

Клинический случай нарушения водно-электролитного обмена как первого симптома распространенного метастатического процесса: особенности диагностики и лечения препаратом синтетического аналога вазопрессина (Пресайнекс)

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

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Основными проявлениями центрального несахарного диабета (ЦНД), состояния абсолютного дефицита гормона гипоталамуса вазопрессина, являются выраженная жажда и полиурия, которые резко нарушают самочувствие пациентов. В ряде случаев ЦНД может быть первым проявлением распространенного метастатического процесса, возникающего в отдаленном периоде после комбинированного лечения онкологических заболеваний. *Ключевые слова:* несахарный диабет, рак молочной железы, вазопрессин, десмопрессин, Пресайнекс.

Resume. The main manifestations of central diabetes insipidus (CDI), a disease of absolute deficiency of hypothalamic hormone vasopressin, are severe thirst and polyuria, which severely interferes with normal life of patients. In some cases CDI may be the first sign of wide spread metastatic process, appearing many years after successful treatment of oncological diseases. *Keywords:* diabetes insipidus, breast cancer, vasopressin, desmopressin, Presinex.

Введение

Особенности кровоснабжения задней доли гипофиза – преимущественно артериальное, а не венозное, как у аденогипофиза, делают его более уязвимым для метастатических процессов. Поэтому нейрогипофиз более чем в два раза чаще поражается метастазами, чем аденогипофиз, а возникновение центрального несахарного диабета (ЦНД) у больного, имеющего в анамнезе онкологическое заболевание, в 90% случаев связано с метастазированием злокачественной опухоли. Наиболее часто метастазируют в гипофиз рак молочной железы, легких, простаты и почек, а также лимфомы. Аденомы гипофиза вызывают клинику ЦНД только в 1% случаев, тогда как развитие ЦНД при метастазах в гипофиз встречается в 40–60% случаев [3, 6].

Низкая частота ЦНД при аденомах гипофиза, по видимому, обусловлена их медленным ростом, приводящим к постепенному вытеснению нейрогипофиза кзади и кверху, что способствует сохранению его функции. При метастазировании опухолей в гипофиз инфильтративный рост и преимущественное поражение нейрогипофиза обуславливают частое развитие ЦНД и могут служить одним из маркеров метастатического процесса [1, 2].

Мы представляем клинический случай пациентки, у которой дебют ЦНД был первым проявлением распространенного метастатического рака молочной железы.

Пациентка В., 71 года, обратилась в ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России с жалобами на повышенное чувство жажды и потребление жидкости (5–6 литров в сутки холодной жидкости), избыточное выделение мочи (5–6 л в сутки), ночное мочеиспускание (до 4–5 раз за ночь); сухость во рту, сухость кожи, бледность, слабость, сонливость; отеки голеней и стоп, одышку, загрудинные боли сжимающего характера, периодическое повышение АД максимально до 160/90–100 мм рт. ст.

Анамнез жизни: шесть лет назад диагностирован рак правой молочной железы T1N0M0, по поводу которого пациентке проведена правосторонняя мастэктомия и лучевая терапия, проводилось регулярное обследование в динамике в условиях городского онкодиспансера. Аллергоанамнез и наследственность – без особенностей.

Из анамнеза болезни известно, что повышенную жажду и полиурию стала отмечать около полугода назад, с постепенным усилением до 5–6 л в сутки. Два месяца назад обратилась к эндокринологу по месту жительства, при обследовании у которого выявлены нормальные параметры углеводного обмена и низкая плотность мочи. Диагностирован несахарный диабет и назначен Минирин в дозе 0,05 мг в сутки, на фоне приема которого пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде уменьшения жажды и количества выпиваемой/выделяемой жидкости. Однако в связи с присоединением отеков ног и лица через неделю

Таблица 1

Показатель	Дни госпитализации				Единицы измерения	Норма
	1 день	2 день	3 день	7 день		
Натрий	150,4	153,2	145,6	138,6	ммоль/л	120–150
Калий	4,5	4,9	5,0	4,4	ммоль/л	3,6–5,3
Хлориды	109,8	113,8	106,2	101,7	ммоль/л	97,0–108,0
Железо сывороточное	16,6				мкмоль/л	6,6–26,0
Фосфор	1,40				ммоль/л	0,87–1,45
Кальций общий	2,51				ммоль/л	2,15–2,55
Кальций ионизированный	1,19				ммоль/л	1,03–1,29
Глюкоза	6,0				ммоль/л	3,05–6,38
Холестерин	4,9				ммоль/л	3,3–5,2
Триглицериды	1,4				ммоль/л	0,10–2,20
АСТ	15,4				Ед/л	
АЛТ	10,8				Ед/л	4–41
Белок общий	72,10				г/л	60,0–87,0
Мочевина	6,3	6,0	5,9	5,6	ммоль/л	1,7–8,3
Креатинин	129,0	128,0	127,0	103,0	мкмоль/л	62–108
Осмоляльность плазмы	0,302	0,304	0,290	0,284	Осм/кг	0,280–0,300
СКФ	41		51		мл/мин	100–120

лечения препарат был отменен. В течение последнего месяца перед госпитализацией появилась стенокардия напряжения. Пациентка поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с целью дифференциальной диагностики синдрома полиурии – полидипсии.

Объективно: рост – 168 см, вес 74 кг (ИМТ – 26,2). Нормостенического телосложения. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Кожные покровы, бледные, сухие. Язык сухой, обложен белым налетом. Губы сухие, кожа губ с мелкими трещинами. Отмечена пастозность голеней и стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. ЧД 17 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 140/90 мм рт. ст., ЧСС – 74 уд. в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени выступает от края реберной дуги на 2 см, безболезненный при пальпации. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненная, клинически – эутиреоз.

При обследовании в условиях свободного питьевого режима данных за наличие мочевой инфекции не получено. Выявлены признаки дегидратации в виде повышения уровня натрия и хлоридов, гиперосмоляльности плазмы крови, на фоне выраженного снижения осмоляльности мочи (таб. 1), что соответствовало критериям диагностики несахарного диабета. В биохимическом анализе крови также отмечено повышение уровня креатинина со снижением СКФ до 41 мл/мин (рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта).

Для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного типов несахарного диабета проведен тест с десмопрессином (таб. 2), на фоне которого отмечено повышение осмоляльности мочи на >200% (диагностически значимым для центральной формы несахарного диабета является повышение осмоляльности на >50%) [5, 6], в связи с чем установлен диагноз центрального несахарного диабета и назначена пост-

янная терапия дозированным интраназальным спреем десмопрессина (препарат Пресайнекс) по 10 мкг (1 дозе) два раза в сутки с выраженным положительным эффектом – исчезновение жажды и снижение объема выделяемой мочи в сутки до 2 л.

Проведено повторное МРТ исследование головного мозга, выявившее объемное образование гипоталамо-гипофизарной области неоднородной структуры размерами 1,4x1,8x2,4 см, а также отсутствие типичного гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза.

При гормональном анализе крови выявлена умеренная гиперпролактинемия – 1120 мМЕ/л (норма <540), уровни ТТГ, св.Т4, ЛГ, ФСГ, кортизола и АКТГ были в пределах референсных значений.

По поводу стенокардитических жалоб пациентка консультирована кардиологом, при осмотре обращено внимание на резкое повышение ишемических изменений на ЭКГ и усиление одышки в горизонтальном положении, по сравнению с вертикальным, в связи с чем заподозрено наличие патологии области средостения. Также кардиологом рекомендовано исключение стеноза почечных артерий.

При УЗИ почек отмечены эхографические признаки множественных парапельвикальных кист и диффузные изменения паренхимы обеих почек. Дуплексное сканирование выявило гемодинамически значимые изменения правой почечной артерии, вероятно за счет экстракаваальной компрессии.

Таблица 2

Данные осмоляльности мочи пациентки В. на фоне свободного питьевого режима, пробы с сухоедением, теста с десмопрессином и на фоне лечения препаратом Пресайнекс	
Особенность взятия пробы мочи	Осмоляльность мочи, Осм/кг (0,600–1,200)
Исходно при госпитализации	0,067
На пике обезвоживания (утренняя моча)	0,118
Через 2 часа после инстилляций 10 мкг (1 дозы) Пресайнекса	0,237
Через 4 часа после инстилляций 10 мкг (1 дозы) Пресайнекса	0,267
На фоне лечения Пресайнексом 10 мкг 2 раза в сутки в течение 7 дней	0,299

Дополнительно проведено МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, при котором обнаружены:

- вторичное поражение тел позвонков Th10 и L2;
- диссеминированные микроочаги в легких;
- постлучевой фиброз верхушки правого легкого;
- дисковидный ателектаз III/V сегмента левого легкого (вероятнее всего, после перенесенной ранее ТЭЛА);
- гидроторакс с обеих сторон;
- гиподенсивный очаг правой доли печени;
- объемные образования обоих надпочечников;
- вторично-сморщенная почка слева.

Учитывая данные анамнеза жизни и МСКТ, заподозрено наличие распространенного метастатического процесса рака молочной железы. В связи с чем определен маркер рака молочной железы СА 15-3, уровень которого составил 150,3 Ед/мл (норма <31,3), что подтверждало имевшуюся диагностическую концентрацию [8].

Пациентке проведена трансназальная трансфеноидальная биопсия объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, которая подтвердила наличие метастаза молочной железы.

Таким образом, был сформирован **окончательный диагноз**: Рак правой молочной железы T4N0M0. Состояние после правосторонней мастэктомии в 2003 г., прогрессирование в 2011 г. Метастазы в легкие, кости, печень, надпочечники и гипофиз. ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Состояние после ТЭЛА III/IV сегментов левого легкого. Двухсторонний гидроторакс. Гидроперикард. Центральный несахарный диабет. Вторичная гиперпролактинемия.

Дальнейшее ведение пациентки включало лучевую и химиотерапию по поводу рака молочной железы под контролем онкологов.

Обсуждение

Случай нашей пациентки, к сожалению, является далеко не редким. Метастаз рака молочной железы в заднюю долю гипофиза как причина ЦНД описан еще немецким врачом и патологом Моррисом Симмондсом в 1914 г., который много времени уделял изучению различных форм гипопитуитаризма и именем которого и назван пангипопитуитаризм (болезнь Симмондса) [3, 4].

Современная онкология добилась высоких результатов в лечении рака молочной железы, и в настоящее время все больше женщин проходят рубеж 5-летней выживаемости после этого грозного заболевания, но, как показывает клинический случай нашей пациентки, прогрессирование заболевания может наблюдаться и в более поздние сроки, поэтому регулярное

диспансерное наблюдение таких пациенток переоценить сложно.

Биохимическим онкомаркером карциномы молочной железы является высокомолекулярный гликопротеин СА 15-3. Наибольший интерес представляет динамика уровня маркера, нежели его однократное определение. При этом скорость возрастания концентрации СА 15-3 позволяет сделать заключение о прогрессировании заболевания, в частности, о метастазировании. Повышение уровня этого онкомаркера в крови может опережать появление клинических симптомов заболевания на 6–9 месяцев [8].

У нашей пациентки клиника и диагноз ЦНД опередили появление других клинических проявлений. Первичная диагностика заболевания проводилась на основании сниженной относительной плотности мочи, полиурии и эффективности таблетированного десмопрессина. Присоединение же сердечной недостаточности и связанных с ней отеков было расценено как побочное действие десмопрессина, в связи с чем пациентка направлена на дообследование, которое подтвердило диагноз ЦНД, позволило установить его причину и выявить множественные другие очаги метастатического процесса.

Назначение терапии препаратом десмопрессина в виде интраназального дозированного спрея Пресайнекс не привело к ухудшению отеков, наоборот, на фоне комбинированной терапии Пресайнексом и кардиальными препаратами (Нормодипин 5 мг, Беталок ЗОК 50 мг и Ренитек 5 мг в сутки) уже в течение первой недели лечения удалось уменьшить проявления сердечной недостаточности в виде одышки и отеков.

Декомпенсация ЦНД приводит к дегидратации и сгущению крови, а также к выраженной нагрузке на сердце за счет гиповолемии [7]. Повышение уровня креатинина крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у нашей пациентки, по-видимому, также являлись следствием декомпенсации ЦНД (снижение почечного кровотока при гиповолемии), что подтверждается нормализацией уровня креатинина и повышением СКФ при назначении терапии Пресайнексом и в свою очередь подчеркивает важность коррекции водно-электролитных нарушений при ЦНД [1].

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует роль центрального несахарного диабета как маркера патологии гипоталамо-гипофизарной области, что, наряду с отягощенным анамнезом, должно серьезно рассматриваться как потенциальное проявление метастатической болезни.

При поддержке гранта Президента РФ – НШ-64834.2010.7

Литература

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет. Эндокринология: национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 673–677.
2. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2006. – № 10. – С. 42–47.
3. Пигарова Е.А. Заболевания нейрогипофиза / Клиническая нейроэндокринология под ред. И.И. Дедова. – М.: УП Принт, 2011. – С. 239–256.
4. Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // Доктор.ру. – 2009. – № 6 (50). – С. 29–34.

5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний / Учебное пособие под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. – М.: УП Принт. – 2011. – 28 с.
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение / Методические рекомендации под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Анита-Пресс». – 2010. – 36 с.
7. Pivonello R., Faggiano A., Arrichiello P., Di Sarno A., Di Somma C., Ferone D., Lombardi G., Colao A. Central diabetes insipidus and heart: effect of acute arginine vasopressin deficiency and replacement treatment with desmopressin on cardiac performance // *ClinEndocrinol (Oxf)*. – 2001 Jan. – № 54 (1). – P. 97–106.
8. Duffy M.J., Evoy D., McDermott E.W. CA 15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer // *ClinChimActa*. – 2010. – № 411 (23–24). – P. 1869–74.

Пигарова Е.А.	к. м.н., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: metabol@endocrincentr.ru
Рожинская Л.Я.	проф., д.м.н., зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
