

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИПОАТРОФИЧЕСКОГО ДИАБЕТА ЛОРЕНСА*

Кравчун Н. А., Чернявская И. В., Земляничина О. В., Романова И. П.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
kravchunna@mail.ru

Липоатрофический диабет Лоренса (ЛДЛ) — редко встречающееся и малоизученное нейроэндокринное заболевание, которое представляет собой единый патологический процесс с присущими ему закономерностями и особенностями развития, в основе которых лежит синдром генерализованной липодистрофии (СГЛ) [1]. Основными проявлениями ЛДЛ являются исчезновение подкожной жировой клетчатки на большой поверхности тела или на определенных его участках, а также наличие метаболических нарушений, таких как гиперлипидемия, нарушения углеводного обмена, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и/или гиперинсулинемия (ГИ) [2]. Хроническая ГИ приводит к избыточному разрастанию соединительной ткани в паренхиматозных органах, а также в стенках сосудов, что способствует концентрическому сужению их просвета. Эти изменения наряду со значительной гиперлипидемией, способствуют развитию выраженной артериальной гипертензии (АГ) и других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ЛДЛ даже в молодом возрасте.

Впервые сообщение об этом синдроме

было сделано L. H. Ziegler в 1923 г., а в 1946 г. R. D. Lawrence дал его подробное клиническое описание [3]. В мировой литературе данное заболевание обозначается также как «липоатрофический диабет», «тотальная липодистрофия», «синдром Лоренса». В 1972 г. (на территории бывшего СССР) этот синдром был впервые описан Старковой Н. Т. и соавт. под названием «гипермускулярная липодистрофия».

Различают врожденный и приобретенный ЛДЛ. Заболевание может выявляться в различном возрасте, но чаще ЛДЛ встречается у женщин до 40 лет после перенесенных инфекции, черепно-мозговой травмы, стрессовых ситуаций, беременности. Однако конкретные причины возникновения ЛДЛ не выяснены. Предполагается, что в основе патогенеза этого заболевания лежат врожденная неполноценность специфической ферментной системы и отсутствие циторцепторов, специфичных для триглицеридов (ТГ), на клеточной мембране адипоцитов, что приводит к нарушению депонирования жира в подкожной клетчатке и развитию гиперлипидемии. Большинство исследователей придерживаются

* Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.
Рукопись поступила в редакцию 06.04.2016.

«центральной» теории происхождения генерализованной липоатрофии.

В моче больных ЛДЛ выделено вещество белковой природы, возможно гипофизарного происхождения, которое обладает выраженным жиромобилизующим действием. У экспериментальных животных указанное вещество вызывает развитие симптомов, напоминающих симптомы ЛДЛ. Плазма крови больных ЛДЛ обладает повышенной липолитической активностью, что свидетельствует о наличии и в крови этих больных фактора с жиромобилизующими свойствами. Нарушение процессов депонирования жира в адипоцитах при ЛДЛ приводит к развитию вторичной ГИ, при этом депонирование жира в жировой ткани подкожной клетчатки не восстанавливается. Развитию ГИ способствует также и нарушение метаболизма инсулина: снижение функциональной активности паренхимы печени вследствие ее жировой дистрофии приводит к уменьшению захвата инсулина гепатоцитами и повышению его содержания в крови. Увеличению концентрации инсулина в крови может способствовать также уменьшение числа специфических инсулиновых циторепторов на клетках-мишенях или снижение их сродства к инсулину. Патологический процесс усугубляется ИР с последующим возникновением гипергликемии, которая трудно поддается коррекции. Скорее всего, СГЛ является гетерогенным, поскольку любая причина, обуславливающая неспособность адипоцитов депонировать нейтральные жиры, автоматически ведет к возникновению липоатрофии, гиперлипидемии и компенсаторной хронической эндогенной ГИ с последующим развитием каскада гормональных и метаболических реакций, формирующих клиническую картину заболевания.

Диагноз ЛДЛ устанавливают на основании характерного внешнего вида больных (полное отсутствие подкожной жировой клетчатки или ее специфическое перераспределение с избыточным развитием в области лица и шеи и исчезновением на туловище и конечностях, гипертрофия скелетных мышц, признаки акромегалии, гипертрихоз) и жалоб на головную боль, боли

и тяжесть в правом подреберье, нарушение менструального цикла, гирсутизм.

При рутинном обследовании у больных ЛДЛ обычно обнаруживаются следующие изменения: в клиническом анализе крови — истинный умеренный эритроцитоз и гипергемоглобинемия; моче часто — протеинурия. В биохимическом исследовании крови обращают на себя внимание значительное увеличение содержания ТГ, неэстерифицированных жирных кислот, общего холестерина и его эфиров, низкое содержание кетоновых тел даже при выраженном нарушении углеводного обмена; снижение активности щелочной фосфатазы, повышение активности трансаминаз, умеренная гипербилирубинемия, что характерно для жировой дистрофии печени. Почти постоянно отмечается повышенное содержание в плазме крови общего белка. При обзорной краниографии частыми находками являются обызвествление твердой мозговой оболочки в лобном и теменном отделах, а также позади спинки турецкого седла, гиперпневматизация пазухи основной кости, у ряда больных рентгенологически определяется крупное турецкое седло в форме лежащего овала. При электроэнцефалографии практически у всех больных обнаруживаются признаки дисфункции мезодиэнцефальных структур головного мозга. На ЭКГ, как правило, выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка с сопутствующими метаболическими или ишемическими изменениями; закономерными являются часто встречающиеся признаки нарушения проводимости в системе левой ножки пучка Гиса. При осмотре окулистом у большинства больных, не страдающих постоянной гипертензией, обнаруживается спастическая ангиоретинопатия.

Лечение симптоматическое, направленное на снижение ИР, концентрации глюкозы в крови, величины артериального давления (АД), нормализацию жирового обмена. Патогенетическое лечение не разработано. В отдельных случаях уменьшению метаболических нарушений способствует применение бромкриптина. При выраженном поликистозе яичников лечение оперативное. В тяжелых случаях прогноз заболевания серьезный. По немногочисленным лите-

ратурным данным естественная продолжительность данного заболевания составляет 40–45 лет. Смерть может наступить от пе-

ченочной комы, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, инсульта, инфаркта миокарда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Приводим случай клинического наблюдения пациентки с липоатрофическим диабетом Лоренса.

Пациентка К., 1963 года рождения, поступила в клинику ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» с жалобами на общую слабость, изменение внешности в виде изменения черт лица (укрупнение носа, костей лицевого черепа), уменьшение жировых отложений в области всего тела и гипертрофию мышц, головные боли, повышение АД, жажду, полиурию, давящие боли за грудиной, одышку при незначительной физической нагрузке, боли в ногах при ходьбе до 100 метров, судороги в икроножных мышцах, онемение и жжение в стопах, тяжесть и боль в правом подреберье.

Кожные покровы сухие, имеется гиперпигментация в местах трения одежды, а также обращает внимание наличие аcanthosis nigricans, пигментных пятен, гиперкератоза, варикозно расширенных вен в области нижних конечностей. АД 170/100 мм рт. ст., ЧСС — 90 уд. в минуту. Визуально у пациентки определяется полное отсутствие подкожной жировой клетчатки, гипертрофия скелетных мышц, признаки акромегалии

(умеренный прогнатизм, укрупнение кистей, стоп и костей лицевого черепа) (рис. 1, 2).

Из анамнеза болезни известно, что во время беременности выявлено нарушение углеводного и липидного обменов, тогда же диагностирована АГ. После родов в 1999 году пациентка отметила изменение внешности — постепенное укрупнение кистей, стоп и лицевого скелета увеличение мышечной массы. После родов углеводный обмен нормализовался, АГ сохранялась, однако антигипертензивные препараты пациентка длительный период принимала нерегулярно. Спустя 6–7 лет пациентка стала отмечать исчезновение подкожного жира с лица и всех других отделов тела и увеличение мышечной, т. е. начала развиваться генерализованная липодистрофия (по типу гипермускулярной липодистрофии). Через 17 лет после родов диагностирован сахарный диабет (СД) 2 типа. Гликемия при выявлении 22,4 ммоль/л, ацетон в моче не найден. Тогда же при обследовании выявлена дислипидемия (гипертриглицеридемия), протеинурия. Назначена сахароснижающая терапия: манинил, которую пациентка принимала в течение 10 лет, однако компенсации углеводного обмена не достигнуто, в свя-



Рис. 1. Пациентка К., в детстве.

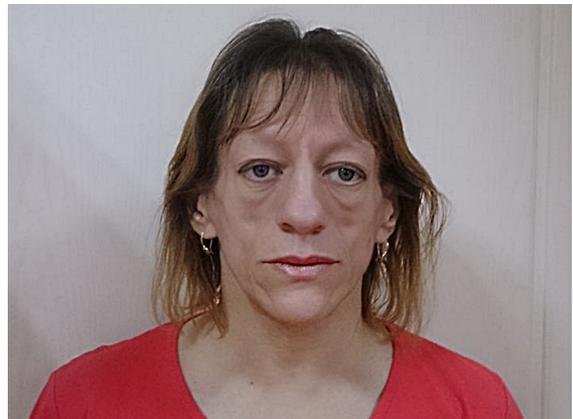


Рис. 2. Внешность пациентки К. при поступлении в клинику.

зи с чем, с 2009 года получает инсулинотерапию: актрапид и протафан в базисно-болюсном режиме. Прогрессировали сосудистые осложнения диабета-атеросклеротического генеза, в связи с чем в 2009 году пациентке произведена ампутация I-V пальцев правой стопы (рис. 3).



Рис. 3. Вид ноги пациентки К. после ампутации I-V пальцев правой стопы.

Из анамнеза жизни известно, что в 1988 году, в 25-летнем возрасте пациентка прооперирована по поводу поликистоза яичников.

На основании вышеизложенных данных был установлен предварительный диагноз: СД 2 тип, тяжелая форма (Липоатрофический диабет Лоренса). Гипермускулярная липодистрофия.

Приводим данные клинических, биохимических, инструментальных методов обследования. В клиническом анализе крови выявлено повышение уровня гемоглобина (гемоглобин — 172 г/л ($N=130-160$ г/л), эритроцитемия — $5,2 \times 10^{12}$ л ($N=3,9-4,7 \times 10^{12}$ л), формула крови также без клинически значимых изменений: лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л ($N=4,0-9,0 \times 10^9$ /л), цветовой показатель —

1,2 ($N=0,85-1,05$); нейтрофилы: палочкоядерные — 3% ($N=1-6\%$), сегментоядерные — 58% ($N=47-72\%$), эозинофилы — 1% ($N=0,5-5\%$), лимфоциты — 36% ($N=19-37\%$), моноциты — 7% ($N=3-11\%$), СОЭ — 10 мм/час ($N=2-15$ мм/ч). В клиническом анализе мочи выявлена протеинурия — белок — 0,67 г/л, глюкозурия — 28 ммоль/л, реакция — сл. кислая; уд. вес — 1023; эпителий переходный — местами; эпителий плоский — немного; лейкоциты — 2-4 в п/зр.; эритроциты неизменные — 8-10 в п/зр.; слизь — немного; соли оксалаты — немного. При биохимическом обследовании: в коагулограмме без изменений: АЧТВ — 30 с ($N=24-34$ с); тромботест — норма; протромбиновый индекс — 97% ($N=90-100 \pm 5\%$); концентрация фибриногена — 3,1 г/л ($N=2-4$); фибрин — 14 мг ($N=9-18$ мг); фибринолитическая активность — 180 мин ($N=180-300$ мин).

Обращает на себя внимание гиперхолестеринемия до 7,2 ммоль/л ($N=3,62-6,21$ ммоль/л), гипербеталипопротеидемия — 106 ед. ($N=35-55$ ед.); гипертриглицеридемия — 4,61 ммоль/л ($N=0,45-1,86$ ммоль/л).

Выраженные изменения липидного обмена, особенно значительное повышение ТГ характерно для липоатрофического диабета Лоренса. Печеночные пробы изменены: билирубин общий — 11,4 мкмоль/л ($N=8,55-20,5$ мкмоль/л); тимоловая проба — 8,0 ед. дн. ($N=0-4$ ед. дн.); повышены уровни трансаминаз: АсАТ сыв. крови — 1,52 мкмоль/г·мл ($N=0,1-0,68$); АлАТ сыв. крови — 2,32 мкмоль/г·мл ($N=0,1-0,68$).

При анализе показателей белкового обмена выявлено снижение количества альбумина до 53,96% ($N=56-66,8\%$) и повышение γ -глобулина до — 23,43% ($N=12,8-19,0\%$); $K=A/\Gamma-1,18$. Другие показатели не изменены — общий белок — 75 г/л ($N=65-85$ г/л); α_1 — 6,34% ($N=3,0-5,6\%$); α_2 — 7,93% ($N=6,5-10,5\%$); В — 7,93% ($N=7,3-12,5\%$).

Повышение уровней трансаминаз и тимоловой пробы, а также уменьшение количества альбумина и повышение уровня γ -глобулина свидетельствуют о синдроме цитолиза, снижении синтетической функ-

печени и наличии воспалительного процесса в ее паренхиме. Фиброзные изменения печени и поджелудочной железы обусловлены хронической ГИ.

Углеводный обмен в состоянии декомпенсации, суточная доза инсулина составляет 70 Ед, что объясняется ИР, патогномичным симптомом данного заболевания. Исследование крови на сахар: 13,62–10,0–11,44–12,65–13,08 ммоль/л (N = 3,8–6,2 ммоль/л в плазме); 13,96–13,19–11,05–12,66–14,12–10,59–9,11–10,4 ммоль/л; и 10,74–9,41–8,96–7,25–9,25–12,01–7,33 ммоль/л. HbA_{1c} — 8,9% (N = 3,3–5,3%).

Кальций крови — 2,28 ммоль/л (N = 2,15–2,50 ммоль/л); кальций ионизированный — 0,94 ммоль/л (N = 1,03–1,13 ммоль/л).

При оценке результатов почечной пробы выявлено повышение скорости клубочковой фильтрации до 166 мл/мин (N = 60–150 мл/мин), что наряду с протеинурией свидетельствует о наличии нефросклероза. Так как хроническая эндогенная ГИ при липоатрофическом диабете Лоренса способствует избыточному разрастанию соединительной ткани в паренхиматозных органах, в том числе и почках. Остальные показатели без изменений: мочевины крови — 5,8 ммоль/л (N = 2,1–7,1 ммоль/л); мочевины мочи — 553 ммоль/л (N = 333–595 ммоль/л) ммоль/л; креатинин крови — 109 мкмоль/л (N = 44–110 мкмоль/л); креатинин мочи — 14,57 ммоль/л (N = 4,4–17,6 ммоль/л); канальцевая реабсорбция — 98% (N = 97–99%).

Исследование мочи по Нечипоренко — лейкоциты — 750 (N = 0–2000); эритроциты — 250 (N = 0–1000).

Данные дополнительных методов обследования:

На ЭКГ: Ритм синусовый, ускоренный, ч.с.с. 90 уд/мин. Нормальное положение э.о.с.

При УЗИ щитовидной железы и области брюшной полости: УЗИ щитовидной железы: Правая доля V = 7,00 см³; Левая доля V = 7,12 см³. Перешеек — 0,4 см. По латеральной поверхности левой доли гипэзогенный узел 13 × 11 мм с жидкостными мелкими кистами. По передней поверхности

правой доли кальцинат диаметром 6 мм. По задней поверхности правой доли гипэзогенный узел диаметром 12 мм. Интактная паренхима однородная. Заключение: Многоузловой зоб.

УЗИ органов брюшной полости: Печень — в размерах увеличена на 4,5 см, гиперэзогенной однородной структуры. Желчный пузырь — грушевидной формы, конкрементов не выявлено, стенки не утолщены. Поджелудочная железа — в размерах уменьшена, однородной структуры. Эхогенность повышена, объемных образований не выявлено. Заключение: Диффузная патология печени. Жировой гепатоз.

УЗИ почек: почки — пирамидки лоцируются на всем протяжении, эхогенность повышена. Конкрементов не выявлено. Заключение: диабетическая нефропатия.

Рентгенограмма шейного отдела позвоночника в 2-х проекциях (0,3 мзв) № 1207: Костно-деструктивные изменения не определяются. Заключение: Распространенный остеохондроз, спондилоартроз, нестабильность в сегменте С₆–С₇.

Рентгенограмма плюсне-предплюсневых костей правой стопы в 2-х проекциях (0,1 мзв) № 1245: Состояние костно-деструктивные изменения не определяются. Сосуды стопы обызвествлены.

Рентгенограмма черепа в левой боковой проекции (0,1 мзв) № 1203: На краниограмме в боковой проекции: определяется умеренный лобный гиперостоз, локальное усиление сосудистого рисунка. Шишковидная железа обызвествлена. Турецкое седло по форме и размерам не изменено, контур его четкий, ровный, спинка остеопоротична.

На основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования установлен диагноз: «Сахарный диабет 2 тип, инсулинозависимый, тяжелая форма, с выраженной инсулинорезистентностью (липоатрофический диабет Лоренса). Гипермускулярная липодистрофия. Многоузловой зоб I ст., эутиреоз. Непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей, нейро-ишемическая форма, хроническая ишемия III ст. Состояние после ампутации

I–V пальцев правой стопы. Диабето-гипертоническая энцефалопатия II ст. с ликворной дисциркуляцией, умеренным вестибуло-атактическим синдромом, дисмнестическими нарушениями. Диабетическая дистальная полинейропатия. Остеохондроз шейного отдела позвоночника, нестабильность в сегменте С₆–С₇. Метаболическая кардиомиопатия. Вторичная артериальная гипертензия. СН 0–I ст. Хроническая диабетическая болезнь почек: диабетическая нефропатия, стадия гиперфилтрации, ХПН 0 ст. Неалкогольная жировая болезнь печени. Дислипидемия».

Пациентке рекомендована инсулинотерапия, прием бигуанидов, статинов, гепатопротекторов, метаболических и антигипертензивных препаратов. Пациентке объяснена необходимость контролировать уровни глюкозы крови, АД — ежедневно и уровни липидов, HbA_{1c} и протеинурии через 3 месяца.

Спустя 3 месяца пациентка явилась на контрольный осмотр. Она отмечала улучшение самочувствия: ее значительно реже беспокоили головные боли, уменьшились чувство тяжести в правом подреберье, жажда, боли в ногах и за грудиной. По данным личного глюкометра гликемия в течение суток: 9,6–14,2 ммоль/л. АД в пределах целевых значений.

Обращает на себя внимание снижение уровней общего холестерина до 6,2 ммоль/л (N = 3,62–6,21 ммоль/л), β -липопротеидов

до 92 ед. (N = 35–55 ед.); а также ТГ до 3,61 ммоль/л (N = 0,45–1,86 ммоль/л).

Уменьшились уровни трансаминаз: АсАТ сыв. крови — 1,04 мкмоль/г·мл (N = 0,1–0,68); АлАТ сыв. крови — 1,82 мкмоль/г·мл (N = 0,1–0,68).

Можно констатировать, что в результате лечения у пациентки снизились уровни атерогенных фракций липидов, уровни трансаминаз; было рекомендовано продолжить лечение и ежедневный контроль показателей гликемии и АД.

Дифференциальная диагностика проводится с гипермускулярной липодистрофией, при которой признаки нарушения жирового обмена и поражение печени менее выражены. Диагноз липоатрофического диабета Лоренса устанавливают на основании характерного внешнего вида больных (полное отсутствие подкожной жировой клетчатки или ее специфическое перераспределение с избыточным развитием в области лица и шеи и исчезновением на туловище и конечностях, гипертрофия скелетных мышц, признаки акромегалии, гипертрихоз) и жалоб на головную боль, боли и тяжесть в правом подреберье, нарушений липидного и углеводного обменов.

Лечение симптоматическое, направленное на снижение ИР, концентрации глюкозы в крови, величины АД, нормализацию жирового обмена. Патогенетическое лечение не разработано.

ВЫВОДЫ

Липоатрофический диабет Лоренса редкое заболевание, ранние клинические проявления которого появляются задолго до диагностирования СД. В то же время тенденция синдрома к прогрессированию, возникновение у ряда больных трудоспособного возраста таких тяжелых осложнений, как цирроз печени, инфаркт миокарда, динами-

ческое нарушение мозгового кровообращения, высокая обращаемость больных с синдромом генерализованной липодистрофии к гинекологам по поводу бесплодия, обуславливают необходимость разработки подходов к лечению и профилактике данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Caharnyj diabet: mnogoobrazie klinicheskikh form, pod red. Dedova II, Shestakovoj MV, Moskva, 2016: 224 p.
2. Shherbak Ju.A. *Ukr Zhurn Dytjachoi' Endokrynologii'* 2015; 1:35-40.
3. Lawrence RD. *Lancet* 1946; 6403:724.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЛІПОАТРОФІЧНОГО ДІАБЕТУ ЛОРЕНСА

Кравчун Н. О., Чернявська І. В., Земляніцина О. В., Романова І. П.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
kravchunna@mail.ru

У статті описаний клінічний випадок ліпоатрофічного діабету Лоренса у пацієнтки 1963 р. н. Проведено диференційну діагностику з гіпермускулярною ліподистрофією. Показано критерії діагностики ліпоатрофічного діабету Лоренса: характерний зовнішній вид хворої, виражені зміни вуглеводного та ліпідного обмінів. Оцінено динаміку стану пацієнтки на тлі проведеної симптоматичної терапії.

К л ю ч о в і с л о в а : ліпоатрофічний діабет Лоренса, гіпермускулярна ліподистрофія.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИПОАТРОФИЧЕСКОГО ДИАБЕТА ЛОРЕНСА

Кравчун Н. А., Чернявская И. В., Земляницына О. В., Романова И. П.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
kravchunna@mail.ru

В статье описан клинический случай липоатрофического диабета Лоренса у пациентки 1963 г. р. Проведена дифференциальная диагностика с гипермускулярной липодистрофией. Показаны критерии диагностики липоатрофического диабета Лоренса: характерный внешний вид больной, выраженные изменения углеводного и липидного обмена. Оценена динамика состояния пациентки на фоне проведенной симптоматической терапии.

К л ю ч е в ы е с л о в а : липоатрофический диабет Лоренса, гипермускулярная липодистрофия.

CLINICAL CASE OF LAWRENCE LIPOATROPHIC DIABETES

N. A. Kravchun, I. V. Chernyavskaya, O. V. Zemlianitsyna, I. P. Romanova

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
kravchunna@mail.ru

This article describes a clinical case of Lawrence lipotrophic diabetes patient who was born in 1963. The differential diagnosis with gipermuskulin lipodystrophy. Diagnostic criteria of Lawrence lipotrophic diabetes were shown. They are specific patient's appearance big changes in carbohydrate and lipid metabolism. The dynamics of the patient's status on the background of symptomatic therapy was evaluated.

К e y w o r d s : Lawrence lipotrophic diabetes, gipermuskulin lipodystrophy.