



Лечение центральной формы несахарного диабета вследствие нейросаркоидоза

Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Пигарова, kpigarova@gmail.com

В статье рассмотрен клинический случай пациентки с центральным несахарным диабетом (ЦНД) на фоне саркоидоза: методы диагностики и лечения ЦНД. Показано, что на фоне применения десмопрессина (препарата Вазомирин) эффективно купируются такие симптомы заболевания, как избыточная жажда и полиурия.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, нейросаркоидоз, жажда, полиурия, десмопрессин

Введение

Патогенез центрального несахарного диабета (ЦНД) связан с абсолютным дефицитом гормона вазопрессина (нарушение синтеза и/или секреции) и невозможностью реабсорбции воды в почках, вследствие чего развиваются выраженная жажда и экскреция большого количества разведенной мочи [1]. Популяционная распространенность данного заболевания в России составляет 0,004%, однако в последнее время отмечается тенденция к его росту из-за повышения числа оперативных вмешательств на головном мозге, а также черепно-мозговых травм, в результате которых развитие ЦНД наблюдается практически в 30% случаев [2].

Нейросаркоидоз – редкий агрессивный вариант системного саркоидоза, который может поражать гипоталамо-гипофизарную область и вызывать вторичные эн-

докринные нарушения. Причиной саркоидоза является хроническое воспалительное заболевание с локализацией процесса в различных органах и тканях, однако наиболее часто поражаются легкие [3]. В последнее десятилетие улучшилось понимание иммунопатогенеза заболевания. Его развитие связывают с инфекционными заболеваниями, иммунологическими механизмами и полигенной генетической предрасположенностью [4]. Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Распространенность его составляет 8–10 человек на 100 тыс. населения [3].

Неврологическое повреждение при саркоидозе отмечается у 5–15% пациентов, в то время как результаты аутопсии показывают, что субклиническое повреждение наблюдается примерно в 25% случаев. Прогноз при нейросаркоидозе

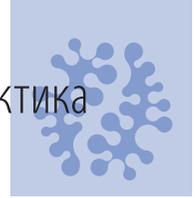
дозе неблагоприятный и в 10–18% случаев ассоциирован со смертью [5].

При нейросаркоидозе может быть поражена любая область головного мозга, но чаще страдают черепно-мозговые нервы, гипоталамус и гипофиз [5, 6].

Гипоталамо-гипофизарные проявления саркоидоза достаточно редки и составляют менее 1% интраселлярных объемных образований [7]. Как правило, пульмонологи и неврологи, которые наблюдают пациентов с нейросаркоидозом, мало внимания уделяют эндокринным осложнениям, недооценка которых может привести к фатальному исходу. Необходимо отметить, что только некоторые немногочисленные исследования по саркоидозу включали оценку состояния гипоталамо-гипофизарной системы [8–10].

Самыми частыми эндокринными проявлениями нейросаркоидоза считаются ЦНД (17–90% случаев) и гиперпролактинемия (3–32% случаев), недостаточность секреции гормонов аденогипофиза встречается крайне редко [5].

К сожалению, при инфильтративных заболеваниях гипофиза, к которым относится саркоидоз, диагностика проводится несвоевременно. Пациенты длительное время, нередко годами, не получают необходимого лечения ЦНД, что резко снижает качество их жизни из-за постоянной и мучи-



тельной жажды и необходимости приема большого количества жидкости и ее выведения (табл. 1) [11]. Рассмотрим клинический случай ЦНД на фоне саркоидоза.

Клинический случай

Пациентка А. 64 лет обратилась в Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) с жалобами на выраженную жажду (объем потребляемой жидкости до 6–8 л в сутки), обильное и учащенное мочеиспускание (цвет мочи светлый), необходимость вставать ночью для мочеиспускания и питья (в среднем два-три раза), сухость кожи, периодически возникающие головокружения, умеренную головную боль, сухой кашель, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что четыре года назад на основании гистологического исследования верифицирован диагноз «саркоидоз легких». Пациентка получала лечение преднизолоном в дозе 30 мг в сутки в течение двух недель, далее – циклофосфаном, к которому при обострении заболевания добавляли плазмаферез (всего три сеанса), по необходимости также проводились ингаляции

Беродуалом с помощью небулайзера. На данной терапии больная чувствовала себя удовлетворительно. Через два года с момента диагностики саркоидоза легких пациентка отметила ухудшение состояния: ежедневный озноб в вечернее время без значимого повышения температуры и потливости в течение двух-трех недель, купированный самостоятельно. Еще через шесть месяцев к описанной симптоматике добавились жажда и полиурия, но к врачу по их поводу она обратилась только через год. При обследовании в клиническом анализе мочи отмечено только снижение относительной плотности – до 1010 г/л. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга в проекции теменной, височной и затылочных костей определялись гиподенсивные зоны плотностью от -50 до -36 НУ размером от 5 до 10 мм, в проекции шишковидной железы и задних рогов боковых желудочков – петрификаты неправильной формы средних размеров с четкими контурами. Состояние расценено как нейросаркоидоз, в связи с чем

проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение пяти дней. В дальнейшем пациентка была переведена на поддерживающую терапию: метилпреднизолон в дозе 4 мг по четыре таблетки в сутки, аспаркам по три таблетки в сутки, циклофосфан в дозе 0,2 г два раза в неделю, омепразол в дозе 20 мг на ночь. Аллергический и наследственный анамнезы у пациентки отягощены не были.

При поступлении в ЭНЦ общее состояние больной охарактеризовано как относительно удовлетворительное. Конституция гипертеническая. Кожные покровы нормальной окраски, выражена сухость кожи. Видимые слизистые розовые, сухие. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена по абдоминальному типу. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Щитовидная железа расположена в типичном месте, не увеличена, мягко-эластической консистенции, узловые образования не пальпировались. Рост – 164 см. Масса тела – 77 кг. Индекс массы тела – 28,6 кг/м². Сердечно-сосудистая система:

Таблица 1. Клинические проявления ЦНД

Клинические проявления	Описание
<i>Первичные – вследствие несахарного диабета</i>	
Жажда	Полидипсия, количество выпиваемой жидкости составляет от 3 до 20 л
Полиурия	Обильное, учащенное мочеиспускание, соответствующее объему выпитой жидкости
Никтурия	Ночное мочеиспускание
Общая дегидратация	Сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения; при неадекватности восполнения потерь жидкости наступает резко выраженная дегидратация, проявляющаяся общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, сгущением крови, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением
Желудочно-кишечные проявления	Постоянная перегрузка водой приводит к растяжению желудка, снижению секреторной функции желудочно-кишечного тракта, запорам
<i>Вторичные – вследствие объемного процесса в области гипофиза</i>	
Эндокринные нарушения	Недостаток/избыток гормонов передней доли гипофиза
Нарушение зрения	Сужение полей зрения, атрофия зрительного нерва, диплопия и др.
Неврологическая симптоматика	Головные боли, птоз, косоглазие, анизокория и др.

Эндокринология



артериальное давление справа – 130/90 мм рт. ст., частота пульса – 60 в минуту, область сердца визуально не изменена, тоны приглушены, ритмичны, перкуторно границы сердца в пределах нормы. Органы дыхания: дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, легочный звук притуплен, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Органы пищеварения: язык чистый, живот мягкий и безболезненный, печень не выступает из-под реберной дуги, склонность к запорам. Мочевыделительная система: мочеиспускание свободное, учащенное, обильное, симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Нервная система и органы чувств: сознание ясное, правильно ориентирована в пространстве

и собственной личности. Костно-мышечная система: визуально не изменена.

При обследовании выявлено обезвоживание: в общем анализе крови на фоне восьмичасового ограничения жидкости отмечено повышение гематокрита до 46% и гемоглобина до 148 г/л, в биохимическом анализе крови – гипернатриемия и гиперосмоляльность (табл. 2 и 3). В клиническом анализе мочи отмечено снижение относительной плотности до 1004 г/л и осмоляльности до 0,134 Осм/кг. Данные изменения позволили лабораторно подтвердить диагноз несахарного диабета [12]. Для дифференциальной диагностики нефрогенной и центральной форм заболевания проведен тест, оценивающий чувствительность

к десмопрессину. Он показал повышение осмоляльности мочи до 0,316 (+235%) через 2 часа и до 0,492 (+367%) через 4 часа после интраназального приема 10 мкг десмопрессина в форме спрея, что свидетельствовало о ЦНД (рис. 1) [11]. Применение десмопрессина также способствовало значительному снижению жажды и полиурии. Данный эффект длился 10–11 часов [13].

Пациентке с учетом выявления ЦНД и анамнестических данных за неврологические проявления саркоидоза проведено МРТ головного мозга с контрастированием. Исследование не выявило дополнительных образований в гипоталамо-гипофизарной области и не подтвердило описанных ранее по результатам МСКТ

Таблица 2. Общий анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма	Показатель	Значение	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,2	3,6–10,0	Моноциты (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	0,9	0,0–0,6
Нейтрофилы, %	70,3	43–75	Эозинофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	0,1	0,0–0,3
Лимфоциты, %	19,2	20–51	Базофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	0,02	0,000–0,065
Моноциты, %	9,4	1,7–11	Гемоглобин, г/л	148	120–140
Эозинофилы, %	0,9	1–5	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,2	4,3–5,7
Базофилы, %	0,2	0–1,0	Гематокрит, %	46	36–42
Нейтрофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	6,5	2,2–4,8	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	335	180–320
Лимфоциты (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	1,8	1,2–3,0	СОЭ, мм/ч	28	2–30

Таблица 3. Биохимический анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма	Показатель	Значение	Норма
Глюкоза, ммоль/л	4,3	3,1–6,1	АЛТ, Ед/л	34,9	7,0–35,0
Билирубин общий, мкмоль/л	5,8	5,0–18,8	Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13	1,03–1,29
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,0	0,0–5,1	Кальций общий, ммоль/л	2,34	2,15–2,55
Холестерин общий, ммоль/л	8,3	3,3–5,1	Калий, ммоль/л	4,7	3,6–5,3
Триглицериды, ммоль/л	2,3	0,1–2,2	Натрий, ммоль/л	147	135,0–145,0
Мочевина, ммоль/л	4,5	1,7–8,3	Хлориды, ммоль/л	108	97,0–108,0
Белок общий, г/л	69,2	60,0–87,0	Альфа-амилаза, Ед/л	61,1	28–100
Креатинин, мкмоль/л	77	44–80	Осмолярность*, Осм/л	0,314	0,280–0,300
АСТ, Ед/л	27,8	4,0–32,0	Мочевая кислота, мкмоль/л	308,6	250–500

*Осмолярность рассчитывалась по формуле: $2 \times (\text{натрий (ммоль/л)} + \text{калий (ммоль/л)}) + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,033 \times \text{общий белок (г/л)}$.

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

ВАЗОМИРИН



МНН (Десмопрессин)

ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Спрей назальный дозированный.
10 мкг/доза, 50 доз во флаконе
с дозирующим устройством, 5 мл



Основная цель – подбор минимально эффективной дозы десмопрессина.

Начальная доза – 10 мкг

Биодоступность десмопрессина при использовании в виде назального спрея в 2 раза выше, чем при приеме внутрь, что обеспечивает снижение дозы активного вещества и, как следствие этого, уменьшение лекарственной нагрузки на организм пациента.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ СХЕМА
ПЕРЕСЧЕТА ДОЗЫ:**

0,2 мг = 10 мкг

десмопрессин
таблетированный

десмопрессин спрей
назальный дозированный

Представительство в России:
Генфа Медика С.А., Швейцария,
119421, Москва, Ленинский пр-т, д. 99.
Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61.
www.vazomirin.ru



GENFA MEDICA S.A.
High Quality Essential Medicinal Products



изменений вещества головного мозга. Но отсутствовала специфическая гиперинтенсивность («свечение») задней доли гипофиза, что является косвенным диагностическим критерием наличия ЦНД [1]. Заключение МРТ: диффузная неоднородность структуры аденогипофиза; признаки дисфункции задней доли гипофиза; МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии, умеренной сообщающейся (наружной) гидроцефалии; МР-признаки воспалительных изменений в придаточных пазухах носа. Проведено также исследование на предмет гипофункции гормонов передней доли гипофиза, не выявившее какой-либо патологии (табл. 4). Снижение уровня кортизола в крови не является доказательством надпочечниковой недостаточности с учетом приема супрафизиологических доз глюкокортикостероидов (метилпреднизолон в дозе 16 мг

в сутки) и нормального уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ).

Для лечения ЦНД пациентке назначен десмопрессин в форме спрея назального дозированного (по 10 мкг в одной дозе) – препарат Вазомирин (компания-производитель GENFA MEDICA, S.A., Швейцария). Доза препарата подбиралась по схеме «по потребности» и составила по 10 мкг утром и вечером. На фоне терапии диурез снизился до 1400 мл, прекратились ночные мочеиспускания, перестала беспокоить жажда. Нормализовался сон и прошло головокружение.

По поводу гиперхолестеринемии назначен розувастатин в дозе 10 мг на ночь. С целью оценки возможного снижения минеральной плотности кости на фоне приема глюкокортикостероидов проведена рентгеновская денситометрия, которая показала наличие выраженной остеопении в поясничном отделе позвоночника, отсутствие изменений исследуемого показателя в проксимальном отделе бедренной кости и лучевой кости.

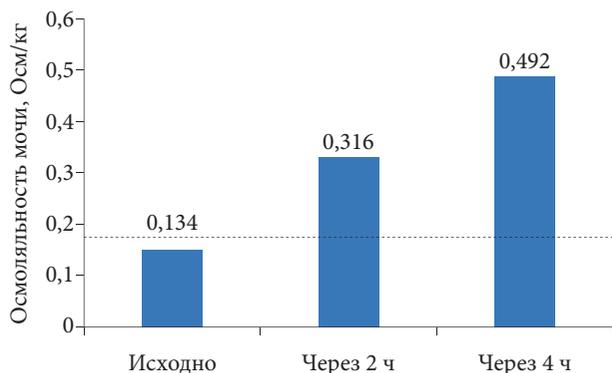
Обсуждение

Нейросаркоидоз может поражать любой отдел центральной нервной системы, и, как в рассмотренном случае, поражение может быть мультифокальным [10, 14]. Как правило, гранулематозные изменения при саркоидозе в гипоталамо-гипофизарной области наблюдаются на стебле (ножке) гипофиза. В результате нарушается транспорт везикул с вазопрессином из места его

секреции в гипоталамусе (супраоптические и паравентрикулярные ядра) в заднюю долю гипофиза, где он секретируется в кровь. Это и приводит к развитию ЦНД, проявляющемуся отсутствием характерного гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза и патологическими инфильтративными изменениями ножки гипофиза (локальное или диффузное расширение), интенсивно накапливающей контрастное вещество [1, 10]. К сожалению, МСКТ, особенно без контрастирования, не способна четко дифференцировать структуры гипоталамо-гипофизарной области. Поэтому в ходе ее проведения патологических изменений данной области у пациентки не выявлено.

Кортикостероиды являются препаратами первой линии терапии саркоидоза и могут комбинироваться с иммунодепрессантами [10]. В случае рецидива саркоидоза глюкокортикостероиды могут применяться в очень высоких дозах короткими курсами (пульс-терапия) [12], что и было применено в приведенном клиническом случае при выявлении в ходе МСКТ данных, подтверждающих нейросаркоидоз. При проведении МРТ в ЭНЦ данных, подтверждающих поражение мозга, не получено, и, возможно, имело место исчезновение гранулемы гипоталамо-гипофизарной области, которая была причиной ЦНД.

Диагностика несахарного диабета у пациентки не представляла трудностей, так как были выявлены высокий гематокрит, гипернатриемия и гиперосмоляльность крови при одновременно низкой осмоляльности и относительной плотности мочи в утренних анализах. Проведенный десмопрессинный тест показал высокую чувствительность к интраназально введенному десмопрессину, лечение которым было продолжено по принципу «по потребности», то есть в первые два-три дня пациентка получала очередную дозу препарата после окончания действия предыдущей, что опре-



Примечание. Пунктирная линия обозначает диагностический уровень прироста осмоляльности мочи после приема десмопрессина для ЦНД (+50% после приема десмопрессина).

Рис. 1. Данные теста пациентки А. после применения 10 мкг десмопрессина интраназально

Таблица 4. Гормональный анализ крови пациентки А.

Показатель	Значение	Норма
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,315	0,250–3,500
Свободный тироксин, пмоль/л	12,5	9,0–20,0
Пролактин, мЕд/л	266,1	92–540
Кортизол (утро), нмоль/л	114	123–626
АКТГ (утро), пг/мл	15,3	7–66
Инсулиноподобный фактор роста 1 (соматомедин С), нг/мл	154	84–220



однако у некоторых пациентов она достигает 24 часов. Для препарата не требуется особых условий хранения, поэтому пациенты могут брать Вазомирин с собой, не беспокоясь о снижении его эффективности [13, 16, 17]. Более подробно сравнительные характеристики препаратов десмопрессина приведены в табл. 5. Как указывалось ранее, основным критерием адекватности дозы де-

сморпрессина является отсутствие чувства избыточной жажды, ночных мочеиспусканий, снижение диуреза до комфортного уровня для конкретного индивидуума. В результате применения Вазомирин нам удалось достичь всех целей лечения ЦНД, что значительно улучшило самочувствие и качество жизни пациентки. По прошествии года с момента диагностики и лечения ЦНД пациентка остает-

ся полностью компенсированной на подобранной терапии Вазомирином.

Заключение

Сочетание саркоидоза и ЦНД является редкой патологией. Однако своевременная диагностика ЦНД и лечение современными лекарственными препаратами могут значительно улучшить самочувствие и качество жизни больных. ☼

Литература

1. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Пигарова Е.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К. и др. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области // Лечение и профилактика. 2014. № 2. С. 68–75.
3. Визель А.А. Саркоидоз: реалии текущего момента // Практическая медицина. 2008. № 8 (32). С. 53–56.
4. Hwang J.K., Cho J.H., Park S.Y. et al. A case of possible neurosarcoidosis presenting as intractable headache and panhypopituitarism // Case Rep. Endocrinol. 2013. 2013:816236.
5. Langrand C., Bihan H., Raverot G. et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients // QJM. 2012. Vol. 105. № 10. P. 981–995.
6. Мозолевский Ю.В., Ахмеджанова Л.Т., Сулова Е.Ю., Яхно Н.Н. Изолированный нейросаркоидоз // Неврологический журнал. 2013. Т. 18. № 6. С. 33–39.
7. Freda P.U., Post K.D. Differential diagnosis of sellar masses // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1999. Vol. 28. № 1. P. 81–117.
8. Bullmann C., Faust M., Hoffmann A. et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis // Eur. J. Endocrinol. 2000. Vol. 142. № 4. P. 365–372.
9. Tabuena R.P., Nagai S., Handa T. et al. Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: long-term follow-up for more than eight years // Intern. Med. 2004. Vol. 43. № 10. P. 960–966.
10. Bihan H., Christozova V., Dumas J.L. et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature // Medicine (Baltimore). 2007. Vol. 86. № 5. P. 259–268.
11. Пигарова Е.А. Десмопрессин в диагностике и лечении центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. 2013. № 1 (34). С. 50–51.
12. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Алгоритм диагностики несахарного диабета // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 26. С. 1925.
13. Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом // Лечащий врач. 2010. № 9. С. 108.
14. O'Reilly M.W., Sexton D.J., Denny M.C. et al. Radiological remission and recovery of thirst appreciation after infliximab therapy in adipsic diabetes insipidus secondary to neurosarcoidosis // QJM. 2013.
15. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Эффективность и сравнительный анализ потребительских качеств препарата десмопрессин, интраназальные капли, в лечении пациентов с центральным несахарным диабетом // Ожирение и метаболизм. 2014. № 3. С. 31–36.
16. Мазеркина Н.А. Препарат вазомирин в терапии центрального несахарного диабета у детей // Фарматека. 2014. № 16 (289). С. 86–90.
17. Бирюкова Е.В. Центральный несахарный диабет: в чем секрет эффективного лечения? // Фарматека. 2014. № 5 (278). С. 40–46.

Management of Central Diabetes Insipidus Due to Neurosarcoidosis

E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Ekaterina Aleksandrovna Pigarova, kpigarova@gmail.com

The article gives an example of diagnosis and management of central diabetes insipidus in a woman with sarcoidosis. We discuss in detail the treatment goals and selection of an adequate dose of desmopressin for the effective control of polydipsia and polyuria in patients with central diabetes insipidus.

Key words: central diabetes insipidus, neurosarcoidosis, polydipsia, polyuria, desmopressin