

Сахарный диабет при атаксии Фридрейха

О.С. Щеглова, Г.Е. Руденская, Т.Л. Кураева, С.А. Ключников

Детское отделение (зав. — проф. В.А. Петеркова) ЭНЦ (дир. — акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН; научно-консультативный отдел (руководитель — проф. А.Н. Петрин) Медико-генетического научного центра (дир. — акад. РАМН В.И. Иванов) РАМН; отделение нейрогенетики (руководитель — проф. И.А. Иванова-Смоленская) НИИ неврологии (дир. — акад. РАМН Н.В. Верещагин) РАМН, Москва

Сочетание сахарного диабета (СД) с различными наследственными заболеваниями и синдромами считается одним из доказательств его генетической гетерогенности. Компьютеризованная Лондонская база генетических данных в разделе "нейрогенетика" (LNDDB) содержит сведения о 48 наследственных заболеваниях и синдромах, сочетающихся с СД, а в разделе "дисформология" (LDDDB) таких заболеваний 58; чаще встречается СД 2 типа; сочетания с СД 1 типа более редкие.

Природа СД при многих наследственных болезнях и синдромах не изучена из-за их редкости, хотя изучение генеза СД при наследственной патологии имеет важное значение при медико-генетическом консультировании [3].

В этиологической классификации СД выделены 2 основных синдрома, включающих СД 1 типа: синдром Вольфрама (DIDMOAD) и атаксия Фридрейха (АФ) [21]. Если клинические особенности СД при DIDMOAD достаточно известны, то в отношении АФ в литературе чаще констатируется лишь сам факт сочетания, а сведения о течении СД немногочисленны; тяжесть состояния больных больше определяется неврологическими проявлениями, и они чаще оказываются в поле зрения невропатологов, чем эндокринологов.

Атаксия Фридрейха (№ 229300 по каталогу моногенных признаков человека) [24] — самое частое и изученное заболевание из группы наследственных атаксий, она описана еще в 1860-70-х гг. N.Friedreich. АФ встречается повсеместно, в большинстве регионов распространенность составляет 0,5—3,0/100 тыс. чел., в некоторых инбредных популяциях — выше, в других (в частности, в Японии) — ниже [5]. Наследование только аутосомно-рецессивное. Основное проявление заболевания — спинocerebellarная атаксия; имеются другие неврологические и разнообразные экстраневральные проявления, поэтому было предложено заменить название АФ на более общее "болезнь Фридрейха" (в литературе

встречаются оба названия) [4].

Типичным для АФ является начало на 1—2-м десятилетиях жизни, отмечаются 2 пика возраста манифестации: в 6—9 и 12—15 лет [16]. Первые проявления АФ — неустойчивость походки (особенно в темноте), пошатывание, расстройства координации в руках, дизартрия. Заболевание неуклонно прогрессирует и приводит к глубокой инвалидизации, но темпы прогрессирования различны: иногда больные в течение нескольких лет перестают ходить, в других случаях сохраняют возможность передвижения и самообслуживания достаточно долго. Нарушение функции тазовых органов иногда появляются у больных с длительно текущим заболеванием. Интеллект в большинстве случаев не страдает. Широкий спектр экстраневральных симптомов АФ. У подавляющего большинства больных имеется прогрессирующая кардиомиопатия; именно она часто является причиной смерти больных. Из эндокринных расстройств встречаются гипогонадизм, половой инфантилизм, гипотиреоз, но ведущим по частоте и клинической значимости является СД.

Приводим описание наблюдения АФ с СД.

А.Ф., 19 лет, житель Московской области, русский, единственный ребенок здоровых родителей, не состоящих в кровном родстве. Родился от 1-й беременности, с угрозой прерывания в 15—20 нед. (с целью сохранения применялся туринал). Роды в 32 нед. наступили вследствие падения матери. При рождении масса тела 2350 г, длина 48 см. На 1-м году жизни развивался без отклонений, но был несколько неловким, быстро уставал физически.

В 5 лет после пневмонии резко ослабел, перестал ходить и даже удерживать голову, затем состояние улучшилось, но походка оставалась неустойчивой, появились нарушения координации в руках. В том же году диагностирована АФ. Заболевание прогрессировало быстро: с 7 лет не мог ходить без опоры, с 10 лет не ходит. Обучался на дому, почерк изменен, но писать может, речь изменилась мало.

В 12 лет появились жажда, полиурия, потеря веса. Выявлены глюкозурия, кетонурия и гипергликемия до 18,3 ммоль/л; с этого времени получает инсулинотерапию. Течение СД стабильное, явления кетоза крайне редки даже на фоне интеркуррентных заболеваний, однако суточная доза инсулина составляла 1—1,5

ЕД/кг. С момента манифестации СД до 16 лет больной ежегодно госпитализировался для коррекции дозы инсулина, дважды проходил обучение в "Школе самоконтроля", гликемия постоянно контролируется глюкометром. Суточная доза инсулина составляет 82 ЕД (1,2 ЕД/кг). Уровень HbA_{1c} 7,5%. Колебания гликемии в течение суток от 5,6 до 10,3 ммоль/л. При давности заболевания 7 лет в феврале 2000 г. обнаружена диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии.

С наступлением пубертата у больного резко ухудшилось зрение: OD sph -8,5 cyl 2,5 ax 0°, OS sph -9,0 cyl 3,0 ax 170°. Прогрессирующая близорукость явилась причиной начинающейся отслойки сетчатки. В 15 лет была произведена склеропластика и лазеркоагуляция сетчатки с положительным эффектом. Осматривается окулистом дважды в год, диабетической ангиопатии не обнаружено.

При осмотре: рост 170 см, масса тела 67 кг; глухость сердечных тонов, ЧСС 84—96 в 1 мин, АД 120/70 мм рт. ст. Щитовидная железа не увеличена, эутиреоидная; половой статус соответствует возрасту. Костные изменения: кифосколиоз грудного отдела позвоночника, деформация стоп по типу фридрейховых (рис. 1). Неврологический статус: нистагм, на фоне диффузной мышечной



Рис. 1. "Полая стопа" у больного Ф., характерная для АФ.

гипотрофии более выраженная амиотрофия дистальных отделов конечностей (больше ног), грубый периферический нижний паразез, арефлексия, изредка недержание кала, нарушена глубокая чувствительность в кистях и стопах, выраженная атасия в руках, негрубая дизартрия. Интеллект в пределах нормы.

ЭКГ: тахисистолия 90—120 в 1 мин, отклонение ЭОС влево, гипертрофическая кардиомиопатия, очаговые изменения боко-

вой стенки левого желудочка (дисметаболические), синдром ранней реполяризации желудочков.

В ДНК-лаборатории НИИ неврологии РАМН проведена прямая ДНК диагностика носительства гена X25 в семье Ф. (рис. 2). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим разделением продуктов амплификации в 1% агарозном геле.

Больной получает комплексное лечение с применением аминокислот, АТФ, поливитаминов, биостимуляторов, сосудорасширяющих средств, а также массажа и физиотерапевтических процедур. В последнее время применяется электростимулятор "Эффект", общая продолжительность воздействия на разные группы мышц — 40-50 мин. в сутки. На фоне лечебных процедур появилась тенденция к снижению дозы инсулина, вероятно, благодаря индуцированной мышечной активности.

Впервые сочетание АФ и СД описано в конце XIX века, количество таких наблюдений (в том числе семейных) росло, к концу 60-х гг. их было около 70 [1]. Что касается частоты СД при АФ, то она по разным данным не превышает 5% — 10% [1], 8% [20], 9% [25], 10% [19], в других работах выше — 13% [17], 14% [16], 17% [2], 18% [29, 30] и даже 32% [13]. Различия отчасти обусловлены разными критериями СД: так, Durr и соавт. объединяют манифестный СД и снижение толерантности к глюкозе [13]; критерием для Filla и соавт. [17] является гипергликемия не менее 140 мг/дл натощак в двух независимых анализах; некоторые авторы не приводят диагностических критериев. Важность учета этих критериев демонстрируют данные Sharpcott и соавт. [29]: из 50 обследованных ими больных проявления СД имели 18%, а нарушение толерантности к углеводам — 40%. Если речь идет о тяжелых формах АФ, возрастает и частота СД: Newer и соавт. [20] проанализировали 82 случая АФ с летальным исходом, в половине случаев причиной смерти была сердечная недостаточность, СД страдали 19 больных (23%), у 4 из них развился диабетический кетоацидоз.

Все авторы отмечают, что в отличие от кардиомиопатии и скелетных деформаций, которые могут

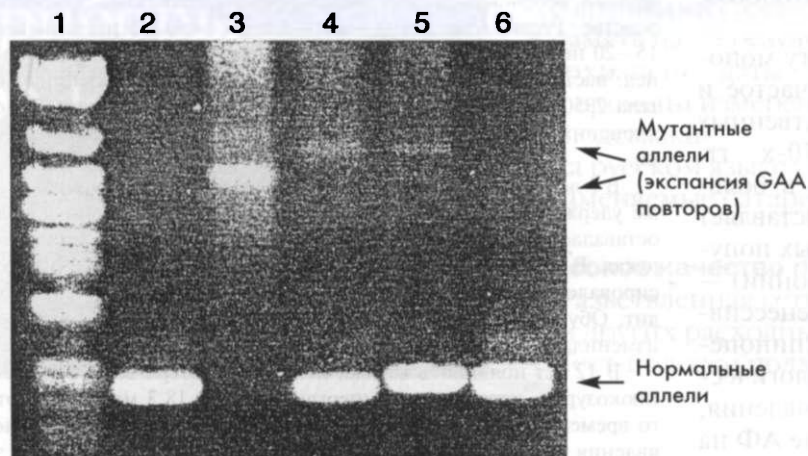


Рис. 2. Прямая ДНК-диагностика АФ в семье Ф.

1. Маркер
2. Здоровый индивидуум
3. Больной БФ (гомозиготное носительство экспансии GAA-повторов — контроль)
4. Мать пробанда (здоровый гетерозиготный носитель экспансии GAA-повторов в одном из аллелей гена БФ, унаследованном сыном)
5. Пробанд, страдающий БФ (гетерозиготное носительство экспансии GAA-повторов в материнском аллеле и точковой мутации в отцовском аллеле)
6. Отец пробанда (здоровый гетерозиготный носитель точковой мутации в одном из аллелей гена БФ, унаследованном сыном — на фото виден сигнал аллелей нормальной длины)

опережать неврологическую симптоматику, СД манифестирует обычно на фоне уже длительно текущей АФ (10 лет и более), до манифестации СД у больных АФ имеется инсулинорезистентность [15].

Большинство исследователей указывает, что СД при АФ является инсулинзависимым и протекает тяжело, но подробные описания его развития и течения единичны. Так, Schoenle и соавт. [28] сообщили о 3 пациентах с АФ (2 девушки и юноша 13–20 лет), СД у которых имел следующие характеристики: 1) инсулинозависимость и склонность к кетоацидозу; 2) потребность в инсулине в среднем 1 ЕД/кг массы тела; 3) отсутствие типичного для СД I типа гаплотипа HLA; 4) отсутствие серологических доказательств аутоиммунной деструкции островковых клеток; 5) отсутствие ремиссий. Авторы считают, что эти данные отражают общие особенности СД при АФ: потеря островковых клеток, как при обычном СД, но без HLA-ассоциации и аутоиммунной деструкции β -клеток. Обследование семей, отягощенных АФ, свидетельствует о тесной связи АФ с инсулинорезистентностью [14], которая, в свою очередь, связана с наличием мембранных аномалий, приводящих к рецепторным дефектам [14, 22].

До недавнего времени причины плеiotропизма гена АФ и клинической вариабельности болезни, в том числе в отношении экстракраневральных проявлений, были неизвестны. В 1988 г. картирован ген АФ (в 9q13-q22); с этим локусом связаны все случаи заболевания [8, 9] и стала возможной косвенная дородовая и доклиническая ДНК-диагностика. Следующим этапом явилось клонирование гена в 1996 г. [7]. Ген АФ, обозначаемый как ген X25, включает 6 кодирующих экзонов и кодирует белок фратаксин. Ген экспрессируется не только в ЦНС (преимущественно в спинном мозге, меньше — в мозжечке), но также в сердце (где его экспрессия максимальна), в поджелудочной железе и других энергоемких органах и тканях (скелетные мышцы, печень) [7], что обуславливает множественность клинических проявлений.

С точки зрения характера мутации АФ принадлежит к "болезням динамических мутаций". "Динамические мутации" представляют собой увеличение количества тринуклеотидных повторов (триплетов) в соответствующем локусе. При АФ это повторы "гуанин-аденин-аденин" (ГАА) в некодирующей области гена в 1-м интроне: если в нормальных аллелях число повторов не превышает 25 (в основном 10–20), то в мутантных аллелях оно существенно увеличено, причем с широким индивидуальным разбросом: от 120–150 до 1500–1700. Идентификация мутации сделала возможной прямую ДНК-диагностику АФ (дородовую, доклиническую, а также с целью уточнения диагноза) и диагностику гетерозиготного носительства. Молекулярно-генетические данные расширили представления о клиническом многообразии АФ: Показано, что этот же ген обуславливает редкие формы с поздним началом (вплоть до 58 лет!), раньше считавшиеся самостоятельным заболеванием, а также некоторые другие клинические варианты, в том числе существенно отличающиеся от "классической" АФ [25].

96–97% больных имеют 2 аллеля с экспансией (гомозиготы), но существуют также редкие точечные мутации гена X25, и 3–4% больных имеют один аллель с экспансией, а другой — с точечной мутаци-

ей (компаунд-гетерозиготы). Именно этот редкий вариант имеет место в нашем наблюдении. По данным ДНК диагностики (рис. 2), больной А. может быть отнесен к компаунд-гетерозиготам: от матери им унаследован аллель с экспансией, от отца — одна из точечных мутаций гена X25. Выявлено около 20 различных точечных мутаций гена X25, и количество их продолжает расти [10, 12, 18].

Важной особенностью "болезней динамических мутаций" является корреляция размера "вставки" с тяжестью болезни. При АФ такая корреляция выявлена в отношении возраста начала, темпов прогрессирования, наличия и выраженности некоторых экстракраневральных симптомов [2, 13, 16, 25]. Это позволяет на основании числа повторов в определенной степени прогнозировать течение АФ. Что касается связи числа повторов именно с СД, некоторые данные ее подтверждают: при обследовании 63 больных показано, что размер обоих аллелей у больных АФ с СД достоверно выше, чем у не страдающих СД; ни один больной с числом повторов менее 850 не страдал СД [17]; у всех больных с СД число повторов в большем аллеле было не менее 100 [2]. Другие авторы не обнаружили значимой корреляции [13, 25], в частности, установлено, что СД встречается не только при "классической" АФ, но и при редких формах, которые являются более доброкачественными и характеризуются меньшим числом повторов (формы с поздним началом; форма с сохраненными рефлексам) [25].

Данных об особенностях клинической картины АФ у компаунд-гетерозигот в силу редкости этого варианта гораздо меньше. По мере идентификации точечных мутаций обсуждается связь определенных типов мутаций с особенностями клинической картины АФ [9, 10, 18]; имеются данные, что миссенс-мутации в N-окончании коррелируют с более "мягким" течением АФ [10], однако однозначно эта связь не установлена. Среди немногочисленных описаний АФ с СД у компаунд-гетерозигот представляет интерес наблюдение De Michele и соавт. [12], обнаруживших новую миссенс-мутацию у 2 сестер с тяжелым течением АФ (начало в 8 лет и в 3 года, через 9–10 лет утрата возможности ходить). СД у обеих сестер развился через 19 лет после манифестации АФ, причем у старшей он является инсулинзависимым, а младшая лечится гликлазидом. Возможность тяжелого течения АФ с сопутствующим СД у компаунд-гетерозигот подтверждает и наше наблюдение.

Активно изучаются молекулярно-генетические механизмы связи фратаксина с СД.

Фратаксин — белок, состоящий из 210 аминокислот и находящийся на внутренней мембране митохондрий. Показано его участие в обеспечении

функций митохондрий, т.е. в энергетическом метаболизме клетки [6, 23, 27]. АФ, видимо, является митохондриальным заболеванием в связи с СД [4]. Взгляд на АФ как на митохондриальную болезнь может открыть новые подходы к терапии этого заболевания.

Появились данные о том, что экспансия ГАА-по-

второв порядка 30—60 (длиннее нормальной), но недостаточная для проявления фенотипа АФ, чаще ассоциируется с СД, чем другие известные мутации [26]; однако ряд исследователей не поддерживает это мнение [11]. Дальнейшие исследования должны пролить свет на роль фратаксина в патогенезе СД.

Литература

1. Гурская Н.З. Клинико-генетический анализ болезни Фридрейха (роль экстракраневральной патологии) // Дисс. канд. мед. наук. М. 1969. 274 с.
2. Иллариошкин С.Р. Наследственные моногенные заболевания нервной системы: молекулярный анализ и клинико-генетические сопоставления // Дисс. докт. мед. наук. М. 1997.
3. Кураева Т.Л. Популяционно-генетические и иммуногенетические аспекты риска развития инсулинзависимого сахарного диабета. // Дисс. докт. мед. наук. М. 1997.
4. Наследственные болезни нервной системы / Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. (ред.). М. Медицина. 1998. 496 с.
5. Руденская Г.Е., Иноземцева В.С., Перепелов А.В., Петрин А.Н. // В кн. "Генетическая эпидемиология наследственных болезней нервной системы". Саранск. 1996. С.7-99.
6. Babcock M., // Science. 1997. V. 276. P. 1709-1712.
7. Campuzano V., Montermini L., Molto M. // Science. 1996. V. 271. P. 1423-1427.
8. Chamberlain S., Shaw J., Rowland A. et al. // Nature. 1988. V. 334. P. 248-250.
9. Chamberlain S., Shaw J., Wallis J. et al. // Amer. J. Hum. Genet. 1989. V.44. P.518-521.
10. Cossee M., Durr A., Schmitt M. et al. // Ann. Neurol. 1999. V. 45. P. 200-206.
11. Dalgaard L.T., Hansen T., Urhammer S.A., Clausen J.O. // Diabetes, 1999 Apr; 48 (4): 914-7.
12. De Michele G., Filla A., Cavalcanti F. et al. // Neurology. 2000. V. 54. P.496-499.
13. Durr A., Cossee M., Agid J. et al. // N. Engl. J. Med. 1996. V.35. P.1169-1175.
14. Fantus I.G., Senni M.H., Andermann E. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 1993. Jan; 76 (1): 60-3.
15. Fantus I.G., Janyua N., Senni H., Andermann E. // Metabolism 1991. Aug; 40 (8): 788-93.
16. Filla A., De Michele G., Caruso G. et al. // J. Neurol. 1990. V.237. P.345-351.
17. Filla A., De Michele G., F. Cavalcanti F. et al. // Amer. J. Hum. Genet. 1996. V. 59. P. 554-560.
18. Forrest S., Knight M., Delatycki M. et al // Neurogenetics. 1998. V. 1. P. 253-257.
19. Harding A. // Brain. 1981. V. 104. P. 589-620.
20. Hewer R., Robinson N. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1968. V. 31. P. 226-231.
21. Joslin S. Diabetes Mellitus // Ed. Kahn C.R., Wier G.C. - Waverly Company; Lea, Febiger, 1994-1068 P.
22. Khan R.J., Andermann E., Fantus I.G. // Metabolism. 1986. Nov; 35 (11): 1017-23.
23. Koutnilova H. // Nature Genet. 1997. V.16.P.345-351.
24. McKusick V. // 11-th ed. Baltimore: The John Hopkins University Press. 1994.
25. Montermini L., Richter A., Morgan K. et al. // Ann. Neurol. 1997. V. 41. P. 675-682.
26. Ristow M., Giannakidou E., Hebinek J., Rusch K. // Diabetes, 1998, May; 47 (5): 851-4.
27. Rotig A., De Lonlay P., Chretien D. et al. // Nature Genet. 1997. V. 17. P. 215-217.
28. Schoenle E.J., Boltshauser E.J., Balkkeskov S., Landin Olsson M. // Diabetologia, 1989. Jun; 32(6): 378-81.
29. Shapcott D., Melancon S., Butterworth R.F., Khoury K. // Can.J.Neurol.Sci. 1976. Nov.; 3(4):361-4.
30. Thoren C. // Acta paediatr. 1962. V.135. P.239-247.