

Несахарный диабет как проявление саркоидоза

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава, Москва

О.А.Tsvetkova, А.И.Knyazev, О.Е.Buyanova

Diabetes insipidus as a manifestation of sarcoidosis

Саркоидоз — заболевание, относящееся к системным гранулематозам, главным признаком которого является формирование неказеифицирующихся иммунных гранул в вовлеченных органах [1, 2]. Он распространен повсеместно, частота его варьируется в достаточно широких пределах (в зависимости от возраста, пола, географического региона обитания, расовой принадлежности) [3] и в среднем составляет 16,5 на 100 000 населения у мужчин, и 19 на 100 000 населения у женщин [4]. Саркоидоз не является изолированным легочным поражением — правда, стоит отметить, что частота возникновения экстралегочных саркоидных гранул отлична в различных органах. В 1992 г. Национальным институтом здоровья США (*National Institutes of Health*) было инициировано мультицентровое исследование, посвященное установлению возможных этиологических факторов саркоидоза, объединившее 10 клинических центров и получившее название ACCESS (*A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*). В числе прочего в данном исследовании наиболее точно установлена частота вовлечения различных органов и систем в патологический процесс при саркоидозе [5]. Чаше всего поражаются легкие, кожа и лимфатические узлы [5]. В работе *M.D.Rossman* и *M.E.Kreider* приводятся данные о том, что неврологические проявления саркоидоза, включая несахарный диабет, встречаются в 4,6 % случаев [6]. Среди всех случаев поражения центральной нервной системы несахарный диабет центрального генеза составляет 25 % [7].

В данной работе приводится описание клинического случая манифестации саркоидоза под видом несахарного диабета центрального генеза.

Пациентка Д. 54 лет поступила в пульмонологическое отделение Госпитальной терапевтической клиники ММА им. И.М.Сеченова с жалобами на приступы затрудненного дыхания, возникающие и в ночные часы (3–4 раза в неделю), одышку при физической нагрузке (подъем на один лестничный пролет), эпизоды сердцебиения, ощущение перебоев в работе сердца.

Из анамнеза заболевания. В 1980–1981 гг. появились жажда, полиурия. Диагностирован несахарный диабет. Больная принимала хлорпропамид, затем адиуретин. Несколько лет подряд проводилось рентгеновское исследование турецкого седла, патологические изменения не определялись (со слов больной). С 1994 г. острые респираторные вирусные инфекции протекали с кашлем (периоды кашля до 4 раз в год). Зимой 2000 г. отмечала появление одышки при небольшой физической нагрузке. В августе 2003 г. (на фоне стрессовой ситуации) резко повысилась температура тела до 39,8 °C (сохранялась в течение 1 нед.), беспокоили слабость, ломота в теле. Пациентка самостоятельно принимала жаропонижающие, Ципролет. При рентгеновском исследовании органов грудной клетки выявлены диссеминированные изменения в легких.

Больная была госпитализирована в НИИ грудной хирургии ММА им. И.М.Сеченова. При компьютерной томографии (КТ) с обеих сторон определялись множественные участки пониженной воздушности типа "матового стекла", изменения в меньшей степени были выражены в базальных отделах; в средостении — многочисленные лимфатические узлы (картина интерстициального поражения легких). При исследовании функции внешнего дыхания — умеренное снижение скорости потока на уровне дистальных отделов бронхиального дерева. При бодиплетизмографии структура легочных объемов в пределах нормы, общее бронхиальное сопротивление незначительно увеличено. Для верификации диагноза проведена видеоторакоскопия. При ревизии в плевральной полости спайки не обнаружены, ткань правого легкого уплотнена, в верхних отделах — серо-белые очаги до 8 мм, в корне легкого и области аортального окна — лимфатические узлы до 1,5 см в диаметре. С помощью аппарата *Endodjia* (Tyko, США) выполнена резекция верхушечного сегмента правого легкого, в области верхней полой вены выделен и удален лимфатический узел диаметром до 1,5 см. В ходе планового гистологического исследования в легочной ткани обнаружены множественные гранулемы с четкими контурами, содержащие гигантские многоядерные эпителиоидные клетки типа клеток Пирогова–Лангханса, интерстициальный фиброз, в лимфатическом узле — саркоидные гранулемы. Таким образом, данные гистологического исследования позволили поставить диагноз саркоидоз легких и лимфатических узлов. Больная была переведена в клинику профболезней, начата терапия преднизолоном в дозе 15 мг в сутки. Выписана с диагнозом саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов, несахарный диабет средней степени тяжести, субкомпенсированный. По результатам ежегодно проводимой КТ органов грудной клетки картина — без существенной динамики. С 2005 г. появились приступы затрудненного свистящего дыхания (в т. ч. и в ночные часы). В течение года пациентка принимала Беродуал, затем фликсотид 1 000 мкг в сутки, беклазон 1 000 мкг в сутки, благодаря чему приступы удушья возникали реже. В 2005 г. выявлялись незначительные вентиляционные нарушения по обструктивному типу, в 2006 г. — умеренное снижение скорости потока на уровне дистальных бронхов. Летом 2007 г. больная самостоятельно отменила прием преднизолона. В августе появилась ломота в теле, пациентка отмечала увеличение температуры тела до 38,2 °C (измеряла 1-кратно). Самостоятельно принимала Сумамед с положительным эффектом. С осени 2007 г. эпизоды затрудненного дыхания стали возникать 3–4 раза в неделю, чаще ночью. С конца ноября на фоне ингаляций Симбикорта состояние улучшилось.

Вредные привычки. Больная курила с 1989 г. по 2002 г. по 2–3 сигареты в день, в 2003 г. — по 1 пачке сигарет в день. С 2003 г. по настоящее время не курит.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые, множественные пигментные пятна. Тип дыхания — смешанный, с частотой 17 мин⁻¹. Голосовое дрожание ослаблено в нижних отделах. Перкуторно — легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно — дыхание везикулярное, ослабленное, при форсированном выдохе выслушиваются единичные сухие рассеянные свистящие хрипы. Пиковая скорость выдоха — 430 л/мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены во всех точках аускультации, акцент II тона над аортой. Артериальное давление симметрично на обеих руках и составляет 170 / 100 мм рт. ст. Диагностировано варикозное расширение сосудов нижних конечностей. Печень у края реберной дуги, не увеличена. Селезенка не увеличена. Мо-

чеиспускание свободное, симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Обнаружено диффузное увеличение щитовидной железы.

Общий анализ крови. Гемоглобин — 142,3 г/л; эритроциты — 4,326 млн; цветовой показатель — 0,98; тромбоциты — 304,2 тыс.; лейкоциты — 8,69 тыс.; нейтрофилы — 55,44 %; эозинофилы — 4,93 %; базофилы — 0,30 %; лимфоциты — 33,31 %; моноциты — 6,02 %, СОЭ — 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови. Общий белок — 70,7 г/л (57–82 г/л); альбумин — 43 г/л (32–48 г/л); креатинин — 1,01 мг/дл (0,7–1,4 мг/дл); глюкоза — 92 мг/дл (60–100 мг/дл); азот мочевины — 4,1 ммоль/л (3,2–8,2 ммоль/л); мочевая кислота — 322,1 мг/дл (148,75–416,5 мг/дл); билирубин общий — 20,4 мкмоль/л (5,0–21,0 мкмоль/л); Na — 146 мэкв/л (135–145 мэкв/л); K — 4,3 мэкв/л (3,5–5,0 мэкв/л); Ca — 9,7 мг/дл (8,5–10,5 мг/дл). Щелочная фосфатаза — 128 ед./л (0–115 ед./л); γ -глутамилтрансфераза — 23 ед./л (0–55 ед./л); аспартатаминотрансфераза — 18 ед./л (0–40 ед./л); аланинаминотрансфераза — 25 ед./л (0–40 ед./л). Белковые фракции: альбумины — 54,5 % (54,7–68,7 %); α_1 — 3,2 % (3,7–7,8 %); α_2 — 9,8 % (5,2–10,7 %); β — 16,5 % (8,6–13,7 %); γ — 16,0 % (10,7–19,3 %). Общий холестерин — 242 мг/дл (150–250 мг/дл); триглицериды — 83 мг/дл (50–150 мг/дл); холестерин липопротеидов очень низкой плотности — 16,6 мг/дл (10–30 мг/дл).

Иммунологические исследования. Иммуноглобулин A (IgA) — 350 мг/дл (50–300 мг/дл); IgM — 195 мг/дл (40–200 мг/дл); IgG — 1100 мг/дл (600–2000 мг/дл); IgE — 22,04 МЕ/мл (0–100 МЕ/мл). С-реактивный белок обнаружен, антистрептолизин-0 > 125 МЕ/мл (0–125 МЕ/мл); реакции HBsAg, HCV Ab и RW отрицательные. Комплемент — 31,2 гем. ед. (20–40 гем. ед.).

Коагулограмма. Нормализованное отношение — 1,05 (0,75–1,25); протромбиновый индекс — 112 % (86–110 %); фибриноген — 2,87 г/л (1,8–4,0 г/л).

Общий анализ мочи. Цвет бледно-желтый; pH = 5,0; удельный вес — 1005; прозрачность полная; белка, глюкозы, ацетона нет. Микроскопия осадка: эпителий плоский — немного; лейкоциты — 0–1 в поле зрения; слизи, бактерий немного. Суточная экскреция Ca — в пределах нормы.

Результаты гормональных исследований представлены в таблице.

Функция внешнего дыхания. Выявлены умеренные вентиляционные нарушения по обструктивному типу. При анализе кривой поток–объем отмечено значительное снижение скоростных показателей выдоха, характеризующих дистальную бронхиальную проходимость. Проба с Беродуалом положительна, что свидетельствует об обратимости обструкции.

Рентгенологическое исследование органов грудной полости. Обнаружены эмфизема легких, диффузная деформация легочного рисунка за счет интерстициального и перибронхиального пневмофиброза. На фоне измененного легочного рисунка определяется множество мелких очаговоподобных теней (изменения легочного рисунка наиболее выражены в прикорневых зонах). В проекции головки корня правого легкого — металлический шов после пункции лимфатического узла.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. Печень не увеличена, контуры ровные. Паренхима однородной структу-

ры, повышенной эхогенности. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь правильной формы, стенки не изменены, конкрементов в просвете нет. Общий желчный проток — 4,7 мм. Воротная вена — 9 мм. Поджелудочная железа повышенной эхогенности, умеренно неоднородной структуры. Главный панкреатический проток не расширен. Селезенка не увеличена, не изменена. Брюшной отдел аорты не расширен. Почки не увеличены, контуры ровные. Паренхима — 19 мм. Синусы не расширены. Конкременты не выявлены. Области надпочечников не изменены. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

УЗИ щитовидной железы. Железа умеренно увеличена за счет правой доли и перешейка, контуры неровные. Ткань диффузная, умеренно неоднородной структуры, с мелкими коллоидными кистами до 3,0 мм в обеих долях. Васкуляризация ткани железы умеренно повышена.

Эхокардиографическое исследование. Левый желудочек — 4,7 см (норма — до 5,5 см). Конечнодиастолический объем — 74 мл, конечно-систолический объем — 32 мл (по Симпсону). Толщина стенок: межжелудочковая перегородка — 0,9 см (норма — до 1 см), задняя стенка — 0,9 см (норма — до 1,1 см), правый желудочек — 0,37 см (норма — до 0,5 см). Характер движения стенок

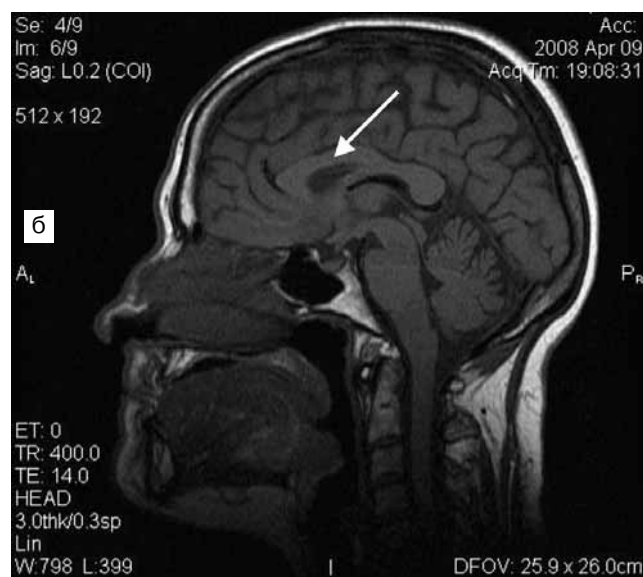
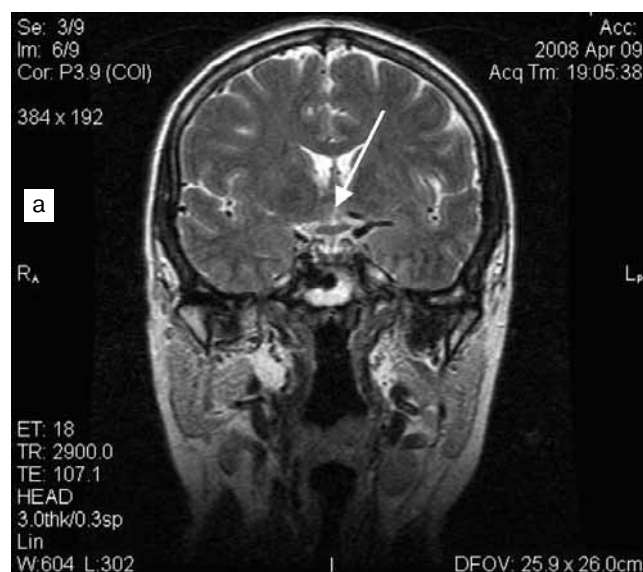


Рисунок. МРТ гипофиза с контрастным усилением: а — фронтальная плоскость; б — сагиттальная плоскость. Размер и конфигурация турецкого седла нормальные, стенки не изменены. Гипофиз размерами 12 × 9 × 4,5 мм, однородной структуры, верхняя поверхность вогнутая, ножка не отклонена, супраселлярная цистерна не расширена

Таблица
Результаты гормональных исследований

Показатель	Результат	Нормальные величины
Гормоны щитовидной железы		
T ₃ (суммарный), нмоль/л	2,18	1,0–3,0
T ₄ (свободный), пмоль/л	18,1	10,0–25,0
ТТГ, МЕ/л	1,26	0,3–4,0
антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	31,0	0,0–30,0
Половые гормоны		
пролактин, мкЕ/мл	54,9	40–670
кортизол, нмоль/л	402,9	260–720
Гормоны задней доли гипофиза		
АКТГ, пг/мл	44,6	10–60

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон, АКТГ — аденокортикотропный гормон.

не изменен. Общая сократительная функция не нарушена, фракция изгнания — 57 % (норма — от 55 %). Диастолическая функция не изменена, соотношение пиковых скоростей раннего и позднего трансмитральных кровотоков — 1,0. Полость правого желудочка — 1,9 см (до 2,6 см), толщина свободной стенки правого желудочка — 0,4 см (до 0,5 см). Характер движения стенок не изменен. Левое предсердие — 38 мл, правое предсердие — 32 мл (по Симпсону). Нижняя полая вена — 1,5 см, коллабирует после глубокого вдоха более чем на 50 %. Митральный клапан не изменен. Аортальный клапан не изменен. Клапан легочной артерии не изменен. Трикуспидальный клапан не изменен, трикуспидальная регургитация 0—I степени. Систолическое давление в легочной артерии — 26 мм рт. ст. Стенки аорты уплотнены. Диаметр ствола легочной артерии — 1,9 см, диаметр корня аорты — 3,5 см. По результатам УЗИ сердца можно судить о наличии атеросклеротического поражения аорты.

При аллергологическом обследовании атопия не подтверждена.

Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и гипофиза с контрастным усилением (Омнискан) (рисунок).

На основании анамнестических данных и результатов клинического и лабораторного исследований нами был выставлен диагноз: саркоидоз III степени, хронического течения. Внегочные проявления (поражение гипофиза). Несахарный диабет, средней степени тяжести, субкомпенсированный. Бронхиальная астма, персистирующая, средней тяжести течения, обострение. Эмфизема легких. Вентиляционные нарушения II степени по обструктивному типу. Аллергическая риносинусопатия (отечная форма). Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия III степени, риск 3 (высокий). Диффузное увеличение щитовидной железы.

В госпитальную терапевтическую клинику им. А.А.Остроумова пациентка поступила с уже верифицированным морфологически диагнозом саркоидоза. В качестве важнейших сопутствующих заболеваний отмечался несахарный диабет. Сразу же возник вопрос о возможной взаимосвязи саркоидоза с несахарным диабетом.

Вовлечение центральной нервной системы в течение саркоидоза в настоящее время хорошо известно, несмотря на то, что случаи нейросаркоидоза в виде поражений гипоталамуса и гипофиза достаточно редки. Как уже упоминалось, несахарный диабет центрального генеза наблюдается лишь в 25 % случаев нарушения центральной нервной системы при саркоидозе [7].

Полиурия и полидипсия — часто наблюдаемые клинические признаки повреждения гипоталамуса при саркоидозе, хотя при этом могут иметься и такие синдромы, как, например, синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона [8, 9].

Первые предположения о проявлении саркоидоза в виде несахарного диабета были сделаны еще в 70-е гг. прошлого века. *R.L.Hybels* и *D.H.Rice* [10] указывают, что при наличии несахарного диабета требуется исключить диагноз саркоидоза. В работе *M.H.Jawadi et al.* [11] описаны уже 4 случая нейросаркоидоза, из которых 2 протекали с поражением гипофиза в виде несахарного диабета. Во всех 4 случаях при рентгенографическом исследовании не удалось выявить патологию турецкого седла.

Как известно, несахарный диабет — это состояние, обусловленное абсолютной (снижение или полное отсутствие секреции гипоталамусом) или относительной недостаточностью антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина). Недостаточность АДГ в свою очередь вызывает снижение реабсорбции во-

ды в дистальных отделах нефронов и выделение большого количества неконцентрированной мочи. Полиурия приводит к общей дегидратации; развивается гиперосмолярность плазмы, раздражаются осморорецепторы гипоталамуса, и, как следствие, возникает жажда. Особенно интересной представляется вышедшая еще в 1980 г. публикация *C.A.Stuart et al.* [8], в которой исследован водный метаболизм у 11 пациентов с гипоталамо-гипофизарным саркоидозом. Как показали авторы, недостаточность АДГ той или иной степени тяжести была лишь у 3 пациентов. Полиурия и полидипсия, наблюдавшиеся у 5 пациентов, только лишь у 2 из них соответствовали "истинному" диабету, в то время как у оставшихся 3 человек отмечалась лишь первичная органическая полидипсия с адекватным уровнем АДГ. Исследователи предположили, что такая первичная полидипсия с "адекватным" уровнем АДГ является более распространенным нарушением, чем "истинный" несахарный диабет с недостаточностью АДГ. Подобные факты можно найти также в работах *N.H.Bell* [12] и *J.C.Luciani et al.* [13].

Кроме того, при саркоидозе описаны поражения передней доли гипофиза. Согласно имеющимся данным [12], они могут проявляться клиническими признаками гипотиреозидизма, гипогонадизма, нарушением роста. У нашей пациентки подобные признаки обнаружены не были, что подтверждают и результаты исследования уровня гормонов передней доли гипофиза — АКТГ, пролактина и кортизола (таблица). Это позволяет сделать вывод, что передняя доля гипофиза у больной не затронута патологическим процессом.

Очевидно, что наиболее точным подтверждением диагноза стало бы гистологическое исследование задней доли гипофиза. Однако провести такую диагностику достаточно трудно. Поэтому сейчас чаще всего рекомендуются неинвазивные методы исследования, особое место среди которых занимает МРТ. С развитием техники неинвазивного исследования головного мозга и его придатков стала возможной и визуализация гипоталамуса с гипофизом. Саркоидоз вызывает равномерное утолщение ножки гипофиза с непостоянным вовлечением смежных областей гипоталамуса и гипофиза, однако при этом изменения гипоталамо-гипофизарной области могут отсутствовать [14].

Как видно из протокола МРТ-исследования (рисунок), у нашей пациентки не отмечены каких-либо изменений гипоталамо-гипофизарной области: отсутствуют объемные процессы, не выявлена патология турецкого седла. На основании этого с высокой степенью вероятности можно утверждать, что поражение гипофиза было спровоцировано именно инфильтрацией задней доли гипофиза, которая не сопровождалась формированием саркоидной гранулемы и не вызвала деструктивных процессов в нейрогипофизе.

Говоря о нейроэндокринной дисфункции при саркоидозе, также необходимо указать на другие возможные клинические проявления гипоталамо-

гипофизарного саркоидоза. Среди них выделяются (приводится по *N.Porter et al.* [15] с изменениями):

- нарушения регуляции температуры тела;
- бессонница;
- изменения личности;
- гиперпролактинемия;
- гипотиреоз;
- дефицит гормона роста;
- недостаточность функции надпочечников.

При обследовании пациентки мы не выявили каких-либо признаков нарушения регуляции температуры тела. Также отсутствовали бессонница и изменения личности. Нейроэндокринная дисфункция при саркоидозе часто включает в себя гиперпролактинемия, которая нормализуется после проведения лечебных мероприятий, и наблюдается у ~ 3–32 % пациентов с нейросаркоидозом [16]. Как видно из таблицы, уровень пролактина находился в пределах нормальных значений, что можно объяснить проведенными лечебными мероприятиями.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного обследования пациентки, учитывая ее анамнестические данные, мы можем говорить о том, что 1-й манифестацией саркоидоза у нее явился несахарный диабет. Вовлеченность передней доли гипофиза в патологический процесс не была выявлена. Вместе с тем посредством МРТ не удалось обнаружить какие-либо патологические образования в задней доле гипофиза. Основываясь на данных литературы, мы полагаем, что развитие несахарного диабета было спровоцировано инфильтрацией задней доли гипофиза при развитии саркоидозного процесса. Конечно, можно дискутировать, почему процесс, протекавший столь длительно, не вызвал более значимых проявлений со стороны задней доли гипофиза. Но в то же время результаты цитируемых исследований свидетельствуют и о том, что вовлечение в процесс того или иного органа далеко не всегда приводит к развитию грубых нарушений его функций.

Литература

1. *Baughman R.P., Lower E.E., du Bois R.* Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361 (9363): 1111–1118.
2. *Newman I.S., Rose C.S., Maier L.A.* Medical progress: sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1224–1234.
3. *Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al.* Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, pt. 1): 1885–1889.
4. *Hillerdal G., Niou E., Osterman K., Schmekel B.* Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (1): 29–32.
5. *Judson M.A., Baughman R.P., Tierstein A.S. et al.* Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 75–86.
6. *Rossmann M.D., Kreider M.E.* Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (5): 453–456.
7. *Oksanen V.* Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol. Scand.* 1986; 73 (3): 283–290.
8. *Stuart C.A., Neelon F.A., Lebovitz H.E.* Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303 (19): 1078–1082.
9. *Brunning P.F., Koster H.G., Hekster R.E.M., Luyendijk W.* Sarcoidosis presenting with diabetes insipidus followed up by acute cranial nerve syndrome. *Acta Medica Scandinavia* 1979; 205 (5): 441–444.
10. *Hybels R.L., Rice D.H.* Neuro-otologic manifestations of sarcoidosis. *Laryngoscope* 1976; 86 (12): 1873–1878.
11. *Jawardi M.H., Hanson T.J. et al.* Hypothalamic sarcoidosis and hypopituitarism. *Horm. Res.* 1980; 12 (1): 1–9.
12. *Bell N.H.* Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* 1991; 20 (3): 645–654.
13. *Luciani J.C., Conte-Devolx B., Fourcade J.C., Barjon P.* Chronic hypernatraemia, hypovolaemia and partial hypopituitarism in sarcoidosis: a case report. *Clin. Nephrol.* 1980; 13: 242–247.
14. *Shin J.H. et al.* MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay. *Korean J. Radiol.* 2001; 2 (4): 222–230.
15. *Porter N., Beynon H.L., Randeva H.S.* Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *QJM*: 2003; 96 (8): 553–561.
16. *Turkington R.W., Macindoe J.H.* Hyperprolactinaemia in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76 (4): 545–549.

Поступила 03.10.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616. 24-002.28-07:616.631.11-07