Синдром Мориака у взрослого пациента с сахарным диабетом 1 типа

Молитвословова Н.А., Токмакова А.Ю.

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

Представлен клинический случай длительной стойкой декомпенсации сахарного диабета 1 типа, приведшей к развитию синдрома Мориака у взрослого пациента.
Ключевые слова: *сахарный диабет 1 типа, синдром Мориака, декомпенсация, гларгин, инсулин*

Mauriac syndrome in adult with type 1 diabetes mellitus

Molitvoslovova N.A., Tokmakova A.Yu.
Endocrinological Research Centre, Moscow

We describe the case of Mauriac syndrome in young adult with prolonged poorly controlled type 1 diabetes mellitus.
Key words: *type 1 diabetes mellitus, Mauriac syndrome, decompensation, glargin, glulisin*

Синдром Мориака (Mauriac's syndrome) – тяжелое осложнение сахарного диабета 1 типа (СД1), компонентами которого являются задержка физического и полового развития, гепатомегалия, впервые был описан французским врачом P. Mauriac (1882–1963). Данный синдром развивается у детей и подростков при длительной декомпенсации СД, обусловленной хроническим недостатком инсулина (неадекватная дозировка, использование плохо очищенных препаратов), ошибками в технике инъекций инсулина (введение препаратов в зоны липодистрофий) [1]. Диагностика синдрома Мориака возможна только после достижения пациентом 15–16-летнего возраста при условии задержки физического и полового развития [2]. В настоящее время в связи с внедрением в клиническую практику современных препаратов инсулина и средств его введения, структурированных программ обучения больных самоконтролю диабета, частота встречаемости синдрома Мориака сократилась до единичных случаев у подростков. Описания синдрома Мориака у взрослого пациента в доступной нам литературе последних 20 лет мы не встретили. Тем не менее, такие больные еще могут

Рис. 1. Внешний вид больного П.

Рис. 2. Внешний вид нижних конечностей больного П.

встретиться в клинической практике отечественного эндокринолога.

Описание случая

В отделении терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГУ ЭНЦ находился пациент П. 27 лет. СД1 диагностирован в возрасте 8 лет, была начата инсулинотерапия препаратами человеческого инсулина, на фоне которой компенсация углеводного обмена достигнута не была. Пациент проживает в социально неблагополучной семье, материально-бытовые условия неудовлетворительные. Обучение самоконтролю диабета ни пациент, ни его родственники не проходили. Самоконтроль гликемии не проводился. С 10 лет отставал в росте, далее была отмечена и задержка полового развития. По этому поводу никаких диагностических и лечебных мероприятий не проводилось. Последние 5 лет получает инсулинотерапию препаратами инсулина короткого и средней продолжительности действия (Протафан 12 Ед утром, 12 Ед перед сном, Актрапид 12 Ед перед основными приемами пищи), иногда инъекции пропускает. Самоконтроль гликемии отсутствует, подсчету углеводов по системе хлебных единиц и технике инъекций инсулина не обучен. Ухудшение зрения с 17 лет. В возрасте 21 года произведена экстракция катаракты на правом глазу. В 26 лет проведена лазерфотокоагуляция сетчатки на правом глазу по поводу пролиферативной ретинопатии. При обследовании в 26-летнем возрасте: HbA_{1c} – 11%, креатинин – 212 мкмоль/л; протеинурия – 7,2 г/л. Около 5 лет регистрировалось повышение АД, максимально до 240/120 мм рт. ст., постоянную гипотензивную терапию не получал. Около 3 лет отмечал появление отеков нижних конечностей, больше справа. Диагностирована диабетическая остеоартропатия правого голеностопного сустава. Направлен в специализированное отделение ФГУ ЭНЦ для лечения синдрома диабетической стопы.

Таблица 1

Данные лабораторного обследования больного П.

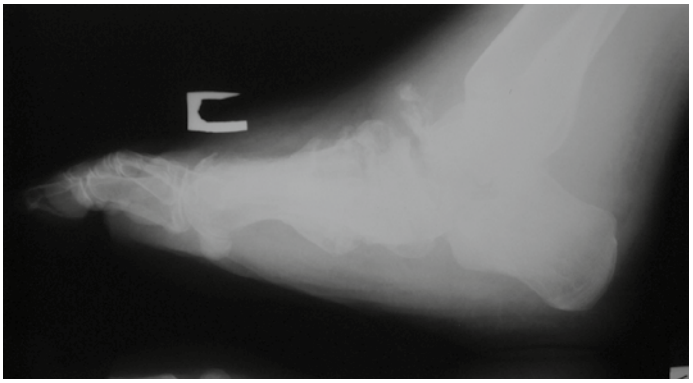
Исследованный показатель	Величина	Референсные значения
Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), %	15,4	до 6
Креатинин, мкмоль/л	296,0	44,0–80,0
Мочевина, ммоль/л	14,7	1,7-8,3
Калий, ммоль/л	5,9	3,6-5,3
Фосфор, ммоль/л	1,60	0,87-1,45
Протеинурия, г/л	6	
Эритроциты	$3,5x10^{12}$/л	4,3–5,7
Гемоглобин, г/л	89	130–160
Гематокрит, %	29,4	40,0–48,0
Железо сывороточное, мкмоль/л	2,5	10,6–28,3
Ферритин, нг/мл	120,7	30,0–250,0
Трансферрин, г/л	2,3	2,3 г/л
Паратгормон, пг/мл	280,3	15,0–65,0
Щелочная фосфатаза, Ед/л	827,9	0,0–270,0
Кортизол (утро), нмоль/л	660,5	123,0–626,0
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	3,047	0,250–3,500

При объективном обследовании (рис. 1): рост 150 см, вес 53,7 кг, ИМТ=23,9 кг/м^2. Правильного телосложения, обычного питания. Отмечается задержка физического и полового развития. Либидо отсутствует, половой жизнью не живет. Вторичное оволосение отсутствует. Бриться начал с 20 лет с частотой 1 раз в неделю. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена неравномерно, преимущественно на лице, в области живота. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. ЧД 16 в мин. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 160/100 мм рт. ст. ЧСС 82 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Со слов больного отмечается жидкий стул в вечерние и ночные часы. Диурез в норме.

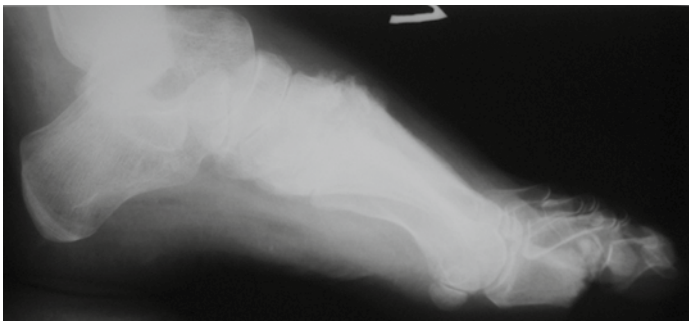
Состояние нижних конечностей при поступлении (рис. 2): отек правой стопы и голени, преимущественно в области голеностопного сустава, уплощение сводов правой стопы. Левая стопа и голень пастозны, своды стопы уплощены. Вибрационная чувствительность по градуированному камертону 128 Гц D=S=3 у.е. (норма 6–7 у.е.). Тактильная (монофиламент 10 г) и температурная (Тип-Терм) чувствительность снижены.

При обследовании пациента была выявлена выраженная декомпенсация углеводного обмена, диабетическая нефропатия на стадии хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD – 24 мл/мин/1,73 м^2). Лабораторные показатели представлены в таблице 1.

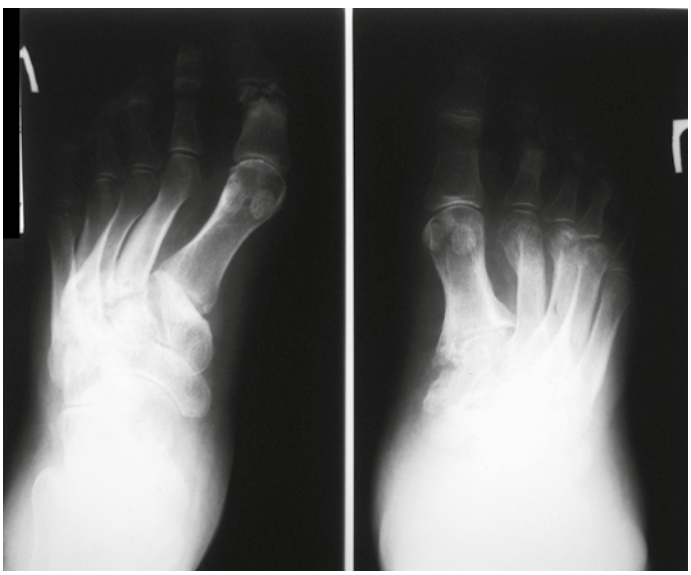
Длительная выраженная декомпенсация углеводного обмена и хроническая почечная недостаточность, обусловленная диабетической нефропатией, привели к развитию у пациента вторичного гиперпаратиреоза, который усугубил явления остеопороза, в частности диабетической остеоартропатии. По данным рентгеновской денситометрии (DEXA): Z-критерий в поясничном отделе позвоночника – 5,2, в проксимальном отделе бедренной кости – 3,5, в области лучевой кости – 5,5. При рентгенографии стоп в костях предплюсны выявлена деформация с наличием периостальных и параоссальных обыз-



А. Рентгенограмма правой стопы и правого голеностопного сустава в боковой проекции



Б. Рентгенограмма левой стопы и левого голеностопного сустава в боковой проекции



В. Рентгенограммы стоп в прямой проекции

Рис. 3. Рентгенограммы стоп и голеностопных суставов больного П.

вествлений, слева во II плюсневой кости перелом в дистальной трети, справа перелом основной фаланги I пальца в проксимальной трети с фрагментацией двух отломков. Такая рентгенографическая картина характерна для хронической стадии диабетической остеоартропатии. Рентгенограммы больного представлены на рисунке 3.

Заключение окулиста: диабетическая пролиферативная ретинопатия правого глаза, состояние после панлазеркоагуляции сетчатки правого глаза. Незрелая осложненная диабетическая катаракта левого глаза, рекомендовано проведение ее экстракции.

По данным рентгенографии кистей рук (рис. 4) костный возраст больного соответствует 18–19 годам, при этом дефицита гормона роста не выявлено.

Рис. 4. Рентгенограммы кистей рук больного П.

Результат ультразвукового исследования органов брюшной полости подтвердил наличие гепатомегалии (толщина правой доли – 14,7 см, левой доли – 6,9 см, хвостатой доли – 3,3 см).

В ходе госпитализации было отмечено определенное снижение интеллектуального уровня, инфантилизм. Пациент был консультирован психиатром, выявлены дефицитарные изменения личности с явлениями психического инфантилизма, расстройствами побуждений, нарушениями комплаенса, сопровождающиеся циклотимоподобными аффективными расстройствами, нарушениями сна.

Все приведенные данные клинического, лабораторного и инструментального обследования больного П. позволили сформулировать клинический диагноз:

Сахарный диабет 1 типа, тяжелого течения, декомпенсация. Синдром Мориака. Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторный тип. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Диабетическая остеоартропатия обоих голеностопных суставов и стоп, хроническая стадия. Автономная нейропатия, гастроинтестинальная форма Диабетическая пролиферативная ретинопатия правого глаза. Состояние после панлазеркоагуляции сетчатки правого глаза. Артифакия на правом глазу. Незрелая осложненная диабетическая катаракта на левом глазу. Диабетическая нефропатия на стадии хронической почечной недостаточности. Хроническая болезнь почек 4. Гипохромная анемия. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. Вторичный гиперпаратиреоз.

В отделении основное внимание было уделено коррекции сахароснижающей и гипотензивной терапии. Была назначена инсулинотерапия аналогами инсулина человека ультракороткого действия по 3–6 Ед перед основными приемами пищи и длительного действия 12 Ед/сут (глулизин + гларгин). Пациент индивидуально был ознакомлен с методом подсчета углеводов по системе хлебных единиц, обучен технике инъекций инсулина, правилам купирования гипогликемических состояний. В качестве комплексной гипотензивной терапии пациенту были назначены эналаприл 5 мг/сут, нифедипин 60 мг/сут, метопролол 50 мг/сут, на фоне чего достигнут целевой уровень АД.

В связи с гиперкалиемией проводилась терапия петлевыми диуретиками (фуросемид 80 мг в/в). Учитывая выраженное снижение уровня сывороточного железа, гемоглобина, был проведен курс терапии препаратами железа с рекомендацией последующего подключения препаратов эритропоэтина. Несмотря на имеющиеся показания к разгрузке нижних конечностей (наличие переломов костей обеих стоп), было решено воздержаться от наложения индивидуальной иммобилизующей повязки Total Contact Cast в связи с двусторонним поражением, низкой комплаентностью пациента, невозможностью смены иммобилизирующей повязки по месту жительства. Учитывая выраженность диабетической нефропатии и быстрое прогрессирование хронической почечной недостаточности, первоочередной задачей в комплексной терапии данного больного явилось формирование артериальной фистулы и начало программного гемодиализа. Для проведения этих лечебных мероприятий пациент был направлен в центральную областную больницу по месту жительства.

Клиническая картина синдрома Мориака весьма специфична, и диагностика не должна вызывать затруднений. При осмотре отмечается задержка роста вплоть до нанизма с соответствующим отставанием костного возраста. Половое развитие также запаздывает, могут наблюдаться явления полового инфантилизма при данном синдроме. Обращает на себя внимание ожирение с преимущественным отложением жира на лице, животе, в области груди и бедер, плечевого пояса и над VII шейным позвонком, что создает впечатление широких плеч и короткой шеи. Имеется выраженная гепатомегалия (печень может выступать ниже края реберной дуги на 5–8 см). Возможны явления остеопороза, наиболее выраженные в поясничном отделе позвоночника. У пациентов часто возникают гипогликемические состояния, имеется склонность к кетозу.

Развитие данного синдрома обусловлено выраженным хроническим дефицитом инсулина, приводящим в первую очередь к нарушению углеводного обмена. Отмечается усиление распада гликогена в печени с развитием жирового гепатоза, гепатомегалии. В крови увеличивается содержание недоокисленных промежуточных продуктов жирового обмена, возникает кетонурия, усиливается продукция холестерина. Иногда отмечается накопление в печени гликогена повышенной стабильности, когда при гистологическом исследовании выявляют увеличенные гепатоциты, заполненные гликогеном, без признаков жировой дистрофии, явлений воспаления, фиброза или некроза [2, 3]. Изменение свойств и/или количества гликогена в печени обуславливает склонность к гипогликемии [2].

Хронический дефицит инсулина в организме вызывает повышение уровня контринсулярных гормонов. Повышенный синтез глюкокортикоидов надпочечниками приводит к усилению процессов глюконеогенеза. Усиливается распад альбуминов в печени, что подтверждается гипопротеинемией и диспротеинемией: снижается относительное содержание сывороточных альбуминов и повышается содержание $\alpha 1$- и $\alpha 2$-глобулинов. Отмечается перераспределение подкожной жировой клетчатки по «кушингоидному типу», частичная атрофия мышц, явления остеопороза [1].

У больных в препубертате и пубертате уровень СТГ сохраняется в пределах нормальных значений с одновременным снижением уровня ИРФ-1 [4]. Данные изменения обусловлены тем, что инсулин способен оказывать влияние на эффекты СТГ на рецепторном уровне, на синтез ИРФ-1 печенью, а также на уровень его биоактивности посредством регуляции ИРФ-1-связывающего белка [5, 6, 7].

Основную роль в лечении синдрома Мориака играет адекватная инсулинотерапия, которая при своевременном начале и адекватном дальнейшем проведении позволяет достичь полового созревания и нормальных ростовых показателей у детей и подростков. Оптимизация контроля углеводного обмена у взрослых пациентов, к сожалению, не позволит увеличить рост и повлиять на половое развитие. Поэтому столь актуальна максимально ранняя диагностика формирующегося синдрома Мориака.

Литература

1. Бубнова М.М., Мартынова М.И. Сахарный диабет у детей. – М. – 1963. – 108 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М. – 2003. – 321 с.
3. Ferrell L.D., Torbenson M. Glycogenic Hepatopathy: An Under-Recognized Hepatic Complication of Diabetes Mellitus //Amer. J. Surg. Pathol. – 2006. – № 30. – P. 508–513.
4. Tapanainen P., Kaar M.L., Leppaluoto J., Huttunen N.P., Knip M. Normal stimulated growth hormone secretion but low peripheral levels of insulin-like growth factor I in prepubertal children with insulin-dependent diabetes mellitus //Act. Paediatr. – 1995. – № 84. – P. 646–650.
5. Connors M.H. Growth in the diabetic child // Pediatr. Clin. North. Am. – 1997. – № 44. – P. 301–306.
6. Cheetham T.D., Clayton K.L., Taylor A.M., Holly J., Matthews D.R., Dunger D.B. The effect of recombinant insulin-like growth factor I on growth hormone secretion in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1994. – № 40. – P. 515–522.
7. Hilding A., Brismar K., Degerblad M., Thoren M., Hall K. Altered relation between circulating levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 and insulin in growth hormone-deficient patients and insulin-dependent diabetic patients compared to that in healthy subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – № 80. – P. 2646–2652.

Молитвословова Наталья Александровна аспирант Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: natelya@mail.ru
Токмакова Алла Юрьевна д.м.н., г.н.с. Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва