

Клинический случай центрального несахарного диабета, осложненного патологией центра жажды

Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская

ФГУ Эндокринологический научный центр
(директор – академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов), Москва

Процессы поддержания водно-электролитного баланса в организме нельзя назвать простыми и понятными. Необходимость сохранения узкого физиологического диапазона концентраций различных ионов и воды в клеточных и внеклеточных пространствах организма требует тонкой настройки и четкого функционирования всех элементов этой системы. Не являются исключением и нарушения центральной регуляции чувства жажды, которые могут выступать как отдельное заболевание, так и осложнять диагностику и ведение пациентов с другими нарушениями водно-электролитного обмена. Мы представляем случай пациентки с центральным несахарным диабетом, ассоциированный с повышенной перцепцией жажды (гипердипсией).

Пациентка М., 27 лет поступила в отделение с жалобами на жажду и сухость во рту, ежедневное выделение более 10 литров светлой мочи; «вязкие слюни», тошноту, вздутие живота; плохой сон, связанный с частыми просыпаниями для мочеиспускания и приема жидкости; периодические головные боли, купирующиеся приемом анальгетиков или проходящие самостоятельно; выраженную общую слабость, сухость кожи, периодическую отечность лица и пальцев рук преимущественно в предменструальный период; прибавку массы тела в течение последней беременности и персистенцию избыточного веса после беременности.

Предъявляемые жалобы на жажду и полиурию больная впервые отметила около 7 лет назад на фоне, в целом, хорошего самочувствия. С течением времени их выраженность увеличилась. Пациентка отрицает какие-либо инфекционные заболевания, травмы головы, а также какие-либо гипертермические реакции или выраженные головные боли в период дебюта заболевания. В предшествующих данной госпитализации обследованиях исключалось наличие сахарного диабета (нормальная глюкоза натощак, уровень HbA_{1c} — 5,5%), гиперкортицизма, врожденной дисфункции коры надпочечни-

ков, заболеваний щитовидной железы и гиперпролактинемии (табл. 1).

В анамнезе жизни примечательно хроническое невынашивание беременности. Из четырех беременностей, которые имела пациентка, первая закончилась мертворождением в тазовом предлежании, последующие две — выкидышами на ранних сроках, а последняя беременность закончилась рождением здорового ребенка на сроке 35 недель путем кесарева сечения. В течение всего периода этой беременности больная находилась под пристальным наблюдением акушеров-гинекологов, с 6–8 недели получала 2,5–5 мг преднизолон в сутки, вобэнзим, трентал. Неоднократно сдавался анализ крови на волчаночный коагулянт, наличия которого подтверждено не было. Продолжительность лактации составила 9 месяцев, прекратилась самостоятельно. В аллергоанамнезе отмечены аллергия на стиральный порошок и хлоринол-содержащий чистящий порошок в виде крапивницы. Наследственность отягощена по отцовской линии по подагре с развитием хронической почечной недостаточности.

Объективный статус

Сознание ясное, положение активное. Рост — 172 см, вес — 96,8 кг, ИМТ — 32,7. Телосложение нормостеническое. Оволосение по женскому типу: избыточное в области висков, средней линии живота, бедер и голеней. Суммарное гирсутное число — 16 баллов. Жировая клетчатка выражена избыточно, распределение преимущественно равномерное. Кожные покровы

Таблица 1

Результаты гормонального анализа крови

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
ПРЛ	360	мЕд/л	90–540
ТТГ	1,09	мЕд/л	0,27–4,2
св.Т4	13,4	пмоль/л	9,0–20,0
АКТГ утро	34	пг/мл	10–48
АКТГ ночь	7	пг/мл	< 30
Кортизол утро	369,9	нмоль/л	222–690
Паратгормон	36,5	пкг/мл	9,5–75,0

вы обычной окраски. На коже живота отмечаются редкие папулезные высыпания и *stria gravidarum*. Внизу живота — рубец после кесарева сечения. Видимые слизистые светло-розовой окраски. Перкуссия и аускультация сердца и легких без особенностей. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Пульс 76 уд. в 1 минуту. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Щитовидная железа мягко-эластической консистенции, не увеличена, без узловых образований.

В базальных условиях на фоне свободного питьевого режима в биохимическом анализе крови выявлены нормальные концентрации основных электролитов, за исключением повышенного уровня общего кальция, при этом уровень его ионизированной формы оставался в пределах нормы. Осмоляльность плазмы крови была немного пониженной (табл. 2). Суточный диурез составил 13,8 литра с осмоляльностью мочи в 0,089 Осм/кг. Осмоляльность самой концентрированной (ночной) порции мочи составила 0,069 Осм/кг (норма 0,600–1,200*). В клиническом анализе мочи относительная плотность была < 1005 г/л, в остальном — без отклонений от нормы.

Полученные данные оказались немного не типичными для картины несахарного диабета, так как для этого заболевания характерно обезвоживание за счет отсутствия вазопрессино-опосредованной реабсорбции воды в почках и повышение осмоляльности и натрия крови, как отражение этого обезвоживания. У нашей же пациентки осмоляльность плазмы оказалась умеренно сниженной, а уровень натрия ближе к нижней границе нормы. Считается, что при свободном доступе к воде пациенты с несахарным диабетом и неизменным чувством жажды, потребляют ровно такой объем жидкости, какой необходим для компенсации потерь воды с мочой и поддержания нормального водно-электролитного баланса в организме. Снижение же осмоляльности крови свидетельствует о

Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови у пациентки при поступлении

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
натрий	129,8	ммоль/л	120–150
калий	4,2	ммоль/л	3,6–5,3
хлориды	97,6	ммоль/л	97–108
кальций общий	2,67	ммоль/л	2,15–2,55
кальций иониз.	1,27	ммоль/л	1,03–1,29
глюкоза	5,7	ммоль/л	3,05–6,38
креатинин	102	мкмоль/л	62–106
мочевина	6,9	ммоль/л	1,7–8,3
мочевая кислота	331,2	ммоль/л	202–420
осмоляльность крови*	0,274	Осм/кг	0,280–0,300

потреблении избыточного, с точки зрения физиологии, объема жидкости, что часто наблюдается при первичной полидипсии [1].

В некоторых случаях гиперкальциемия может быть причиной развития нефрогенного варианта несахарного диабета, но у данной пациентки уровень ионизированного кальция, который отражает биологически активную фракцию кальция в крови, был в пределах нормы. Уровень паратгормона (см. табл. 1) исключил наличие гиперпаратиреоза, как второй по распространенности причины повышения кальция сыворотки крови после опухолевой [1].

Больной была проведена проба с депривацией жидкости (сухождением), протокол которой представлен в табл. 3. В ходе пробы достигнуто «плато» нарастания осмоляльности мочи (повышение осмоляльности мочи < 0,020 Осм/кг в час). При этом максимальная осмоляльность мочи составила 0,153 Осм/кг, что свидетельствует об отсутствии осмотически-опосредованной секреции эндогенного вазопрессино и подтверждает наличие несахарного диабета [2, 3].

После достижения конечной точки фазы дегидратации был инициирован тест с десмопрессином, синтетическим аналогом вазопрессино, селективно активирующим вазопрессиновые рецепторы 2 типа (V2), отвечающие за реабсорбцию воды в почках. Больная

Таблица 3

Данные пробы с депривацией жидкости и десмопрессинового теста по G. Robertson [3]

Час	Объем выделенной мочи, мл	Осмоляльность мочи*, Осм/кг	Натрий крови, ммоль/л	Осмоляльность крови*, Осм/кг	Са общ. крови, ммоль/л	АД, пульс	Вес, кг	Жалобы / общее самочувствие
0	–	0,078	140,0	0,275		120/85/73	96,750	небольшая сухость во рту
1	540	0,080					96,250	небольшая сухость во рту
2	450	0,088				120/90/74	95,850	сухость во рту, жажда
3	300	0,110	144,9	0,282			95,550	сухость и горечь во рту, жажда
4	380	0,116				125/90/76	95,200	сухость и горечь во рту, жажда
5	300	0,143					94,950	выраженная жажда
6	200	0,153	146,0	0,286	2,61	120/80/72	94,750	выраженная жажда, слабость
7	150	0,156				120/90/80	94,550	нестерпимая жажда, слабость, головная боль
прием 0,1 мг десмопрессино per os, больной разрешено пить воду, но не более объема выделенной жидкости на пробе (2320 мл)								
8						110/80/78		уменьшение жажды, гиперемия лица
9		0,466				110/80/66		N, гиперемия лица

приняла 0,1 мг десмопрессина *per os*¹, в течение 2 последующих часов выпила 1 литр жидкости. Состояние больной по прошествии 30 минут проведения пробы с десмопрессином значительно улучшилось — уменьшились жажда и сухость во рту. Через час прошла головная боль, появился яркий румянец на лице и ощущение жара. Последнее указывает на активацию экстраренальных V2 рецепторов в сосудистой стенке, приводящую к их дилатации. Этот эффект клинически подтверждает наличие чувствительности к десмопрессину [4]. Измеренная осмоляльность мочи через 2 часа после приема десмопрессина составила 0,466 Осм/кг, что, согласно критериям дифференциальной диагностики несахарного диабета, свидетельствует о центральном генезе заболевания (табл. 4) [3].

Начатая непосредственно после диагностики центрального несахарного диабета терапия десмопрессином в дозе 0,1 мг утром и вечером привела к выраженному снижению жажды в течение дня и снижению диуреза до 5,5 литров. Нормализовалось самочувствие — исчезли жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, больная стала реже просыпаться ночью, уменьшилась общая слабость. Но в то же время больная стала отмечать некоторую отечность пальцев рук и лица, периодически возникавшую в течение месяца. Объективно эта отечность не подтверждалась. Подобные жалобы при терапии десмопрессином не должны оставаться без внимания, так как они могут свидетельствовать о наличии передозировки препарата и развитии водной интоксикации, гипонатриемии и связанных с ней осложнений.

Биохимический анализ крови на фоне рекомендованной терапии десмопрессином исключил наличие гипонатриемии. В то же время высокий суточный диурез и низкая осмоляльность мочи более свидетельствовали в пользу недостаточности действия десмопрессина, чем его передозировки (табл. 5). Для уточнения клинической картины мы попросили пациентку сдать кровь на осмоляльность при появлении первых признаков жажды. Данный тест выявил снижение осмотического порога для жажды до 0,278 мОсм/кг в норме находящегося на уровне примерно 0,295 мОсм/кг [2]. Низкий порог для жажды, даже ниже нормальных значений для осмоляльности крови, оставлял нашей пациентке очень малый диапазон возмож-

Таблица 4

Критерии дифференциальной диагностики несахарного диабета

Несахарный диабет	Полидипсия
В базальных условиях:	
норма или ↑ Na и Росм Uосм менее 0,200 Осм/кг	норма или ↓ Na и Росм Uосм понижена
При ограничении питья:	
повышение Na, Росм Uосм ≤ Росм (0,300 Осм/кг)	Na, Росм – норма Uосм >>Росм> 0,650 Осм/кг
После введения/приема десмопрессина:	
повышение Uосм: > 50% – центральный < 50% – почечный	повышение Uосм менее чем на 10%
Росм – осмоляльность плазмы крови: сокращенная формула для расчета: $2(Na + K^{**}) + \text{глюкоза (ммоль/л)}$ (норма – 0,270 – 0,290)* Uосм – осмоляльность мочи: сокращенная формула для расчета: $2(Na + K^{**}) + \text{мочевина (ммоль/л)}$ (норма – 0,600 – 0,900)*	

* осмоляльности крови и мочи определялись криоскопическим методом при помощи осмометра Osmomat 30 (Gonotec, Германия) при этом нормальные значения для показателей отличаются от таковых, рассчитанных по представленным выше формулам; осмоляльность крови: 0,280–0,300 Осм/кг, осмоляльность мочи: 0,600–1,200 Осм/кг;

** Na и K выражаются в ммоль/л или мэкв/л

ностей для терапии заболевания, практически находящийся на грани с водной интоксикацией.

Подобное состояние сочетания дефекта секреции вазопрессина и аномально низкого порога для жажды называется дипсогенным несахарным диабетом [5]. Ранее считалось, что терапия десмопрессином при таком сочетании противопоказана из-за риска развития водной интоксикации, но к настоящему времени описаны случаи успешного применения препарата и у этих пациентов [6]. Основными условиями успеха лечения являются когнитивная сохранность пациента, необходимая для правильной оценки своего состояния. Возможно ведение пациентов двумя способами. Первый, согласно которому велась наша пациентка, подразумевает под собой строгое ограничение приема жидкости во время терапии десмопрессином. При этом варианте необходим четкий инструктаж пациента: не пить всю воду сразу, а пить небольшими порциями, так как чувство жажды при

Таблица 5

Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови на терапии десмопрессином

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
Натрий	137,1	ммоль/л	120–150
Калий	4,1	ммоль/л	3,6–5,3
Хлориды	105,5	ммоль/л	97–108
Кальций общий	2,43	ммоль/л	2,15–2,55
Кальций иониз.	1,29	ммоль/л	1,03–1,29
Осмоляльность крови*	0,273	Осм/кг	0,280–0,300

¹ В авторском варианте проведения пробы с депривацией жидкости по GL Robertson [3] используется подкожное введение 2 мкг десмопрессина. На момент проведения данной пробы нашей пациентке единственной доступной формой десмопрессина была таблетированная, что и навязало ее использование. Отличие таблетированной формы от п/к инъекции заключается, в основном, в фармакокинетических особенностях абсорбции препарата в кишечнике, что отражается на времени наступления терапевтического эффекта, который наступает в среднем на 30 минут позже, чем при парентеральном введении.

нарушениях ее ощущения не уходит только от процесса питья, как это наблюдается в норме, для этого требуется всасывание воды из желудочно-кишечного тракта и изменение параметров крови. При втором варианте ведения назначается прерывистый прием препарата, когда одна (утренняя) или две (утренняя и обеденная) дозы препарата пропускаются для достижения светлой мочи (водного диуреза, свидетельствующего о прекращении действия препарата), чтобы вывести накопившийся излишний объем жидкости. Такие пропуски приема препарата в зависимости от самочувствия пациента планируются с частотой 1 или 2 раза в неделю.

Этот клинический случай также примечателен тем, что произошла нормализация уровня общего кальция крови на терапии десмопрессином, что описано и у других пациентов с центральным несахарным диабетом, но пока не нашло научного объяснения [7, 8]. После введения строгого контроля над приемом жидкости выраженность отекающего синдрома, со слов пациентки, уменьшилась и стала соответствовать характеру предменструальных отеков, имевших место до начала терапии несахарного диабета.

Центральный несахарный диабет является маркером патологии гипоталамо-гипофизарной области и его подтверждение требует проведения визуализирующих методов исследования, наиболее информа-

тивным из которых в подобных случаях является магнитно-резонансная томография (МРТ). Преимущество метода МРТ — его высокая мягкотканая контрастность, что позволяет охарактеризовать внутреннюю структуру органов и тканей, в частности головного мозга. Магнитно-резонансная томография «видит» запасы вазопрессина в виде гиперинтенсивного свечения нейрогипофиза при T1 изображениях, который дают многочисленные везикулы, содержащие гормон [9].

Магнитно-резонансная томография головного мозга нашей пациентки выявила картину «частично пустого турецкого седла» при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии, а также отсутствие типичного сигнала от нейрогипофиза. Одной из возможных причин «частично пустого турецкого седла» является аутоиммунное поражение гипофиза в рамках лимфоцитарного гипопизита, нередко ассоциированное с беременностью [10]. Беременность также оказывает влияние на функционирование центра жажды, что проявляется снижением порога чувствительности осморецепторов для жажды на 5–10 Осм/кг [2]. Мы можем предположить, что дипсогенный центральный несахарный диабет и хроническое невынашивание беременности являются звеньями одной цепи патофизиологических событий, что открывает горизонты для дальнейших исследований в этой области.

Литература

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несхарный диабет. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 673–677.
2. Goodfriend TL, Friedman AL, Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. Endocrinology, 5th Edition. Edited by DeGroot LJ and Jameson JL. Chapter 133, 2006.
3. Robertson, G.L. Disorders of Neurohypophysis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, edited by E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, and J.L. Jameson. New York: McGraw-Hill, 2001, pp. 2052–2060.
4. J. Verbalis. Disorders of body water homeostasis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 17, Issue 4, Pages 471–503, 2001.
5. Robertson GL. Dipsogenic diabetes insipidus: a newly recognized syndrome caused by a selective defect in the osmoregulation of thirst. Trans Assoc Am Physicians. 1987;100:241–9.
6. Perkins RM, Yuan CM, Welch PG. Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review. Clin Exp Nephrol. 2006 Mar;10(1):63–7.
7. Hotta M, Sato K, Shibasaki T, Demura H. Hypercalcemia in an euthyroid patient with secondary hypoadrenalism and diabetes insipidus due to hypothalamic tumor. Endocr J. 1998 Dec;45(6):773–8.
8. Wada S, Kurihara S, Imamaki K, Yokota K, Kitahama S, Yamanaka K, Itabashi A, Iitaka M, Katayama S. Hypercalcemia accompanied by hypothalamic hypopituitarism, central diabetes insipidus and hyperthyroidism. Intern Med. 1999 Jun;38(6):486–490.
9. Moses, A.M., B. Clayton, and L. Hochhauser. Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. Am J Neuro Res 13:1273–1277, 1992.
10. Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. Horm Res. 2007;68 Suppl 5:145–50.