

# Сочетание сахарного диабета и синдрома множественной экзостозной костно-хрящевой хондродисплазии

Н.С. Шишкина, В.А. Горелышева, Е.М. Семенцова,  
Т.И. Субботина, О.М. Смирнова, И.И. Дедов

*ГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва,  
кафедра медицинской генетики  
(зав. – акад. РАМН Н.П.Бочков) ММА им. И.М. Сеченова*

**С**ахарный диабет (СД) часто ассоциирован с различными генетическими синдромами. Доля лиц с генетическими синдромами, сопровождающимися диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам, составляет менее 1% всех больных с СД [1, 3].

В нашей практике мы впервые встретились с развитием СД на фоне генетически обусловленных поражений костно-суставной системы.

Множественная экзостозная костно-хрящевая дисплазия – врожденное генетическое заболевание костно-суставной системы, в основе которого лежит нарушение роста метафизарного хряща, проявляющееся в избыточном развитии его с вытеснением хрящевых масс за пределы кости. В этих хрящевых «выбросах», как и в основной кости, продолжается процесс остеогенеза – превращение хрящевой ткани в костную. Вытесненный хрящ растет вместе с костью, постепенно отодвигаясь от исходной ростковой зоны. Рост прекращается по окончании процесса окостенения [4, 5].

Экзостозы проявляются в первые годы жизни и наиболее интенсивно развиваются в период физиологического роста скелета в детском и юношеском возрасте [5, 8, 11].

Клиническая картина экзостозов разнообразна и зависит от числа, величины, локализации и обусловленных ими деформаций. Число экзостозов колеблется от единичных до десятков, сотен и даже свыше тысячи в одном скелете. Размеры также варьируют от маленькой горошины до величины яблока и головы ребенка. Отдельные экзостозы больше всего напоминают сталактиты и имеют сходство с шаром, колбой, клювом, шипом [5, 8, 13, 15]. Небольшие экзостозы, особенно единичные, обнаруживаются только рентгенологически и могут оказаться случайной находкой. Экзостозы больших размеров и множественные вызывают значительные деформации, определяются визуально и пальпаторно [4].

При боковых «выбросах» росткового хряща за пределы кости может произойти ее укорочение. При укорочении обеих нижних конечностей наблюдается низкорослость, а при несимметричном укорочении – хромота. На голенях и предплечьях из-за разной активности зон их роста возникает искривление костей. Значительное изменение всего метафиза может привести к недоразвитию соответствующего эпифиза, что вызывает деформации суставов: вальгусную деформацию коленных и антимаделуговскую лучезапястного, а также подвывих в локтевом суставе [7, 8, 13, 16].

Большие экзостозы, располагаясь около суставов, механически мешают их функции, давят на расположенные рядом нервные стволы и сосуды, вызывая неврологические нарушения и расстройства кровообращения. Разрастаясь, экзостозы могут срастаться, образуя костные перемычки, что при возникновении на

предплечье препятствует функции пронации и супинации. Экзостоз может давить на соседнюю кость, вызывая локальную атрофию и деформацию ее. При экзостозах, исходящих из кости длинной ножкой, может возникнуть её перелом; наиболее тяжелым клиническим осложнением являются бурситы [4, 5].

Множественные экзостозы наследуются по аутосомно-доминантному типу, факт наследования одиночных экзостозов не установлен [6, 9, 12, 15]. Наследственные множественные экзостозы связаны с 3 локусами: 8q24(EXT 1), 11p11-13(EXT 2), 19p(EXT 3). EXT 1 и EXT 2 кодируют гликозилтрансферазы, участвующие в синтезе гепаран-сульфата. Все 3 гена обнаруживают экспрессию на эмбриональной стадии, например в развивающихся зачатках конечностей. Три дополнительных локуса EXTL 1, EXTL 2 и EXTL 3 также идентифицированы на хромосомах 1(1p36,1p11-p12) и 8 (8p 12) [10, 13, 15, 16].

Предполагается, что множественные экзостозы возникают у гетерозиготных по EXT 1 или EXT 2 мутантному гену в результате соматических мутаций еще одного гена в хондроцитах пограничной линии или остеогенных клетках перихондриума [11, 12, 14]. (Перихондральное формирование кости – процесс, при котором кость формируется вне и вокруг хряща, в результате чего образуется костная манжетка). Вторая соматическая мутация должна подавить экспрессию EXT 1 или EXT 2 и вызывать локальный дефект в формировании перихондральной кости.

Количество экзостозов определяется не только количеством таких вторичных дефектов, но и локализацией клеток, в которых возникают подобные вторичные дефекты. На эту роль вторичного соматического гена может претендовать один из генов EXTL семейства, EXTL 1, который обнаруживает соответствующий паттерн экспрессии [6, 17].

Сочетания СД и синдрома множественной экзостозной костно-хрящевой хондродисплазии в доступной нам литературе найдено не было. Нам представляется интересным разбор данного случая.

В отделение дебюта СД ЭНЦ РАМН обратилась больная П., 23 лет, с жалобами на сухость во рту, снижение массы тела на 10 кг за последние 4 мес., повышение гликемии до 23 ммоль/л в течение дня, чувство страха, эмоциональное возбуждение.

Впервые повышение гликемии (16 ммоль/л) зарегистрировано в декабре 2001 г., когда после сильного психоэмоционального стресса появились жажда, зуд кожи, снижение работоспособности. Госпитализирована в городскую больницу, при поступлении гликемия 15,7 ммоль/л, следы ацетона в моче. После однократного введения инсулина короткого действия в дозе 4 ЕД гликемия снизилась до 6 ммоль/л. При выписке с диагнозом «сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, средней степени тяже-

сти, стадия субкомпенсации» рекомендован прием Новонорма 0,5 мг по 1 таблетке 3 раза в день. Гликемия на фоне приема Новонорма – 6-7 ммоль/л. На фоне проводимой терапии в июле 2002 г. появились тошнота, головокружение, отсутствие аппетита, больная самостоятельно прекратила прием препарата.

В ноябре 2002 г. появились сухость во рту, жажда, повышение гликемии до 23 ммоль/л. В феврале 2003 г. обратилась в ЭНЦ РАМН для обследования и подбора адекватной терапии.

**Наследственный анамнез:** у матери СД 2 типа (с 2000 г.), принимает пероральные сахароснижающие препараты, сводный брат (по отцу) болен СД 1 типа с ноября 2001 г.

Страдает синдромом множественной экзостозной костно-хрящевой хондродисплазии с 2-летнего возраста, когда родители впервые обратили внимание на небольшие опухолевидные образования плотной консистенции в области первого поясничного позвонка и правой большеберцовой кости. С 1981 г. наблюдается в ЦИТО, где проведено комплексное обследование и поставлен диагноз «множественная экзостозная костно-хрящевая дисплазия». С 1984 г. стали беспокоить боль, чувство дискомфорта, онемения в области правой ноги. В 1985 г. в ЦИТО проведена экзостозэктомия в области правой большеберцовой кости. В дальнейшем экзостозы появились в области костей, стоп, ключиц, ребер, малоберцовой и большеберцовой костей. В 1994, 1996 и 1998 годах проведены повторные операции (экзостозэктомии). На момент обращения в ЭНЦ РАМН больную беспокоят боли в области костей таза, коленных суставов, правой большеберцовой кости.

**При осмотре:** рост 176 см, вес 60 кг, ИМТ – 19,5, нормостенического телосложения. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Подкожножировая клетчатка выражена умеренно. Отмечается укорочение IV и V пальцев рук, деформация правой лучевой кости. В области грудинного конца правой ключицы, V левого ребра, правой большеберцовой кости пальпируются твердые безболезненные образования (экзостозы).

Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 72 уд/мин., АД

Таблица 1

Результаты обследования больной	
Показатель	Значение
Гликемия натощак	7,2 ммоль/л
Ацетон в моче	Отрицательный
Глюкоза в моче	Отрицательная
HbA1c, %	7,8 (норма до 6,4)
Антитела к цитоплазматическому антигену β-клеток (ICA)	Отрицательные
Антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), Е/мл	0,57 (норма менее 1)
С-пептид, пмоль/л	0,50 (норма 0,2-1,2)
Инсулин, мкМЕ/мл	2,0 (норма 2,1-22)

Таблица 2

Результаты HLA-типирования			
Гаплотип	DRB1	DQA1	DQB1
1	04	301	301
2	07	201	303

120/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Нижний край печени у края реберной дуги. Дизурических явлений нет. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации мягко-эластичной консистенции, безболезненная. Гинекологический анамнез без особенностей.

В стационаре проведено комплексное обследование, включающее клиническое обследование, определение биохимических, иммунологических показателей, HLA-типирование (табл. 1, 2).

**На рентгенограмме правой голени, правого бедра** (см. рисунок) определяются множественные экзостозы различной величины, растущие от сустава (правого коленного сустава в сторону). Верхняя треть малоберцовой кости резецирована по поводу имеющихся изменений. Выраженный экзостоз размером 4,5x2,5 см, растущий от наружной части большеберцовой кости, имеет перестроенную структуру. В нижней трети малоберцовой кости экзостоз размерами 4,5x2,5 см, такой же структуры, достигает наружного края большеберцовой кости. Нижняя треть бедренной кости, верхняя треть большеберцо-



вой кости и дистальные 2/3 малоберцовой кости резко утолщены, деформированы. Небольшие экзостозы размером до 2 см выявляются также в нижней трети большеберцовой кости и нижней трети бедренной кости.

Генов и комбинаций аллелей высокого риска развития аутоиммунного СД 1 типа не выявлено.

Для оценки секреторной функции  $\beta$ -клеток проведен пероральный глюкозотолерантный тест (с 75 г глюкозы) с забором крови на С-пептид на 60-й и 120-й минутах теста (норма натощак 0,36-3,6 нг/мл). Получена кривая, отражающая недостаточный секреторный ответ (С-пептид максимальный/С-пептид 60 – 1,9 нг/мл) [2].

Иммунологические и генетические маркеры, характерные для СД 1 типа, не обнаружены.

Учитывая особенности клинической картины, молодой возраст пациентки, а также возникновение побочных эффектов на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов, назначен комбинированный инсулин Хумулин М3 перед завтраком в

дозе 8 ЕД и перед ужином в дозе 6 ЕД. На фоне проводимой терапии гликемия в течение дня 5-7 ммоль/л. Отмечает улучшение самочувствия. При повторном анализе уровень HbA1c 4,6%. Улучшение общего состояния больной и показателей углеводного обмена позволяют говорить об эффективности инсулинотерапии.

В результате сахарный диабет, развившийся на фоне синдрома множественной экзостозной костно-хрящевой хондродисплазии, видимо, связан с недостаточностью секреции инсулина и требует назначения инсулина для компенсации углеводного обмена. Как правило, СД, сочетающийся с различными генетическими синдромами, имеет ряд клинических особенностей: более «мягкое» течение, отсутствие склонности к кетоацидозу и т.д. Но, вместе с тем, для компенсации всегда требуется инсулинотерапия, что свидетельствует о генетическом дефекте секреции инсулина. Эти формы СД требуют дальнейшего изучения.

### Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология – М.: Медицина, 2000.- с. 164-166
2. Балаболкин М.И., Дедов И.И. // Сахар. диабет.-2000.- N 1-с.2-10
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Сахарный диабет у детей и подростков – М.: Универсум Паблишинг, 2002. – с. 351-370
4. Лагунова И.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета – М.: Медицина, 1989. -с. 159-170
5. Ревелл П.А. Патология кости – М.: Медицина, 1993.- с.319-322
6. Francannet C., et.al // J. Med. Genet, 2001, 38, p 430-434
7. Philippe C., Porter D.E., Emerton M.E., Wells D.E., Simpson A.H., Monaco A.P.//Am J Hum Genet, 1997, 61(3), p 520-528
8. Schmale G.A, Conrad E.U, Rasking W.H. // J Bone Joint Surg Am, 1994, 76, p 986-992
9. Shi Y.R, Wu J.Y, Lee C.C, Tsai C.H, Tsai F.J // Genet Test, 2002, 6(3), p. 237-243
10. Simmons A.D, Musy M.M, Lopes C.S, Hwang Larn-Yuan // Hum Molecul Genet, 1999, 8(12), p 2155-2164
11. Vanhoenacker F.M, Van Hul W, Wuyts W, Willems P.J, De Schepper A.M //Eur J Radiol, 2001, 40 (3), p 208-217
12. Van Hul W, Wuyts W, Hendrickx J, Speleman F, Wauters J, De Boule K, Van Roy N, Bossuyts P, Willems P. // Genomics, 1998, 47, p 230-237
13. Wei G, Bai X, Gabb M, Bame K. J, Koshy T.I, Spear P.G, Esko J.D // J Biol Chem 2000, 275, p. 27733-27740
14. Wicklund L.C, Pauli R.M, Johnson D, Hecht J.T // Am J Med Genet, 1995, 55, p.43-46
15. Wuyts W, Van Hul W, et.al // Hum Molecul Genet, 1996, 5(10), p. 1547-1557
16. Wuyts W, Van Hul W, Hendricks J, Speleman F, Wauters J, De Boule K, Van Roy N, Bossuyts P, Willems P.// Eur J Hum Genet, 1997, 5, p. 382-389
17. Wuyts W, Van Hul W // Hum Mutat 2000, 15, p. 220-227