Случай сочетания сахарного диабета и синдрома Элерса-Данло

И.В. Кононенко, Н.С. Шишкина,
В.А. Горелышева, М.А. Курникова, О.М. Смирнова

ГУ ЭНЦ (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН;
Медико-генетический научный центр
(дир. – акад. РАМН И.В. Иванов),
РГМУ Минздрава РФ (ректор – акад. РАМН В.Н. Ярыгин), Москва

Многие генетические синдромы могут сочетаться с нарушением углеводного обмена, при этом генез и тактика лечения больных вызывают ряд вопросов. В связи с этим в классификации сахарного диабета (СД) выделена отдельная группа «Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД» (ВОЗ, 1999). Сам факт сочетания СД с генетическими синдромами свидетельствует о полиморфизме нарушений углеводного обмена. В некоторых случаях СД является одним из основных компонентов синдрома, например, при DIDMOAD – синдроме [2]. Для многих хромосомных болезней эндокринные нарушения, в том числе СД, являются возможной сопутствующей патологией (синдром Клайнфельтера, Тернера). Значительным фенотипическим полиморфизмом и генетической гетерогенностью характеризуются многие моногенные болезни, которые также могут сопровождаться СД (наследственная атоническая миотрофия, синдром Вернера) [3]. Течение СД при многих генетических синдромах хорошо изучено, однако для некоторых из них в литературе констатируется лишь факт сочетания (атаксия Фридрейха) [7].

В своей практике мы впервые встретились с развитием СД у пациентки с классическим типом синдрома Элерса-Данло.

Синдром Элерса-Данло (СЭД) представляет собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани, имеющих ряд общих клинических признаков – гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, повышенная ранимость тканей, скелетные изменения и разнообразные проявления со стороны внутренних органов, связанные с нарушением прочности соединительной ткани [5]. В большинстве случаев СЭД связан с нарушением синтеза или метаболизма коллагеновых белков. Согласно последней классификации (1997) [8], выделяют 6 типов СЭД. Среди них классический, гипермобильный, васкулярный и артрохолазия связаны с мутациями в генах различных проколлагеновых цепей и наследуются по аутосомно-доминантному типу, а кифосколиотический тип и дерматоспараксис связаны с мутациями в генах ферментов, преобразующих коллагеновые молекулы; они наследуются по аутосомно-рецессивному типу [10].

Классический тип (I и II типы прежней классификации) составляет около 90% всех случаев СЭД; 2 типа предложили объединить в один в связи с тем, что СЭД I и II являются аллельными вариантами, так как мутации в одном и том же гене (ген α1 цепи коллагена 5 типа, COL5A1) могут приводить к фенотипу либо СЭД I (MIM 130000), либо СЭД II (MIM 130010) [11,13].

Типичными признаками классического типа СЭД являются: гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов, подкожные псевдоопухоли, формирование атрофичных («папиросных») рубцов. Среди других признаков – гладкость, бархатистость кожи, осложнения гипермобильности суставов (растяжения, вывихи и подвывихи), легкое возникновение экхимозов, грыжи, в том числе послеоперационные, опущения внутренних органов и др.

Мутации в генах коллагена V типа, α1(COL5A1) и α2(COL5A2) цепей, составляют большинство обнаруженных мутаций при классическом типе СЭД [12,14,15].

Коллаген V типа впервые идентифицирован в человеческой плаценте и коже; более поздние исследования продемонстрировали его локализацию в других тканях и органах. Коллаген V представляет собой гетеротример, состоящий из 3 различных полипептидных цепей – α1, α2 и α3. Он также может быть представлен двумя цепями α1 и одной α2, либо быть гомотримером из α1 цепей.

Ген COL5A1 локализован на хромосоме 9 (9q34.2-q34.3). Протяженность гена составляет 150 кб без первого интрона, он является более сложным по строению по сравнению с другими генами фибриллярных коллагенов, имеет 66 экзонов и наибольший из всех описанных интрон – 750 кб. Ген COL5A2 локализован на хромосоме 2 (2q31), он содержит 52 экзона. При классическом типе СЭД в данных генах описаны делеции, инсерции, точковые мутации, приводящие как к замене аминокислоты, так и формированию преждевременного стоп-кодона. Все описанные мутации уникальны [17,18,20].

В доступной нам литературе описания сочетания СД и синдрома Элерса-Данло найдено не было. Нам представляется важным разбор данного клинического случая.

В отделение дебюта сахарного диабета ЭНЦ РАМН обратилась больная М., 37 лет, с **жалобами** на периодическую сухость во рту, жажду, снижение веса за последние полгода на 9 кг.

Впервые повышение уровня глюкозы (7,4 ммоль/л) крови зарегистрировано в возрасте 36 лет после сильного психологического стресса. Больной была рекомендована строгая диета, на фоне которой наблюдалась компенсация углеводного обмена (гликемия натощак 5-6 ммоль/л). Через полгода после начала заболевания больная перенесла аппендэктомию. В послеоперационный период гликемия в течение суток 8-16 ммоль/л. В последующие 2 мес на фоне строгой диеты гликемия несколько нормализовалась (6-12 ммоль/л в течение сут). Больная обратилась в ЭНЦ РАМН для обследования и подбора адекватной терапии. При этом соблюдала строгую диету: полностью были исключены легкоусвояемые углеводы, резко уменьшилось количество сложных углеводов за один прием пищи.

Страдает СЭД с детского возраста, когда наиболее ярко проявляется

лялись характерные черты синдрома (гипермобильность суставов, выраженная ранимость кожи, гиперэластичность кожи). Больная успешно занималась художественной гимнастикой. Искривления осанки, тяжелых вывихов, опущения внутренних органов не было. Несколько раз наблюдались самопроизвольные подвывихи суставов (коленных), которые больная самостоятельно вправляла. После периода пубертата ранимость, травматичность кожи заметно уменьшились. В возрасте 28 лет развился артрит, вначале правого тазобедренного сустава, затем суставов обеих стоп симметрично, пястнофаланговых и межфалангофых суставов кистей, что привело к выраженной деформации суставов кистей и особенно стоп. Впервые комплексное обследование было проведено в НИИ ревматологии РАМН, где был поставлен диагноз: «Серонегативный спондилоартрит, двусторонний сакроилеит, артрит периферических суставов, энтеропатия. Синдром гипермобильности суставов. Гиперэлостоз кожи». В течение 2 лет больная наблюдается в Институте ревматологии с данным диагнозом. Получает нестероидные противовоспалительные препараты, плаквенил, преднизолон от 2,5 мг до 10 мг в сут с периодическим изменением дозы, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (депо-медрол, кенолог). В течение полутора лет (до 1994 г.) получала преднизолон в виде внутрисуставных инъекций. При генетическом исследовании обнаружен антиген HLA B27.

В возрасте 33 лет больная родила дочку. Родоразрешение путем кесарева сечения. У ребенка обнаружен врожденный вывих бедра, проводилось соответствующее лечение. Позже был поставлен диагноз пролапса митрального клапана. При комплексном обследовании на базе РДКБ девочке был поставлен диагноз: «Синдром Элерса-Данло I типа, семейная форма. Пролапс митрального клапана пансистолический. Плосковальгусная деформация стоп. Суставная гипермобильность. Пупочная грыжа. Грыжа белой линии живота». При параллельном обследовании ребенка и матери поставлен диагноз СЭД I типа (классического, gravis).

Наследственный анамнез: отец, родная тетя и бабушка больной (по отцовской линии) также страдают СЭД. В основном имеют место суставные и кожные проявления синдрома (гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи). У отца и у тети обнаружен пролапс митрального клапана. По сахарному диабету наследственный анамнез не отягощен.

При осмотре: рост 168 см, вес 48 кг, ИМТ 16,6, кожные покровы бледные, гладкие, бархатистые, множество «папиросных» атрофичных рубцов на коже рук и ног; выраженная генерализованная гиперэластичность кожи, избыточность кожи; морщинистость ладоней. Подкожная жировая клетчатка недостаточно развита, осанка прямая, плоско-вальгусная деформация суставов стоп, межфаланговых суставов рук. Гипермобильность суставов (9 баллов по шкале Beighton). Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке сердца. ЧСС 72 уд/мин, АД 110/70 мм рт.ст. Начальные проявления варикозного расширения вен нижних конечностей. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени у края реберной дуги. Дизурических явлений нет. Щитовидная железа не увеличена, мягкая, однородная, безболезненная.

Проведено комплексное обследование: определение биохимических, иммунологических показателей, HLA-типирование (табл. 1, 2).

По данным ЭхоКГ обнаружены небольшое пролабирование

Таблица 1

Результаты обследования больной при первом обращении в ЭНЦ

Показатель	Значение
Гликемия натощак, ммоль/л	5-7
Гликемия постпрандиальная (через 1,5 ч после еды), ммоль/л	10-12
Ацетон в моче	Отрицательный
Глюкоза в моче	Отрицательная
HвA1c, %	8,0 (норма до 6,4)
Антитела к цитоплазматическому антигену β-клеток (ICA)	Отрицательные
Антитела к глутамат-декарбоксилазе (GAD), ед/л	1,07 (норма до 1,0-1,05 ед/л)
Антитела к инсулину	Отрицательные
Консультация окулиста	Патологии не выявлено
УЗИ щитовидной железы	Картина хронического аутоиммунного тиреоидита
Тиреотропный гормон, млЕд/л	0,35 (норма 0,3-5,5)
Антитела к тиреопероксидазе (TPO), Е/мл	1000 (норма 0-80)

Таблица 2

Результаты HLA-типирования

Гаплотип	DRB1	DQA1	DQB1
1	07	201	201
2	11	501	301

створок митрального и трикуспидального клапанов без нарушения их фунуций; небольшие гемодинамически незначимые митральная и трикуспидальная регургитации; пролабирование створок клапана легочной артерии с регургитацией I степени; диастолическая функция миокарда левого желудочка и правого желудочка не нарушена.

Генов и комбинаций аллелей высокого риска развития аутоиммунного СД 1 типа не выявлено [1]. Комбинация аллелей DQA1*0501-DQB1*0301 ассоциируется с устойчивостью к СД 1 типа. Однако может иметь место гетеродимер (либо в цис-, либо в трансположении) DQA1*0501-DQB1*0201, что является предрасполагающей комбинацией для СД 1 типа [6].

За время наблюдения больная приобрела глюкометр, начала проводить самоконтроль, соблюдала диету. Гликемия через 1,5 мес натощак 7-8,5 ммоль/л, постпрандиальная гликемия 9-11 ммоль/л. Появились эпизоды глюкозурии.

При повторном иммунологическом исследовании аутоантитела к антигенам β-клеток не определялись.

Для оценки секреторной функции β-клеток был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (75 г глюкозы per os) с забором крови на С-пептид на 0, 30, 60, 90, 120-й минутах теста (норма натощак 0,11-1,27 пмоль/л) (табл. 3). Была получена кри-

Таблица 3

Показатели С-петида и глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста (75 г глюкозы)

Показатель	Минуты				
	0	30	60	90	120
С-пептид, пмоль/л	0,23	0,36	0,38	0,41	0,35
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	5,6	14,7	15,9	18,1	14,8

вая, отражающая недостаточный секреторный ответ (С-пептид максимальный/ С-пептид 0 менее 2,0).

Таким образом, иммунологические и генетические маркеры СД типа 1 не были обнаружены.

Учитывая особенности клинической картины, низкую массу тела (ИМТ 16,6), молодой возраст больной, а также снижение стимулированной секреции инсулина, была рекомендована инсулинотерапия, от которой больная отказалась. По рекомендации районного эндокринолога начала прием пероральных сахароснижающих препаратов: новонорм по 1 мг 3 раза в день, манинил 1,75 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Положительного эффекта не наблюдалось: гликемия натощак 6-8 ммоль/л, через 1,5 ч после еды до 13 ммоль/л, эпизоды глюкозурии, ацетона в моче нет. Больная ограничивает прием углеводов за один прием пищи; вес 47 кг.

Больная повторно обратилась в ЭНЦ РАМН, где ей был назначен комбинированный инсулин Хумулин М3 по 6 ед перед завтраком и ужином. Больная потребляет 2-3 ХЕ за один прием пищи. Гликемия натощак 6-7 ммоль/л, через 1,5 ч после завтрака и ужина 6-9 ммоль/л, иногда в эти часы отмечаются легкие гипогликемические состояния (3-4 ммоль/л). Гликемия в течение дня 4-10 ммоль/л. За месяц инсулинотерапии больная прибавила в весе 2,5 кг. Отмечает улучшение общего самочувствия. При повторном анализе уровень HbA1c – 7,2%. Улучшение общего состояния больной и показателей углеводного обмена позволяют говорить об эффективности инсулинотерапии.

При повторном исследовании состояния щитовидной железы (через 6 мес) сохранялись высокий титр антител к ТРО (552 МЕ) и характерные изменения при УЗИ, что позволило поставить диагноз хронического аутоиммунного тиреоидита (состояние эутиреоза).

Таким образом, СД у данной больной, развившийся на фоне синдрома Элерса-Данло, по все видимости, связан с относительной недостаточностью секреции инсулина и требует назначения инсулина для компенсации углеводного обмена.

Результаты проведенных исследований позволили высказать следующие предположения о возможных причинах развития СД. Во-первых, наличие аутоиммунного тиреоидита и серонегативного спондилоартрита в сочетании с антигеном HLA B27, который имеет огромное прогностическое значение в активации иммунопатологических процессов и развитии анкилозирующего спондилоартрита [4], не позволяют полностью исключить аутоиммунный характер развития СД. Само по себе поражение соединительной ткани при таких состояниях, как СЭД, cutis laxa может сопровождаться некоторыми изменениями со стороны иммунной системы, в частности, отложением иммуноглобулинов в мышечных волокнах, в базальной мембране, в дерме. Однако отсутствие маркеров аутоиммунной деструкции β-клеток заставляет задуматься об иной этиологии СД.

Можно предположить, что мутации, вызвавшие нарушение синтеза коллагена и системное поражение соединительной ткани, могли также привести к нарушениям секреции инсулина. Что касается описанных генов COL5A1 и COL5A2, то до сих пор не было описаний клинических проявлений СД при обнаружении мутаций в данных генах. В настоящее время в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН проводится молекулярно-генетический анализ генов COL5A1 и COL5A2 у данной пациентки, результат которого может дать ответ на вопрос о вовлечении именно этих генов. Однако для классического типа СЭД показана генетическая гетерогенность, в связи с чем нельзя исключить вовлечение совершенно других генов. Кроме генов коллагена V типа, при классическом типе СЭД обнаружены мутации в гене α1 цепи коллагена I типа (COL1A1) [16], а также в генах, кодирующих неколлагеновые компоненты экстраклеточного матрикса (тенасцин X, люмикан, декорин) [9, 21]. Этот факт следует подчеркнуть, так как долгое время СЭД считался патологией именно коллагена, и поиск мутаций велся, в первую очередь, среди генов, кодирующих цепи различных типов коллагена [19].

Возможно, описываемый нами случай сочетания СД и синдрома Элерса-Данло окажется не единственным и дальнейшие исследования позволят более точно определить генез СД у больной.

Литература

1. Балаболкин М.И., Дедов И.И. // Сахар. диабет.-2000.-N 1-с.2-10.
2. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И.//Сахар. диабет.-2000.-N 1-с.43-45.
3. Лавина Н. (ред.) Эндокринология: Пер. с англ.- М., 1999. – 1128 с.
4. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. – М., 1996.
5. Харрисон Т.Р. (ред.). Внутренние болезни: Пер. с англ.: Онкология и эндокринология (книга 8).-М.,1996.
6. Чистяков Д.А., Дедов И.И // Сахар.диабет.-1999.-N3.-с.52-56.
7. Щеглова О.С., Руденская Г.Е., Кураева Т.Л., Кюшников С.А.// Сахар.диабет. 2000. -N 4-с.51-54.
8. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J. // Am J of Med Genet, 1998,77,p 31-37
9. Burch G.H., Gong Y., Liu W., Dettman R.W. // Nature Genetics,1997, vol 17, September, p 104-108
10. Burrows NP. // Clinical and Experimental Dermatology,1999, 24, p99-106
11. Burrows NP et al. // J Invest Derm, 1996, 106, p1273-1276
12. Burrows N.P., Nicholls A.C., Richards A.J., Luccarini C., J. Harrison B.,. Yates J.R.W, Pope M.F. // Am J Hum Genet, 1998, 63, p 390-398
13. De Paepe A. et al. // Am J Hum Genet, 1997, 60, p547-554
14. Loughlin J., Irven C., Hardwick L. J., Butcher S., Walsh S., Wordsworth P., Sykes B. // Hum Molec Genet, 1995, 4, p1649-1651
15. Michalickova K., Susic M., Willing M.C., Wenstrup R. J., Cole W.G. // Hum Molec Genet, 1998, Vol.7, №2, p 249-255
16. Nuyting L., Freund M., Lagae L., Pierard G., Hrmanns-Le T., De Paepe A. // Am J Hum Genet, 2000, 66, 1398-1402
17. Richards A.J. et al. // J Med Genet, 1998, 35, p846-848
18. Schwarze U., Atkinson M., Hoffman G.G., Greenspan D.S., Byers P.H. // Am J Hum Genet, 2000, 66, p1757-1765
19. Sokolov BP et al. //Hum Genet, 1991, 88, p125-129
20. Wenstrup R.J., Langland G. T., Willing M. C, D'Souza V.N., Cole W.G. // Hum Molec Genet, 1996, Vol.5, № 11, p1733-1736
21. Schalkwijk J., Zweers M. C., Steijlen P. M., Dean, W. B., Taylor G.,van Vlijmen I. M., van Haren B., Miller W. L., Bristow J. // New Eng. J. Med. 345: 1167-1175, 2001