48	3 (6)	42	4 (10)	0,701 ²
Гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза	48	19 (40)	42	35 (83)	< 0,001 ²
Наличие опухоли на момент обследования	48	11 (23)	42	1 (2)	0,005 ²
Утолщение воронки гипофиза	13	4 (31)	16	1 (6)	0,144 ²
Послеоперационный пациент	48	27 (56)	42	5 (12)	< 0,001 ²
Полидипсия, л	48	6,0 [5,0; 9,5]	42	5,5 [5,0; 7,0]	0,038 ¹
Полиурия, л	48	6,0 [5,0; 9,0]	42	5,5 [5,0; 7,0]	0,146 ¹

Продолжение таблицы 5

	ИД		III		P
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Лабораторные данные					
Na ⁺ , базальная точка, ммоль/л	48	140,1 [138,7; 142,0]	42	139,0 [137,9; 139,7]	0,003 ¹
Осмоляльность плазмы, базальная точка, Осм/л	48	290 [287; 293]	42	288 [284; 290]	0,006 ¹
Осмоляльность мочи, базальная точка, Осм/л	24	117 [78; 179]	16	228 [128; 359]	0,027 ¹
Калий, ммоль/л	48	4,2 [3,9; 4,5]	42	4,4 [4,1; 4,6]	0,297 ¹
Кальций, ммоль/л	48	2,4 [2,3; 2,5]	42	2,4 [2,3; 2,4]	0,916 ¹
Глюкоза, ммоль/л	48	4,71 [4,41; 5,18]	42	4,84 [4,40; 5,06]	0,786 ¹
Примечание: Поправка Бонферрони P ₀ = 0,05/22 = 0,002; ¹ – ТКФ ₂ ; ² – U-тест					

Статистически значимые различия обнаружены по характерным проявлениям патологии гипоталамо-гипофизарной области: частоте гипопитуитаризма, вторичного гипогонадизма, вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, дефициту гормона роста, наличию гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза, предшествующего оперативного вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области.

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

Нежелательное явление в виде озноба встречалось статистически значимо чаще на пробе с инфузией 3%-м гипертонического раствора NaCl. Для других признаков обезвоживания (головокружение, туман перед глазами, головная боль) и повышения уровня $\text{Na}^+ > 155$ ммоль/л наблюдалась статистическая тенденция к большим частотам в этой же группе. Характеристика нежелательных явлений у пациентов при выполнении тестов с осмотической стимуляцией представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Сравнение частот нежелательных явлений на пробах с осмотической стимуляцией

	<i>Проба с депривацией жидкости</i>		<i>Проба с 3%-м гипертоническим раствором NaCl</i>		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
<i>I</i>	2	3	4	5	6
$\text{Na}^+ > 155$ 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
1	2	3	4	5	6
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

Продолжение таблицы 7

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

Примечание: Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/17 \approx 0,00294$; ¹ – Критерий МакНемара; ² – Критерий Вилкоксона

При сравнении частоты нежелательных явлений с представленными в работе Fenske W. и соавт. показано, что частота головокружения и головной боли у пациентов в модифицированном нами варианте протокола пробы встречалось реже: 68 и 67% против 23 и 24% соответственно [Fenske, W., et.al 2018]. Разница в возникновении симптомов обезвоживания, по всей видимости, связана с введением нами меньшего количества гипертонического раствора, что, очевидно, подтверждает лучшую переносимость пациентами модифицированного варианта пробы.

Результаты разработки критериев дифференциальной диагностики НД и ПП при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Согласно задаче исследования, нами был выполнен поиск отрезной точки осмоляльности мочи при проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором NaCl, которая позволила бы с высокой точностью дифференцировать НД и ПП. В связи с чем был проведен ROC-анализ площади под кривой (AUC) ROC = 0,981; 95%-й ДИ 0,960–1,000; $p < 0,001$), по результатам которого получена отрезная точка — 377 мОсм/кг (рисунок 2). Матрица классификации представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Матрица классификации заключительного диагноза и уровней осмоляльности мочи на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Осмоляльность мочи	Заключительный диагноз	
	Несахарный диабет	Первичная полидипсия
≤ 377 мОсм/кг	43	1
> 377 мОсм/кг	5	41

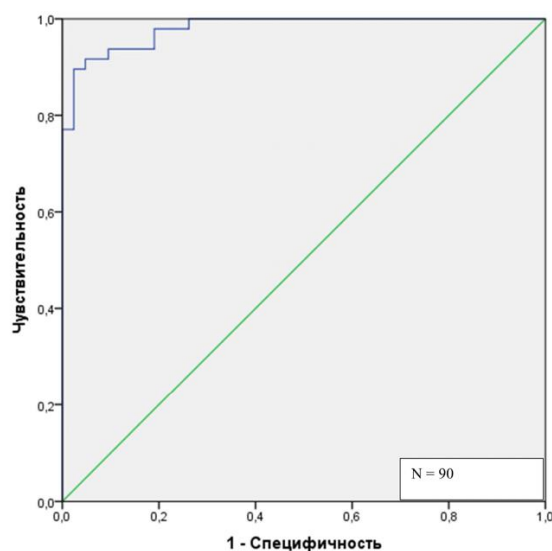


Рисунок 2 — ROC-анализ поиска отрезной точки осмоляльности мочи на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Операционные характеристики пробы при использовании отрезной точки 377 мОсм/кг:

- ДЧ = 89%, 95%-й ДИ (77%; 97%);
- ДС = 98%, 95%-й ДИ (87%; 100%);
- ПЦПР = 98%, 95%-й ДИ (88%; 100%);
- ПЦОР = 89%, 95%-й ДИ (76%; 96%).

Таким образом, пороговым значением (отрезной точкой) осмоляльности мочи для проведения дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия является значение 377 мОсм/кг.

Особенности секреции нейропептидов гипоталамуса у пациентов с синдромом полиурии-полидипсии и здоровых добровольцев

На втором этапе исследования нами был проведен анализ 82 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии и 8 здоровых добровольцев.

Из 82 пациентов 39 отнесены к группе НД, из них 32 пациента с ЦНД, 7 — с ННД, 29 пациентов составили группу ПП, 8 пациентов представляли собой группу из здоровых добровольцев.

Проведен сравнительный анализ динамики нейропептидов на пробе с депривацией жидкости в базальной точке, через 8 часов обезвоживания и на пике обезвоживания. В группе пациентов с НД уровень окситоцина на пике обезвоживания был статистически значимо выше по сравнению с базальной точкой.

В группе пациентов с ЦНД уровень окситоцина на пике обезвоживания был на уровне статистической тенденции выше по сравнению с базальной точкой. В группе пациентов с ННД уровень окситоцина через 8 часов был статистически значимо выше по сравнению с базальной точкой (таблица 9).

Таблица 9 — Сравнительный анализ динамики нейропептидов на пробе с депривацией жидкости

Признак	Базальная точка (группа 1)		8 часов (группа 2)	На пике обезвоживания (группа 3)			p, критерий Фридман а	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Несахарный диабет								
Копептин	39	0,571 [0,455; 0,646]	39	0,593 [0,446; 0,675]	39	0,550 [0,447; 0,735]	0,232	-
Окситоцин	39	9,577 [6,119; 31,500]	39	15,679 [7,286; 31,000]	39	18,300 [9,157; 39,350]	0,008	p ₁₋₂ = 0,643 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,840
Апелин	39	1,26 [0,93; 1,66]	39	1,22 [0,88; 1,66]	39	1,33 [1,07; 1,64]	0,426	-
Копептин	32	0,566 [0,435; 0,656]	32	0,581 [0,435; 0,671]	32	0,559 [0,443; 0,728]	0,458	-
Окситоцин	32	9,439 [6,129; 29,521]	32	11,064 [6,510; 29,077]	32	18,357 [8,335; 38,075]	0,023	-
Апелин	32	1,34 [0,97; 1,66]	32	1,25 [0,88; 1,68]	32	1,36 [0,98; 1,63]	0,856	-
Нефрогенный несахарный диабет								
Копептин	7	0,577 [0,490; 0,628]	7	0,593 [0,545; 0,661]	7	0,460 [0,447; 0,692]	0,368	-

Продолжение таблицы 9

Окситоцин	7	9,722 [6,168; 37,100]	7	24,486 [19,211; 73,800]	7	12,944 [11,849; 68,450]	0,012	$p_{1-2} = 0,047^*$ $p_{1-3} = 0,094$ $p_{2-3} = 1,000$
Апелин	7	0,98 [0,86; 1,50]	7	1,08 [0,94; 1,48]	7	1,26 [1,16; 1,60]	0,163	-
Первичная полидипсия								
Копептин	29	0,534 [0,423; 0,695]	29	0,583 [0,483; 0,847]	29	0,575 [0,386; 0,772]	0,343	-
Окситоцин	29	14,150 [6,883; 25,227]	29	16,322 [9,003; 29,000]	29	9,872 [5,885; 17,743]	0,179	-
Апелин	29	1,40 [0,92; 1,85]	29	1,38 [0,92; 1,66]	29	1,35 [0,93; 1,78]	0,295	-
Здоровые добровольцы								
Копептин	8	0,638 [0,501; 0,810]	8	0,547 [0,427; 0,591]	8	0,628 [0,397; 0,701]	0,882	-
Окситоцин	8	9,221 [7,339; 11,073]	8	9,528 [7,304; 11,550]	8	13,339 [9,039; 15,576]	0,197	-
Апелин	8	1,14 [0,56; 1,44]	8	1,26 [0,84; 1,62]	8	1,56 [0,81; 2,23]	0,417	-
Примечание: Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$, * – пик обезвоживания – показатель в точке, в которой осмоляльность мочи была максимальной								

При проведении сравнительного анализа уровней нейропептидов на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl в базальной точке и на пике обезвоживания статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 10).

При проведении сравнительного анализа динамики уровней нейропептидов пациентов с НД, ПП и здоровых добровольцев на пробе с депривацией жидкости в группе пациентов с ПП статистически значимо снизился уровень окситоцина на пике обезвоживания по сравнению с группами НД и здоровыми добровольцами, в то время как увеличение уровня окситоцина в группе НД и у здоровых добровольцев было сопоставимо.

Таблица 10 — Сравнительный анализ динамики нейропептидов на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором NaCl

Признак	Базальная точка		На пике обезвоживания*		Р-критерий Вилкоксона
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Несахарный диабет					
Копептин	39	0,646 [0,485; 0,800]	39	0,600 [0,500; 0,700]	0,638
Окситоцин	39	11,009 [6,201; 22,373]	39	16,800 [9,993; 35,950]	0,322
Апелин	39	1,10 [0,80; 1,50]	39	1,20 [0,80; 1,40]	0,911
Центральный несахарный диабет					
Копептин	32	0,600 [0,492; 0,800]	32	0,600 [0,487; 0,677]	0,421
Окситоцин	32	11,155 [5,986; 18,689]	32	15,705 [10,165; 24,631]	0,184
Апелин	32	1,10 [0,80; 1,50]	32	1,15 [0,80; 1,40]	0,919
Нефрогенный несахарный диабет					
Копептин	7	0,700 [0,528; 0,950]	7	0,646 [0,552; 0,850]	0,578
Окситоцин	7	11,000 [6,649; 74,600]	7	17,918 [7,728; 67,900]	0,688
Апелин	7	1,00 [0,95; 1,60]	7	1,20 [1,00; 1,45]	0,916
Первичная полидипсия					
Копептин	29	0,509 [0,423; 0,700]	29	0,635 [0,459; 0,735]	0,245
Окситоцин	29	11,009 [7,310; 23,600]	29	13,898 [8,011; 19,877]	1,000
Апелин	29	1,20 [0,99; 1,50]	29	1,30 [0,93; 1,50]	0,851
Здоровые добровольцы					
Копептин	8	0,587 [0,462; 0,703]	8	0,664 [0,601; 0,788]	0,641
Окситоцин	8	9,892 [8,356; 12,418]	8	12,689 [9,165; 14,445]	1,000
Апелин	8	0,94 [0,67; 1,63]	8	1,80 [0,78; 2,00]	0,176

Сравнительный анализ групп пациентов с НД, ПП и здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов представлен в таблице 11. При проведении сравнительного анализа динамики уровней нейропептидов пациентов с ЦНД, ПП и здоровых добровольцев на пробе с депривацией жидкости в группе ПП статистически значимо снизился уровень окситоцина на пике обезвоживания по сравнению с группами

ЦНД и здоровыми добровольцами, в то время как увеличение уровня окситоцина в группе ЦНД и у здоровых добровольцев было сопоставимо.

Таблица 11 — Сравнительный анализ групп пациентов с НД, ПП и здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов

Признак	Несахарный диабет (группа 1)		Первичная полидипсия (группа 2)		Здоровые добровольцы (группа 3)		<i>p</i> – критерий Краскелла- Уоллиса	<i>p</i> , <i>post-hoc</i>
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
Проба с депривацией жидкости								
Дельта* копептина	39	0,004 [-0,086; 0,155]	29	0,036 [-0,213; 0,223]	8	0,003 [-0,354; 0,170]	0,797	-
Дельта окситоцина	39	4,861 [-0,057; 20,568]	29	-3,789 [-7,904; 1,895]	8	3,703 [1,587; 5,778]	0,001	p₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,045
Дельта апелина	39	0,10 [-0,26; -0,42]	29	-0,11 [-0,38; 0,32]	8	0,05 [-0,04; -0,90]	0,331	-
Проба с гипертоническим раствором								
Дельта копептина	39	0,000 [-0,102; 0,100]	29	0,100 [-0,100; 0,324]	8	0,092 [-0,098; 0,237]	0,361	-
Дельта окситоцина	39	1,800 [-3,929; 11,767]	29	0,630 [-4,584; 8,636]	8	2,378 [-5,936; 5,517]	0,749	-
Дельта апелина	39	0,00 [-0,10; 0,15]	29	0,00 [-0,27; 0,30]	8	-0,11 [-0,08; 0,69]	0,379	-
Примечание: * – дельта = базальная точка – точка на пике обезвоживания. Поправка Бонферрони P ₀ = 0,05/3 = 0,017. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия								

Сравнительный анализ групп пациентов с ЦНД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Сравнительный анализ групп пациентов с ЦНД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов

Признак	Центральный несахарный диабет (группа 1)		Первичная полидипсия (группа 2)		Здоровые добровольцы (группа 3)		<i>p</i> – критерий Краскелла- Уоллиса	<i>p</i> , <i>post-hoc</i>
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
Проба с депривацией жидкости								
Дельта* копептина	32	0,011 [-0,064; 0,144]	29	0,036 [-0,213; 0,223]	8	0,003 [-0,354; 0,170]	0,816	-

Продолжение таблицы 12

Дельта окситоцина	32	4,798 [-1,549; 17,100]	29	-3,789 [-7,904; 1,895]	8	3,703 [1,587; 5,778]	0,005	p₁₋₂ = 0,010 p ₁₋₃ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,045
Дельта апеллина	32	0,08 [-0,30; 0,31]	29	-0,11 [-0,38; 0,32]	8	0,05 [-0,04; 0,90]	0,382	-
Проба с гипертоническим раствором								
Дельта копептина	32	0,000 [-0,128; 0,100]	29	0,100 [-0,100; 0,324]	8	0,092 [-0,098; 0,237]	0,256	-
Дельта окситоцина	32	1,832 [-3,097; 12,293]	29	0,630 [-4,584; 8,636]	8	2,378 [-5,936; 5,517]	0,565	-
Дельта апеллина	32	0,00 [-0,10; 0,20]	29	0,00 [-0,27; 0,30]	8	0,11 [-0,08; 0,69]	0,370	-
<i>Примечание:</i> * – дельта = базальная точка – точка на пике обезвоживания. Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия								

При проведении сравнительного анализа динамики уровней нейропептидов пациентов с ННД, ПП и здоровых добровольцев на пробе с депривацией жидкости в группе ПП статистически значимо снизился уровень окситоцина на пике обезвоживания по сравнению с группами ННД и здоровыми добровольцами, в то время как увеличение уровня окситоцина в группе ННД и у здоровых добровольцев было сопоставимо.

Сравнительный анализ групп пациентов с ННД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов представлен в таблице 13.

Таблица 13 — Сравнительный анализ групп пациентов с ННД, ПП и у здоровых добровольцев по уровню динамики нейропептидов

Признак	Нефрогенный несахарный диабет (группа 1)		Первичная полидипсия (группа 2)		Здоровые добровольцы (группа 3)		<i>p</i> – критерий Краскелла- Уоллиса	<i>p</i> , post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
Проба с депривацией жидкости								
Дельта* копептина	7	-0,045 [-0,094; 0,216]	29	0,036 [-0,213; 0,223]	8	0,003 [-0,354; 0,170]	0,733	-
Дельта окситоцина	7	6,500 [4,042; 31,350]	29	-3,789 [-7,904; 1,895]	8	3,703 [1,587; 5,778]	0,002	p₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ = 0,567 p ₂₋₃ = 0,045
Дельта апеллина	7	0,42 [-0,03; 0,48]	29	-0,11 [-0,38; 0,32]	8	0,05 [0,04; 0,90]	0,208	-
Проба с гипертоническим раствором								
Дельта копептина	7	0,100 [-0,055; 0,174]	29	0,100 [-0,100; 0,324]	8	0,092 [-0,098; 0,237]	1,000	-

Продолжение таблицы 13

Дельта окситоцина	7	-0,705 [-12,800; 4,881]	29	0,630 [-4,584; 8,636]	8	2,378 [-5,936; 5,517]	0,806	-
Дельта апеллина	7	0,00 [-0,20; 0,10]	29	0,00 [-0,27; 0,30]	8	0,11 [-0,08; 0,69]	0,457	-
Примечание: * – дельта = базальная точка – точка на пике обезвоживания. Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия								

Взаимосвязи показателей уровня натрия и нейропептидов гипоталамуса на функциональных пробах с осмотической стимуляцией

В группах пациентов с НД и ПП был проведен корреляционный анализ. Результаты представлены исходя из значения показателя статистической значимости с учетом поправки на множественные сравнения, рассчитанного при проверке 6 гипотез ($P_{0\max} = 0,005$). Из изучаемых нейропептидов гипоталамуса у пациентов с НД значения уровня Na^+ сохраняют связь лишь с окситоцином. В данной исследуемой подгруппе отмечается умеренная отрицательная корреляция с уровнями Na^+ и окситоцина на пике обезвоживания во время пробы с депривацией жидкости ($p = 0,007$, $r = -0,43$ метод Спирмена).

Тогда как в подгруппе пациентов с ПП выявлены статистически значимые корреляции с Na^+ , с копептином и апеллином. Показатели Na^+ имеют умеренную отрицательную корреляцию с апеллином через 8 часов ($p = 0,006$, $r = -0,50$ метод Спирмена) на пике обезвоживания ($p = 0,005$, $r = -0,51$ метод Спирмена) на пробе с депривацией жидкости. Показатели Na^+ закономерно имеют прямую связь с уровнем копептина и отражают положительную сильную корреляцию на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором ($p < 0,001$, $r = 1,00$ метод Спирмена).

Определение диагностической ценности нейропептидов гипоталамуса в дифференциальной диагностике НД и ПП

При сравнительном анализе пациентов с НД и ПП обнаружена статистическая тенденция к различиям по уровню окситоцина на пике обезвоживания на пробе с депривацией жидкости и по уровню апеллина через 1 час на инфузионной пробе с 3%-м гипертоническим раствором (таблица 14).

Таблица 14 — Сравнительный анализ групп пациентов с НД и ПП по уровню нейропептидов

Признак	НД		ПП		Р-критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Проба с депривацией жидкости					
На тике обезвоживания					
Копептин	39	0,550 [0,447; 0,735]	29	0,575 [0,386; 0,772]	0,931
Окситоцин	39	18,300 [9,157; 39,350]	29	9,872 [5,885; 17,743]	0,043*
Апелин	39	1,33 [1,06; 1,64]	29	1,35 [0,93; 1,78]	0,911
Проба с гипертоническим раствором					
Базальная точка					
1 час					
Копептин	8	0,700 [0,600; 0,750]	5	0,961; 0,635; 1,105; 0,459; 0,244	0,825
Окситоцин	8	33,750 [12,175; 58,325]	5	19,207; 8,011; 53,041; 5,573; 18,549	0,354
Апелин	8	0,90 [0,78; 1,18]	5	2,5; 5,0; 1,2; 1,9; 0,933	0,033*
Примечание: Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/3 = 0,017$. * – обозначены тенденции к статистически значимым различиям					

ВЫВОДЫ

1. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия в предлагаемом протоколе обладает высокой (98%, 95%-й ДИ 92–100%) общей диагностической точностью для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии при применении порогового значения осмоляльности мочи 377 мОсм/кг.

2. При проведении инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия частота нежелательных явлений была сопоставима с таковой на пробе с депривацией жидкости, что свидетельствует об удовлетворительной переносимости пробы.

3. При сравнении динамики уровней нейропептидов в различных группах на пробе с депривацией жидкости получены данные о снижении уровня окситоцина у пациентов с первичной полидипсией, в то время как среди пациентов с центральным, нефрогенным несахарным диабетом и здоровыми добровольцами выявлено увеличение уровня нейропептида.

4. Для пациентов с несахарным диабетом характерно повышение уровня окситоцина в условиях длительного обезвоживания в сравнении с его базальными значениями.

5. Нейропептиды гипоталамуса: копеппин, окситоцин и апеллин не обладают диагностической ценностью в дифференциальной диагностике несахарного диабета и первичной полидипсии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инфузионная проба с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия в представленном протоколе рекомендуется к проведению как альтернативный функциональный метод дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии.

2. В интерпретации результатов инфузионной пробы с 3%-м гипертоническим раствором хлорида натрия предложено использование отрезной точки осмоляльности мочи 377 мОсм/кг, позволяющей дифференцировать несахарный диабет и первичную полидипсию с высокой диагностической точностью: осмоляльность мочи ≤ 377 мОсм/кг — служит аргументом в пользу диагноза несахарного диабета, при больших значениях — в пользу диагноза первичной полидипсии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности водно-электролитного баланса у лиц старшей возрастной группы / Н. Н. Катамадзе, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова, Н. Г. Мокрышева // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — № 6. — С. 28-36. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl13214>.
2. Катамадзе, Н. Н. Диагностика и тактика ведения пациента с центральным несахарным диабетом на примере клинического случая / Н. Н. Катамадзе, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — № 68(5). — С. 39-44. — <https://doi.org/10.14341/probl13103>.
3. Дифференциальная диагностика и тактика ведения пациента с первичным гипопаратиреозом на примере клинического случая / Н. Н. Катамадзе, А. А. Цкаева, Е. А. Пигарова [и др.] // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — № 69(6). — С. 54-62. — <https://doi.org/10.14341/probl13311>.
4. Проба с гипертоническим раствором для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии: оценка диагностической точности / Н. Н. Катамадзе, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — № 21(1). — С. 5-13. — <https://doi.org/10.14341/omet13093>.
5. Новые диагностические критерии функциональных проб для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии / Н. Н. Катамадзе, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. — Т. 21. — № 3. — <https://doi.org/10.14341/omet13132>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВП – аргинин вазопрессин

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

МРТ – магниторезонансная томография

НД – несахарный диабет

ННД – нефрогенный несахарный диабет

ПЦРП – прогностическая ценность положительного результата

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного

ПП – первичная полидипсия

ЦНД – центральный несахарный диабет

NaCl – хлорид натрия