



НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ: МАЛОИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ

Л.Ю.Моргунов^{1,2}

1. Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2. ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, 129327, Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

Резюме

Наиболее частыми причинами несахарного диабета являются нейрохирургические операции на гипофизе вследствие его поражения доброкачественными и злокачественными опухолями, сами новообразования, лимфоцитарный гипофизит. Значительно меньше известно о развитии метастатического поражения гипофиза первичными опухолями легких, молочной железы и почек. Еще реже встречается несахарный диабет, обусловленный лейкозами, лимфомой, ксантогранулемами, герминомой, ВИЧ-инфекцией, кровоизлиянием в гипофиз, лекарственно-индуцированный, сочетающийся с нейрофиброматозом, а также атипичный гестагенный. В обзоре описаны предикторы развития несахарного диабета при оперативных вмешательствах, частота развития и прогноз при различных нейрохирургических операциях. Статья ориентирует врачей различных специальностей на своевременную диагностику, профилактику и лечение несахарного диабета, в том числе его нетипичных форм.

Ключевые слова:

несахарный диабет, опухоль, метастаз, послеоперационный несахарный диабет

Оформление ссылки для цитирования статьи

Моргунов Л.Ю. Несахарный диабет: малоизвестные факты. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 100-109. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-10

Для корреспонденции

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: morgunov.l.y@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.01.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-10

DIABETES INSIPIDUS: LITTLE-KNOWN FACTS

L.Yu.Morgunov^{1,2}

1. Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
2. A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital, Department of Health of Moscow, 15 Lenskaya str., Moscow 129327, Russian Federation

Abstract

The most common causes of diabetes insipidus are neurosurgical operations on the pituitary gland due to its defeat by benign and malignant tumors, the neoplasms themselves, lymphocytic hypophysitis. Much less is known about the development of metastatic lesions of the pituitary gland by primary tumors of the lung, breast and kidneys. Even less common is diabetes insipidus caused by leukemia, lymphoma, xanthogranulomas, germinomas, HIV infection, pituitary hemorrhage, drug-induced, combined with neurofibromatosis, as well as diabetes insipidus during pregnancy. The review describes the predictors of the development of diabetes insipidus during surgical interventions, the frequency of development and prognosis in various neurosurgical operations. The article focuses doctors of various specialties on timely diagnosis, prevention and treatment of diabetes insipidus, including its atypical forms.

Keywords:

diabetes insipidus tumor, metastasis, post-operative diabetes insipidus

For citation

Morgunov L.Yu. Diabetes insipidus: little-known facts. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 100-109. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-10

For correspondence

Leonid Yu. Morgunov, MD, PhD, DSc, professor of the department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics, Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University (RUDN University), head of endocrinology department, A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital, Department of Health of Moscow
Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation
E-mail: morgunov.ly@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 18.01.2019, accepted for publication 03.06.2019

Хотя болезнь, проявляющаяся полиурией и жаждой, была описана еще во времена античности, лишь в XVII веке было проведено разграничение между несахарным и сахарным диабетом. В начале XX века почти ничего не было известно о функции гипофиза, считалось, что несахарный диабет (НД) — заболевание почек. Два клинических наблюдения, описанных в 1912 г., предположили наличие связи между патологией гипофиза и развитием НД, что подтвердилось годом позже, когда экстракт задней доли гипофиза оказал эффект при лечении НД. Несмотря на множество доказательств обратного, предполагалось, что антидиуретический гормон (АДГ) вырабатывается в промежуточной доле гипофиза, но в 1950 г. было достоверно установлено, что «гормоны задней доли гипофиза» фактически секретируются в гипоталамусе, тогда же был выделен и синтезирован АДГ. Недавние открытия в генетике позволили выделить различные редкие типы НД [1].

Центральный НД (ЦНД) обусловлен недостаточным синтезом или секрецией АДГ и клинически характеризуется полидипсией и полиурией (диурез >30 мл/кг/сут) с низким удельным весом (<250 мосм/л). Это результат дефекта гипоталамических осморорецепторов, супраоптических или паравентрикулярных ядер гипоталамуса, его срединного возвышения, воронки или задней доли гипофиза. Распространенность любых форм НД в популяции составляет 0,004–0,01% [2], а наиболее распространенными причинами являются доброкачественные или злокачественные новообразования гипоталамо-гипофизарной области (25%), постоперационный НД (20%), травмы головы (16%) или наследственность (10%); в 30% случаев этиология НД остается неясной [3]. Из-за невысокой распространенности в отчетах систематизировано небольшое число наблюдений.

Так, ретроспективно проанализированные данные 230 пациентов с ЦНД в отделении эндокринологии Китайской Национальной больницы с 2008 по 2014 г. указали на три наиболее частые причины ЦНД: идиопатический, лимфоцитарный гипофизит и герминогенные внутричерепные опухоли. Идиопатический ЦНД встречался в 37,48% случаев. Существовали значительные гендерные и возрастные различия у пациентов с ЦНД: субъекты с герминогенными внутричерепными опухолями были моложе (диагностика ЦНД в $19,2 \pm 10,2$ года), у мужчин чаще встречались опухоли головного мозга, а у женщин — лимфоцитарный гипофизит [4].

Целью исследования A. Varan и соавт. (2013) была оценка клинических характеристик и исходов у пациентов с внутричерепными опухоля-

ми, страдающих ЦНД (всего 69 больных в период с 1972 по 2012 г., 53 включены в анализ). Соотношение мужчин и женщин составило 1,52, средний возраст — 7,6 года. Из 53 пациентов у 37 (69,8%) был диагностирован гистиоцитоз из клеток Лангерганса, у 14 (26,4%) — герминома, у 1 (1,9%) — астроцитомы и 1 (1,9%) — глиома зрительного нерва. Десятилетняя общая и безрецидивная выживаемость для всех пациентов составила 91,7% и 52% соответственно. Десятилетняя выживаемость составила 91% для больных с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, 79% — с внутричерепной герминомой ($p = 0,0001$) [5].

НД — распространенное осложнение после операций на гипофизе, которое может быть транзиторным или перманентным. Нейрогенный НД развивается после повреждения магноцеллюлярных нейронов гипоталамуса, которые продуцируют и транспортируют АДГ. Частота послеоперационного ЦНД варьирует от 1 до 67%; столь широкий диапазон, вероятно, отражает несоответствия в его рабочем определении в литературе [6].

F. Chaker и соавт. (2016) провели ретроспективное исследование 41 случая ЦНД у пациентов, обследованных в университетской больнице Ла Рабта, Тунис, с 1990 по 2013 г. ЦНД развился в послеоперационном периоде у 20 пациентов. Средний объем 24-часового диуреза был значительно выше у пациентов с ЦНД, не подвергшихся хирургическому вмешательству, из них у 6 больных как причина НД была выявлена гипофизарная инфильтрация, еще у 6 — аденома гипофиза. ЦНД ассоциировался с синдромом «пустого» турецкого седла в одном случае и был идиопатическим — в трех [7].

НД как осложнение трансфеноидальной операции на гипофизе обычно развивается через 3 дня после проведения операции. Отсроченное возникновение послеоперационного НД наблюдается редко, и механизмы его развития остаются неясными. У 6 пациентов (1 мужчина и 5 женщин, средний возраст 38,3 года) НД впервые развился через 2 нед и более после оперативного лечения. У пяти пациентов была диагностирована краниофарингиома кармана Ратке, еще в одном случае сочетающаяся с пролактиномой. Отсроченное развитие НД дебютировало от 2 нед до 3 мес после операции, симптоматика сохранялась от 2 нед до 5 мес. Предположительный механизм отсроченного возникновения НД, возможно, заключается в том, что аксонный транспорт АДГ не был полностью блокирован после операции. Медленное распространение воспаления на воронку гипоталамуса после удаления опухоли кармана Ратке рассматривается как возможный механизм отсроченного развития НД [8].

Наблюдательное исследование, проведенное с мая 2014 по октябрь 2015 гг. у 33 пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу опухоли гипофиза, выявило НД у 23,1% пациентов в возрасте менее 30 лет, 38,5% — в возрасте 31–40 лет и 38,5% — в возрасте старше 40 лет ($p = 0,764$). При распределении пациентов по половому признаку НД наблюдался у 38,5% мужчин и 61,5% женщин ($p = 0,073$). У 30,8% и 69,2% больных НД развивался при диаметре опухоли <30 мм и ≥ 30 мм соответственно ($p = 0,590$). У 69,2% пациентов НД развился при операции трансфеноидальным эндоскопическим, у 23,1% и 7,7% — после резекции опухоли гипофиза микроскопическим трансфеноидальным и транскраниальным микроскопическим доступом соответственно ($p = 0,432$). У пациентов с гормонально активной макроаденомой гипофиза НД развивался в 17,6%, а с гормонально неактивной — у 62,5%. Послеоперационный НД чаще выявлялся в возрасте свыше 40 лет и у женщин, у большинства пациентов — в первые 24 ч после хирургического вмешательства [9].

P. Nayak и соавт. (2018) оценили заболеваемость НД после трансфеноидальной резекции аденомы гипофиза, а также предоперационные факторы риска, ведущие к развитию НД. Был проведен ретроспективный обзор данных 271 пациента, которым выполнялась эндоскопическая эндоназальная резекция гистологически подтвержденной аденомы гипофиза в период с 2010 по 2016 гг. Заболеваемость НД составила 16,6% (45 из 271 пациента), причем только у 4% (11 пациентов) имел место перманентный НД. Наличие нарушений зрения (ДИ 1,29–4,75), расширение турецкого седла (ДИ 1,36–6,88) и большой диаметр опухоли (ДИ 1,02–1,08) в значительной степени ассоциировались с увеличением частоты послеоперационного НД ($p < 0,05$); такие пациенты подвергаются более высокому риску его развития и требуют тщательного послеоперационного мониторинга [10].

НД, развившийся после эндоскопического трансфеноидального хирургического вмешательства (ЭТХВ), пролонгирует стационарное лечение. Цель крупного североамериканского исследования состояла в анализе опыта ЭТХВ и определении ассоциированных с НД клинических и лабораторных предикторов. Ретроспективно были рассмотрены данные 172 пациентов, получивших ЭТХВ в период с 2006 по 2011 гг., изучены характеристики опухолей и дальнейшая связь с развитием послеоперационного НД. Было выявлено 15 случаев транзиторного НД (8,7%) и 14 — постоянного (8,1%). Статистически значимые предикторы послеоперационного НД ($p < 0,05$) включали объем опухоли и гистопато-

логические характеристики (киста кармана Ратке и краниофарингиома); значимыми параметрами развития НД были уровни сывороточного натрия до и после операции и объем диуреза до введения АДГ. Уровень сывороточного натрия до операции $\geq 2,5$ ммоль/л оказался маркером развития НД с 80% специфичностью, а уровень послеоперационного сывороточного натрия ≥ 145 ммоль/л определял 98% специфичность [11].

F.A. Qari и соавт. (2016) ретроспективно проанализировали данные 24 пациентов, перенесших операции по поводу опухоли с локализацией в гипоталамо-гипофизарной области в отделении нейрохирургии университетской больницы Саудовской Аравии с 2011 по 2014 гг. Пациенты были разделены на 2 группы (с НД и без него), различия оценивались с использованием Z-теста для определения пропорции в 2 популяциях; различия в гормональных аномалиях для обеих групп определялись с помощью независимого t-теста. Во время госпитализации у 13 (54,2%) из 24 пациентов наблюдались симптомы НД, которые оказались транзиторными у 5 (38,8%) и постоянными (прием десмопрессина более 3 мес) у 8 (61,2%) пациентов. В подгруппе НД наиболее часто встречались пролактиномы, краниофарингиомы и макроаденомы; у этих пациентов в послеоперационном периоде осмоляльность мочи была значительно ниже ($p = 0,023$) [12].

Учитывая анатомическую близость менингиомы бугорка турецкого седла (МБТС) к гипоталамо-гипофизарной области, нарушения функции гипофиза после ее удаления у таких больных вызывают серьезную озабоченность. Ретроспективно оценивались функции гипофиза после операции у пациентов с МБТС, всего — 31 больного (27 женщин и 4 мужчин), у которых выполнялось транскраниальное (29 пациентов) или трансфеноидальное вмешательство (2 пациента). Послеоперационный транзиторный НД и преходящая гипонатриемия наблюдались у 4 (12,9%) и 8 (25,8%) пациентов соответственно. Хотя ни один больной не нуждался в постоянной послеоперационной заместительной терапии, гипонатриемия после операции наблюдалась у 25,8% из них [13].

Послеоперационный НД, сохраняющийся несколько недель, обычно квалифицируется как перманентный, требующий пожизненной терапии десмопрессином. Тем не менее N. Glynn и соавт. (2013) описали 16-летнюю пациентку, которой была проведена декомпрессия после кровоизлияния в гипофиз. У нее развился НД в раннем послеоперационном периоде, который компенсировался парентеральным введением десмопрессина. Симптоматика сохранялась, и пациентку перевели на пероральный прием

АДГ. Проба с сухоядением через 6 нед после операции подтвердила наличие перманентного НД. Пациентка предъявляла жалобы на сильную жажду и полиурию каждый раз при самовольной отмене препарата в течение года после операции, однако через год отметила увеличение массы тела и прекратила прием десмопрессина, но симптомы НД более не рецидивировали. Повторная проба на сухоядение подтвердила отсутствие НД. Отсроченное восстановление нормальной функции задней доли гипофиза встречается исключительно редко; авторы предположили, что основным механизмом может быть реваскуляризация и регенерация аксонов задней доли гипофиза [14].

НД значительно реже встречается при метастазировании в гипофиз, и опубликованные данные включают небольшое число описаний.

Метастазы в гипофиз — опасное для жизни состояние, ассоциированное с коротким сроком выживаемости. Лучшее понимание клинических проявлений обуславливает раннюю диагностику, назначение своевременной терапии и потенциальное улучшение качества жизни. А. Javanbakht и соавт. (2018) ретроспективно изучили данные пациентов с метастазами в гипофиз, которые проходили лечение в Национальном медицинском центре Калифорнии с 1984 по 2018 гг. ($n = 11$, средний возраст 59,2 года, средняя выживаемость 50,33 мес). Молочная железа и лимфома наиболее часто являлись первичной локализацией рака, а НД и пангипопитуитаризм — наиболее распространенными первыми проявлениями их метастазов. В литературе, опубликованной в период с 1957 по 2018 гг., было описано 289 пациентов с метастазами в гипофиз. Рак молочной железы был их наиболее частой первопричиной, причем метастазы в гипофиз возникали и после успешного лечения первичной опухоли [15].

Метастазы в гипофиз встречаются лишь у 1% пациентов с раком, а наиболее распространенным симптомом у них является НД. V. Novák и соавт. (2017) описали двух пациентов с метастазами в гипофиз, а также привели системный обзор литературы с 1957 по 2016 гг. с использованием базы данных PubMed, всего — 131 публикация, содержащая информацию о 259 пациентах (121 женщине и 138 мужчинах, средний возраст 57,3 года). Наиболее часто в гипофиз метастазировали рак молочной железы (24,6%), легких (23,8%), щитовидной железы (11,3%), почек (7,8%), гепатоцеллюлярный рак (4,3%), колоректальная карцинома (3,5%) и меланома (3,5%). Наиболее частыми осложнениями были НД (39,6%), дефицит гормонов передней доли гипофиза (44,9%), нарушения зрения (51,6%), головная боль (37,6%), паралич черепных нервов (33,5%)

и псевдопролактинемия (16,7%). Наиболее часто применялись лучевая терапия (67,8%) и хирургическое лечение (63,9%). Среднее время выживания от начала метастатического заболевания составляло 11,8 мес [16].

Продолжительность жизни пациентов с метастазами возрастает, и поражение ими гипофиза стало диагностироваться чаще. Амбивалентный обзор данных с 2013 по 2017 гг. из трех нейрохирургических центров выявил 12 пациентов с метастазами в гипофиз, средний возраст составил 63,4 года, а рак молочной железы ($n = 4$) и легких ($n = 4$) были наиболее распространенными злокачественными новообразованиями первичной локализации. В половине случаев имел место анамнез метастатического поражения, а в четверти случаев изменения в гипофизе были первым признаком злокачественности. Наиболее распространенными проявлениями были дисфункция аденогипофиза (83%), НД (75%), головная боль (67%) и дефекты полей зрения (67%), все случаи верифицировались с помощью МРТ с контрастированием [17].

Целью исследования R.Al-Aridi и соавт. (2014) являлось выявление уникальных особенностей, отличающих метастазы от макроаденом гипофиза; оценивались опубликованные случаи подтвержденного метастазирования за 6-летний период (всего — 129). В качестве контрольной группы анализировались данные 55 пациентов с макроаденомами гипофиза. Метастазы в турецкое седло одинаково часто встречались у мужчин и женщин, медианный возраст составил 56 лет. Наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием являлся рак молочной железы у женщин (29%) и легких — у мужчин (30%). Метастазы в гипофиз были первым проявлением рака у более 40% пациентов; симптомы включали НД, головные боли, изменение полей зрения и аномальную подвижность глаз. Эти проявления реже встречались среди пациентов с макроаденомами гипофиза. Одномерный регрессионный анализ показал, что НД, головные боли, аномальная подвижность глаз, дефицит поля зрения были предикторами метастатического поражения гипофиза (анализ ROC, объединяющий все 4 симптома, показал количественную интерпретацию AUC, равной 0,953 с чувствительностью 0,818 и специфичностью 0,935). Многомерная регрессия определила НД и аномальную подвижность глаз независимыми предикторами метастатического поражения; эти проявления даже при отсутствии подтвержденной первичной злокачественной опухоли могут быть первым и единственным проявлением рака [18].

Раннее назначение химио- и лучевой терапии может улучшить прогноз. J. F. Мао и соавт. (2011) про-

вели ретроспективное перекрестное клиническое исследование 10 пациентов (средний возраст 58,6 ± 7,8 года), у которых ЦНД отмечался в качестве первого симптома и основной жалобы до верификации первичного рака легких. МРТ выявила опухолевое поражение турецкого седла у 5 пациентов, а методы лечения включали хирургическое вмешательство, системную химио- и лучевую терапию. Хотя у 9 пациентов имел место плохой прогноз, один из них прожил более 3 лет. ЦНД может быть единственным симптомом у пациентов с метастазами рака легких в гипофиз, поэтому необходимо проводить тщательный поиск первичной его локализации [19].

F. Schleich и соавт. (2005) наблюдали мелкоклеточную карциному легкого у пациента с НД. Рентгенограмма грудной клетки выявила подозрительное образование, а гистопатологическое исследование после проведения трансбронхиальной пункции подтвердило диагноз. КТ головного мозга выявила метастазы в ножку гипофиза, АДГ в плазме не определялся. Ранее сообщалось лишь о спорадических случаях НД при метастазировании в гипофиз мелкоклеточной карциномы легкого; чаще всего этот тип опухоли ассоциировался с неадекватной секрецией АДГ [20].

Несмотря на то что большинство пациентов с раком легкого с метастазами в гипофиз получают лучевую терапию, остается неясным, можно ли управлять НД при ее проведении. Так, 72-летний мужчина был госпитализирован в больницу с головной болью и полиурией. КТ грудной клетки диагностировала рак легкого, а результаты бронхофиброскопии подтвердили диагноз аденокарциномы. На основании результатов ПЭТ КТ, МРТ головного мозга и эндокринных тестов был поставлен диагноз аденокарциномы легкого (сT1bN0M1b, стадия IV), осложненный ЦНД, вызванным метастазами в гипофиз. Лечение АДГ уменьшило симптоматику НД, однако химиотерапия первичной опухоли оказалась неэффективной и была прекращена через 4 мес из-за выраженной токсичности. В течение 2 мес после прекращения химиотерапии полиурия прогрессировала, и была начата лучевая терапия метастазов в гипофиз, после чего наблюдалось явное уменьшение объема выделяемой мочи. Описанный опыт предполагает, что лучевая терапия метастазов в гипофиз является методом выбора [21].

Метастазы мелкоклеточного рака легких в гипофиз крайне редко упоминаются в литературе. А. Alacasioglu и соавт. (2008) описали такой случай, осложнением которого явился НД [22].

Метастазы в гипофиз стали чаще встречаться с увеличением выживаемости, что должно настораживать врача при появлении симптоматики НД. J. F. Gormally и соавт. (2014) описали развитие

НД у 83-летней женщины, у которой при МРТ был диагностирован метастаз рака молочной железы в гипофиз. У нее отмечались зрительные нарушения, головная боль, сопровождаемые жаждой, никтурией и полиурией, был выявлен дефект поля зрения. Хотя лучевая терапия оказалась успешной, в дальнейшем потребовалась перманентная терапия НД. Через 9 мес от начала терапии признаков рецидива опухоли не отмечалось [23].

На сегодняшний день описано лишь несколько случаев метастазирования в гипофиз почечноклеточного рака. С. Wendel и соавт. (2017) сообщили о 61-летнем мужчине с прогрессирующим ухудшением остроты зрения и битемпоральной гемианопсией; за два года до этого он подвергся радикальной правосторонней нефрэктомии. Гормональное исследование выявило НД и пангипопитуитаризм, а МРТ головного мозга — большую опухоль турецкого седла, прорастающую в пещеристые пазухи, которая была удалена хирургическим путем. Гистологическое исследование подтвердило метастаз почечноклеточного рака. Пациент скончался через пять лет после первичной диагностики рака почки и через 30 мес после выявления метастаза в гипофиз [24].

Существуют и более редкие причины развития НД и его нехарактерное сочетание с рядом заболеваний. Р. Du и соавт. (2012) представили 2 пациентов с сочетанием центрального НД и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). У обоих отмечались полиурия и полидипсия, снижение потребления жидкости приводило к развитию гипернатриемии; оба пациента хорошо реагировали на лечение десмопрессином. Таким образом, гематологические нарушения у пациентов с ЦНД должны побуждать клиницистов рассматривать возможность сочетания обеих патологий или подозревать рецидив ОМЛ у пациентов с ранее диагностированным лейкозом даже в стадии ремиссии [25]. К. Yamagami и соавт. (2013) также описали ЦНД, представляющий собой раннее проявление острого миелоидного лейкоза [26], W. L. Zheng (2016) — два случая неходжкинской лимфомы с поражением гипофиза [27], а O. Malaise (2012) — НД, развившийся при первичной лимфоме центральной нервной системы (ЦНС) [28].

В литературе также описан нетипичный случай первичной лимфомы ЦНС с двусторонним симметричным поражением гипоталамуса, вызвавшим развитие НД и гипопитуитаризма. У 50-летнего мужчины первоначально имели место нарушения ментальных способностей, полиурия и полидипсия. Были диагностированы НД и недостаточность передней доли гипофиза, приведшие к гидротораксу и гидроперикарду. МРТ с контрастированием показала двустороннее усиление сигнала в структурах

гипоталамуса, распространяющееся на оптический тракт. Отмечалась быстрая рентгенологическая прогрессия болезни в полушариях головного мозга, поэтому была выполнена биопсия мозга, выявившая большую В-клеточную лимфому с первичной локализацией в ЦНС. Химиотерапия привела к ремиссии болезни, но у пациента сохранились НД и гипопитуитаризм [29].

Первичная лимфома ЦНС с локализацией в гипофизе (ПЛГ) представляет собой редкое состояние. Обзор литературы, проведенный в базе данных PubMed до октября 2015 г. у пациентов с подтвержденным диагнозом ПЛГ, выявил в общей сложности 33 случая. Распространенность среди женщин была несколько выше, чем среди мужчин, средний возраст составил 59 лет. НД выявлялся в 36% случаев. ПЛГ редко ограничивалась областью турецкого седла и чаще всего распространялась на супраселлярное пространство. 70% лимфом подверглись резекции, 21% — биопсии. В 82% случаев была выделена В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома — в 15% и НК/Т-клеточная лимфома — в одном случае. Средняя выживаемость составила 14,4 мес (95% ДИ 9,0–19,8), отсутствовала разница в показателях выживаемости при стратификации пациентов в соответствии с полученным лечением [30].

Редкий случай сосуществования краниофарингиомы, акромегалии и плоскоклеточного рака легкого описан у 65-летнего мужчины с ухудшением зрения и головными болями в лобной области. МРТ выявила супраселлярное гетерогенное, преимущественно кистозное образование размерами 1,9 × 2 × 1,9 см, сдавливающее перекрест зрительного нерва и распространяющееся до третьего желудочка. Обследование выявило наличие у пациента гипогонадотропного гипогонадизма, повышенные уровни пролактина и инсулиноподобного фактора роста 1. Пациенту было проведено трансфеноидальное нейрохирургическое вмешательство; после операции развился НД, дефицит АКГГ и гипотиреоз. Одновременно был диагностирован плоскоклеточный рак верхней доли левого легкого, проведена радикальная лучевая терапия. С целью коррекции проявлений акромегалии было начато лечение аналогом соматостатина длительного действия. В последующем повторного роста краниофарингиомы не отмечалось. Это уникальный и сложно диагностируемый случай сосуществования краниофарингиомы, акромегалии и плоскоклеточной карциномы легких, который продемонстрировал их сосуществование, но этиопатогенетическая связь между этими нозологиями маловероятна [31].

Нейрофиброматоз и НД — крайне редкое сочетание. R. Barry и соавт. (2018) представили описание

58-летней женщины с месячным анамнезом полидипсии и полиурии. Тогда же имело место удаление нейрофибромы дерматологом, диагностирован нейрофиброматоз типа 1. Тест с сухоядением подтвердил развитие ЦНД с хорошим эффектом терапии десмопрессином. МРТ головного мозга показала увеличение размеров гипофиза, что указало на развитие аденомы гипофиза или лимфоцитарного гипофизита [32].

Ксантогранулемы турецкого седла и параселлярной области встречаются редко и представляют диагностические сложности, поскольку до операции их трудно отличить от краниофарингиомы и кист кармана Ратке. Их рентгенологическая характеристика четко не определена. R. Ved и соавт. (2018) выполнили скрининг базы данных пациентов, оперированных на гипофизе, с гистологическим подтверждением ксантогранулемы, в период с 2011 по 2016 гг. Были проанализированы демографические данные пациентов, клинические проявления, методы визуализации и клинические результаты. Из 295 пациентов, перенесших эндоскопическую эндоназальную операцию на гипофизе, у 6 подтвердилась ксантогранулема (2%), у них чаще выявлялись НД и дефект полей зрения. Общие МРТ-признаки включали кистозную консистенцию, гиперинтенсивность на T1-взвешенных изображениях и усиление контрастности либо на периферии ($n = 3$), либо в эпицентре образования ($n = 3$). Наиболее распространенными дооперационными эндокринными нарушениями были гиперпролактинемия и гипокортицизм (по крайней мере одно из них было выявлено у 4/6 пациентов (66%), а у 2/6 (33%) диагностировался НД). За период 33,5 мес не отмечалось случаев рецидива опухоли. Таким образом, усиление контрастности периферической зоны или эпицентра супраселлярной опухоли, отсутствие кальцификации и инвазии кавернозного синуса были расценены как потенциальные индикаторы, которые должны ориентировать врача на поиск ксантогранулем гипофиза при выявлении кистозных изменений и параселлярной опухоли [33].

НД является редким осложнением ряда внутричерепных опухолей. J. Kreutz и соавт. (2017) описали пациента с бифокальной внутричерепной герминомой, исходно дебютировавшей НД. Это первый случай НД, о котором сообщается в литературе. Описано трехлетнее наблюдение за этим пациентом. Лечение герминогенных опухолей представляется сложным благодаря широкому спектру их гистологических особенностей, и, хотя они имеют в целом лучший прогноз, чем большинство негерминогенных новообразований, могут представлять опасные для жизни проявления, такие как НД, а низкая рас-

пространенность затрудняет своевременную диагностику и лечение [34].

Описано развитие НД при абсцессе гипофиза у 59-летнего мужчины с лихорадкой, полиурией, полидипсией и выраженной потерей веса в течение последних 2 мес. Выявлено наличие дисфункции переднего гипофиза, развитие НД и увеличение уровней воспалительных маркеров, при МРТ обнаружено наличие сигнала, характерного для абсцесса. Регрессия была достигнута в течение нескольких недель лечения антибиотиками. Проведена адекватная заместительная терапия десмопрессином, L-тироксином, гидрокортизоном и тестостероном. Семнадцать месяцев спустя развился рецидив абсцесса гипофиза с подтверждением диагноза при МРТ. Регрессия абсцесса вновь наступила после консервативного лечения, однако контрольное исследование МРТ, проведенное через три года, выявило наличие опухоли гипофиза, имевшей признаки макроаденомы. Было выполнено хирургическое вмешательство; гистологическое исследование показало наличие фиброзных изменений и признаков хронического воспаления. В литературе отсутствуют исследования, описывающие картину инволюции гипофизарного абсцесса с последующим развитием хронических воспалительных изменений в виде пролиферации грануляционной ткани, имитирующей макроаденому гипофиза [35].

Неожиданно НД и пангипопитуитаризм стали диагностироваться у пациентов с ВИЧ. ВИЧ-инфицированные склонны к развитию новообразований, но ЦНД и гипопитуитаризм — необычные начальные проявления первичной лимфомы ЦНС. С. Tavares Bello и соавт. (2017) представили описание 29-летней ВИЧ-инфицированной женщины, у которой лимфома ЦНС дебютировала НД. Таким образом, полиурия у ВИЧ-инфицированного пациента при отсутствии очаговых неврологических признаков должна вызвать подозрение на неопластический процесс центральной нервной системы [36].

Лимфоцитарный гипофизит — воспалительное или аутоиммунное заболевание, которое поражает прежде всего гипофиз и его ножку. Клинические проявления включают НД, головную боль, тошноту, рвоту, гипопитуитаризм, диплопию, боль в области орбит и битемпоральную гемианопсию. Т. К. Ralot и соавт. (2017) сообщили о случае лимфоцитарного гипофиза, который дебютировал НД и гемихореей. Нейровизуализация выявила образование в области турецкого седла, гистопатологическое обследование подтвердило диагноз лимфоцитарного гипофизита. После операции у пациента наблюдалось заметное улучшение, хотя развился пангипопитуитаризм. Была на-

значена заместительная гормональная терапия, в настоящее время клинические проявления гормонального дефицита отсутствуют [37].

Классический термин «гипофизарная апоплексия» (ГА) предполагает клинический синдром, обычно характеризующийся резкой головной болью, сопровождающийся неврологическим дефектом и/или выпадением функции тропных гормонов вследствие внезапного кровоизлияния или инфаркта опухоли гипофиза. ГА требует неотложной медицинской помощи и сложной верификации и обычно встречается у пациентов с ранее существовавшей аденомой, которые нередко не подозревают о ее существовании до появления симптомов апоплексии. Неврологические проявления включают внезапно возникшую сильную головную боль, тошноту, рвоту, нарушение сознания и симптомы менингизма; офтальмологические — дефекты полей зрения, потерю зрения, диплопию и офтальмоплегия, а эндокринные — развитие НД и синдрома неадекватной секреции АДГ. МРТ — метод визуализации, который помогает диагностике ГА, а трансфеноидальное хирургическое вмешательство в данном случае — операция выбора; ранняя диагностика может снизить заболеваемость и смертность от данной ургентной патологии [38].

Темозоломид (ТМЗ) — препарат, используемый для лечения опухолей ЦНС. А. Т. Faje и соавт. (2013) описали два случая развития ЦНД вследствие его приема. Изучив базы данных, выявили еще 3 случая ТМЗ-индуцированного НД среди 1545 пациентов. Так, у 53-летнего мужчины с олигоастроцитомой и 38-летнего мужчины с олигодендроглиомой развились симптомы полидипсии и полиурии примерно через 2 мес после начала терапии ТМЗ. Лабораторные данные подтвердили наличие НД, и пациенты успешно начали лечение десмопрессином. Лечение прекращалось после завершения терапии ТМЗ, в дальнейшем НД не рецидивировал. МРТ гипофиза и гипоталамуса демонстрировала отсутствие в них изменений, функции передней доли гипофиза оставались нормальными. Таким образом, распространенность НД у пациентов, получающих ТМЗ, составила 0,3% [39].

Во время беременности физиологические изменения осмотического гомеостаза вызывают задержку жидкости. Это может спровоцировать развитие гестагенного НД, особенно у пациенток с уже нарушенной секрецией вазопрессина. L. J. W. Task и соавт. (2017) представили 34-летнюю женщину с ранее существовавшим гипопитуитаризмом, у которой возникла временная декомпенсация НД во время беременности двойней. В отличие от типичного гестагенного НД, полиурия и полидипсия развились

в течение I триместра и сохранились в дальнейшем. Этот случай подчеркивает сложную клиническую природу НД, требует обсуждения патофизиологии, диагностического подхода и лечения [40].

H.S. Choi и соавт. (2018) сообщили о развитии субклинического ЦНД вследствие кисты кармана Ратке, изначально ошибочно трактованного как транзиторный гестагенный НД, так как он был выявлен в III триместре. 37-летняя женщина обратилась к акушерам на 30-й неделе беременности из-за полиурии. Диагностировано маловодие, индекс амниотической жидкости составил 3,24. Была проведена проба с вазопрессином, после введения АДГ осмоляльность мочи увеличилась на 100% от исходного уровня. Поскольку подозревался центральный

или транзиторный гестагенный НД, был назначен АДГ в виде назального спрея. На сроке 37 нед родился здоровый ребенок. Через несколько месяцев после родов прекращение применения десмопрессина привело к рецидиву НД, а МРТ выявила кисту кармана Ратке [41].

Таким образом, НД имеет сложные патогенетические механизмы развития, причины его возникновения многолики. Требуется особая настороженность при появлении характерной симптоматики у пациентов с различной соматической патологией, а дальнейшее изучение редких причин возникновения НД позволит своевременно его диагностировать и применить требуемый в каждом конкретном случае метод лечения.

Список литературы/References

1. Lindholm J. Diabetes insipidus: historical aspects. *Pituitary*. 2004;7 (1):33–8
2. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е, издание, переработанное и дополненное. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2019, 828 с./Endokrinologiya [Endocrinology]. Edited by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. 2nd ed. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2019, 828 p. (In Russian).
3. Adams NC, Farrell TP, O'Shea A, O'Hare A, Thornton J, Power S, Brennan P, Looby S. Neuroimaging of central diabetes insipidus-when, how and findings. *Neuroradiology*. 2018 Oct;60 (10):995–1012. DOI: 10.1007/s00234-018-2072-7.
4. Zhang JP, Guo QH, Mu YM, Lyu ZH, Gu WJ, Yang GQ, et al. Clinical characteristics of central Diabetes insipidus: a retrospective analysis of 230 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2018 Mar 1;57 (3):201–205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.010
5. Varan A, Atas E, Aydın B, Yalçın B, Akyüz C, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Evaluation of patients with intracranial tumors and central Diabetes insipidus. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;30 (7):668–73. DOI: 10.3109/08880018.2013.816984
6. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Feb;115 (2):121–6. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.08.009.
7. Chaker F, Chihaoui M, Yazidi M, Slimane H. Etiological diagnosis of central Diabetes insipidus: about 41 cases. *Pan Afr Med J*. 2016 Jun 14;24:143. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.143.8112.
8. Hayashi Y, Aida Y, Sasagawa Y, Oishi M, Kita D, Tachibana O, et al. Delayed Occurrence of Diabetes Insipidus After Transsphenoidal Surgery with Radiologic Evaluation of the Pituitary Stalk on Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg*. 2018 Feb;110: e1072-e1077. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.11.169
9. Kadir ML, Islam MT, Hossain MM, Sultana S, Nasrin R, Hossain MM. Incidence of Diabetes Insipidus in Postoperative Period among the Patients Undergoing Pituitary Tumour Surgery. *Myensingh Med J*. 2017 Jul;26 (3):642–649.
10. Nayak P, Montaser AS, Hu J, Prevedello DM, Kirschner LS, Ghalib L. Predictors of Postoperative Diabetes Insipidus Following Endoscopic Resection of Pituitary Adenomas. *J Endocr Soc*. 2018 Jul 27;2 (9):1010–1019. DOI: 10.1210/js.2018-00121.
11. Schreckinger M, Walker B, Knepper J, Hornyak M, Hong D, Kim JM, et al. Post-operative Diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2013 Dec;16 (4):445–51. DOI: 10.1007/s11102-012-0453-1
12. Qari FA, AbuDaood EA, Nasser TA. Diabetes insipidus following neurosurgery at a university hospital in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2016 Feb;37 (2):156–60. DOI: 10.15537/smj.2016.2.12848
13. Fujio S, Hirano H, Yamashita M, Usui S, Kinoshita Y, Tomimaga A, et al. Preoperative and Postoperative Pituitary Function in Patients with Tuberculoma Sellae Meningioma -Based on Pituitary Provocation Tests. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Oct 15;57 (10):548–556. DOI: 10.2176/nmc.oa.2017-0079
14. Glynn N, O'Brien D, Agha A. Late recovery of cranial Diabetes insipidus following pituitary surgery. *Horm Res Paediatr*. 2013;80 (3):217–20. DOI: 10.1159/000354656
15. Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B. Pituitary metastasis: a rare condition. *Endocr Connect*. 2018 Aug 23. pii: EC-18-0338. DOI: 10.1530/EC-18-0338
16. Novák V, Hrabálek L, Hampl M, Hoza J, Fryšák Z, Vaverka M. Metastatic Pituitary disorders. *Klin Onkol*. 2017 Summer;30 (4):273–281. DOI: 10.14735/amko2017273
17. Castle-Kirschbaum M, Goldschlager T, Ho B, Wang YY, King J. Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature. *Pituitary*. 2018 Oct;21 (5):463–473. DOI: 10.1007/s11102-018-0899-x
18. Al-Aridi R, El Sibai K, Fu P, Khan M, Selman WR, Arafah BM. Clinical and biochemical characteristic features of metastatic cancer to the sella turcica: an analytical review. *Pituitary*. 2014 Dec;17 (6):575–87. DOI: 10.1007/s11102-013-0542-9
19. Mao JF, Zhang JL, Nie M, Lu SH, Wu XY. Diabetes insipidus as the first symptom caused by lung cancer metastasis to the pituitary glands: clinical presentations, diagnosis, and management.

- J Postgrad Med. 2011 Oct-Dec;57 (4):302–6. DOI: 10.4103/0022–3859.90080
20. Schleich F, Bustin F, Bosquee L, Legros JJ. Diabetes insipidus in a patient with small-cell lung cancer: a paradox? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2005 Sep;66 (4):355–60
21. Izumi Y, Masuda T, Nabeshima S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, et al. A Case of Central Diabetes Insipidus That Was Caused by Pituitary Metastasis of Lung Adenocarcinoma and Was Controlled by Radiation Therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2017 Jun;44 (6):513–516
22. Alacacioğlu A, Oztop I, Fidan F, Akkoçlu A, Kargi A, Osma E, Ada E, Yilmaz U. Diabetes insipidus caused by pituitary gland metastasis accompanied by iris metastasis of small cell lung cancer: case presentation and review of the literature. *Tumori*. 2008 Sep-Oct;94 (5):765–8.
23. Gormally JF, IZard MA, Robinson BG, Boyle FM. Pituitary metastasis from breast cancer presenting as Diabetes insipidus. *BMJ Case Rep*. 2014 Apr 12;2014. pii: bcr2014203683. DOI: 10.1136/bcr-2014–203683
24. Wendel C, Campitiello M, Plastino F, Eid N, Hennequin L, Quéttin P, Longo R. Pituitary Metastasis from Renal Cell Carcinoma: Description of a Case Report. *Am J Case Rep*. 2017 Jan 3;18:7–11
25. Dy P, Chua P, Kelly J, Liebman S. Central Diabetes insipidus in the setting of acute myelogenous leukemia. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60 (6):998–1001. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.024
26. Yamagami K, Yoshioka K. Central Diabetes insipidus presenting as an early sign of acute myeloid leukemia/Horm Res Padiatr. 2013; 80 (3): 217–20. DOI: 10.1159/000354656
27. Zheng WL, Zhang GS, Tan CL, Shen JK, Yang JJ, Zhong HY. Diabetes insipidus as main presentation of non-Hodgkin's lymphoma with hypophyseal involvement: two case reports. *Leuk Res*. 2010 Jan;34 (1): e32–4. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.08.011
28. Malaise O, Frusch N, Beck E, Servais S, Caers J, Caers J, de Prijck B, Betea D, Beguin Y. Panhypopituitarism and Diabetes insipidus in a patient with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012 Dec;53 (12):2515–6. DOI: 10.3109/10428194.2012.682312
29. Layden BT, Dubner S, Toft DJ, Kopp P, Grimm S, Molitch ME. Primary CNS lymphoma with bilateral symmetric hypothalamic lesions presenting with panhypopituitarism and Diabetes insipidus. *Pituitary*. 2011 Jun;14 (2):194–7. DOI: 10.1007/s11102–008–0166–7
30. Tarabay A, Cossu G, Berhouma M, Levivier M, Daniel RT, Messerer M. Primary pituitary lymphoma: an update of the literature. *J Neurooncol*. 2016 Dec;130 (3):383–395. DOI: 10.1007/s11060–016–2249-z
31. Fountas A, Chai ST, Ayuk J, Gittoes N, Chavda S, Karavita-ki N. A rare challenging case of co-existent craniopharyngioma, acromegaly and squamous cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018 Mar 28;2018. pii: 18–0018. DOI: 10.1530/EDM-18–0018
32. Barry R, O' Connor A, Awang MH, O' Toole O. 'If there were water we should stop and drink': neurofibromatosis presenting with Diabetes insipidus. *BMJ Case Rep*. 2018 Feb 11;2018. pii: bcr-2017–222741. DOI: 10.1136/bcr-2017–222741
33. Ved R, Logier N, Leach P, Davies JS, Hayhurst C. Pituitary xanthogranulomas: clinical features, radiological appearances and post-operative outcomes. *Pituitary*. 2018 Jun;21 (3):256–265. DOI: 10.1007/s11102–017–0859-x
34. Kreutz J, Potorac I, Lutteri L, Gennigens C, Martin D, Daly AF, et al. Adipsic Diabetes insipidus revealing a bifocal intracranial germinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jul;78 (3):141–145. DOI: 10.1016/j.ando.2016.10.005
35. Medić Stojanoska M, Kozić D, Bjelan M, Vuleković P, Vučković N, Vuković B, et al. Pituitary Abscess with Unusual Clinical Course. *Acta Clin Croat*. 2016 Dec;55 (4):650–654. DOI: 10.20471/acc.2016.55.04.17
36. Tavares Bello C, Sousa Santos F, Sequeira Duarte J, Vasconcelos C. Diabetes insipidus and hypopituitarism in HIV: an unexpected cause. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 May 29;2017. pii: 17–0024. DOI: 10.1530/EDM-17–0024
37. Ralot TK, Aggarwal J, Haniadka R, Gehlot K, Dongre N, Patil S. Lymphocytic Hypophysitis Mimicking Pituitary Macroadenoma. *J Assoc Physicians India*. 2017 Apr;65 (4):85–86.
38. Pyrgelis ES, Mavridis I, Meliou M. Presenting Symptoms of Pituitary Apoplexy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018 Jan;79 (1):52–59. DOI: 10.1055/s-0037–1599051
39. Faje AT, Nachtigall L, Wexler D, Miller KK, Klibanski A, Makimura H. Central Diabetes insipidus: a previously unreported side effect of temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98 (10):3926–31. DOI: 10.1210/jc.2013–2435
40. Tack LJW, T'Sjoen G, Lapauw B. Exacerbation of pre-existing Diabetes insipidus during pregnancy, mechanisms and management. *Acta Clin Belg*. 2017 Jun;72 (3):213–216. DOI: 10.1080/17843286.2016.1235244
41. Choi HS, Kim YH, Kim CS, Ma SK, Kim SW, Bae EH. Diabetes Insipidus Presenting with Oligohydramnios and Polyuria During Pregnancy. *J Nippon Med Sch*. 2018;85 (3):191–193. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2018_85–29

Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about author:

Leonid Yu. Morgunov, MD, PhD, DSc, professor of the department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics, Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University (RUDN University), head of endocrinology department, A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital, Department of Health of Moscow. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>