© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616-092:612.017.1]-07

Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов, Б. А. Архипов, И. И. Дедов

ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ, АТАКСИЯ, ГИПЕРМОБИЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ — НОВЫЙ СИНДРОМ?

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, кафедра нервных болезней (зав. — проф. А. С. Петрухин) педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Доля лиц с генетическими синдромами, сопровождающимися сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам, составляет менее 1% среди всех больных сахарным диабетом [4]. В настоящее время описано более 70 таких синдромов, в клиническом проявлении которых имеют значение нарушенная толерантность к углеводам или сахарный диабет [10]. В качестве примеров можно привести атаксию — телеангиэктазию, миотоническую дистрофию, генерализованную или парциальную липодистрофию [13, 14].

В доступной литературе мы не встретили наблюдений сочетания сахарного диабета с телеангиэктазиями, атаксией, гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью кожи, гипертрофической кардиомиопатией [12].

Приводим наблюдение.

Больная А., 15 лет, поступила в детское отделение Института диабета Эндокринологического научного центра РАМН с жалобами на резкую слабость в ногах, невозможность самостоятельного передвижения, кровоточивость десен, носовые кровотечения, жажду, полиурию.

Матери 39 лет, отцу 43 года, сестре 12 лет, все здоровы. Больная от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на протяжении всей беременности. Две предыдущие беременности у матери больной закончились выкидышами. Роды на 8-м месяце в ягодичном предлежании, с отслойкой плаценты. Масса тела при рождении 1800 г, длина тела 44 см. Больная родилась в асфиксии, с кровоизлияниями в кожу лица.

В возрасте 2 лет 3 мес после перенесенной ОРВИ у ребенка появились одышка, увеличение печени до 6 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, повышение систолического АД до 130 мм рт. ст. В 3 года 4 мес был установлен диагноз: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз. С этого возраста больную периодически беспокоили сильные боли в животе, сопровождавшиеся тошнотой и рвотой, которые расценивались как обострение хронического панкреатита. Последний приступ в 15 лет (амилаза мочи в пределах нормы). В 6 лет в связи с частыми носовыми кровотечениями, наблюдавшимися с 5-летнего возраста, а также с телеангиэктазиями сосудов кожи поставлен диагноз: болезнь Рандю—Вебера—Ослера. В связи с сохраняющейся гепатомегалией для исключения гликогеноза в 15 лет был проведен глюкозотолерантный тест. Выявлено нарушение толерантности к углеводам. Через 1 мес появились симптомы манифестации сахарного диабета. Спустя еще 1 мес в прекоматозном состоянии больная была госпитализирована в областную детскую больницу по месту жительства. При выписке суточная доза инсулина составляла 44 ЕД. Через 3 мес после манифестации сахарного диабета появилась слабость в ногах, которая быстро прогрессировала. Через 5 мес больная была госпитализирована в Эндокринологический научный центр РАМН.

При осмотре: масса тела 43 кг (10-я перцентиль), длина тела 163 см (60-я перцентиль). Конституциональный тип долихостенический. Череп с умеренными вдавлениями и лобными буграми, гротесковые черты лица. Небо высокое. Стопы короткие с высоким сводом. Имеются распространенные телеангиэктазии сосудов кожи лица, туловища, конечностей. На левой стопе 2 очага липоидного некробиоза. Отмечаются умеренная гиперрастяжимость кожи, генерализованная гипермобильность суставов (наиболее выраженная в суставах кисти, локтевых, коленных сочленениях). Мышцы нижних конечностей субатрофичны. Мышечная сила в проксимальных отделах 3,5—4 балла, в дистальных — 4—5 баллов. При физической нагрузке небольшая одышка. Границы относительной сердечной тупости: правая — в четвертом межреберье на 1,5 см, кнаружи от края грудины, левая — в пятом межреберье по среднеключичной линии, верхняя — в третьем межреберье. Над всей поверхностью сердца выслушивается грубый голосистолический шум с максимумом в точке Боткина—Эрба. Шум проводится на сосуды шеи, межлопаточную область, брюшную аорту. Печень выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 3,5—4 см, по передней подмышечной — на 4,5—5 см. Поверхность гладкая, край плотноэластический, слабоболезненный. Интеллект высокий. Отмечаются мышечная слабость, неустойчивость в позе Ромберга, умеренная интенция при пальценосовой пробе, положительные пробы "мимопопадания", адиадохокинеза, $D \leqslant S$. Наблюдается горизонтальный средней амплитуды с ротаторным компонентом нистагм, возникающий при отведении и крайних положениях глаз в стороны и вверх. Конвергенция неустойчивая. Рефлексы снижены, в руках $D \geqslant S$, в ногах $D \leqslant S$. Патологических рефлексов не выявлено. В чувствительной сфере преобладают умеренные симптомы полиневритического типа расстройств преимущественно поверхностной чувствительности типа высоких перчаток, носков, "лоскутные" симптомы выпадения. Выражены симптомы вегетативной дисфункции.

При общем анализе крови, мочи, анализе мочи по Нечипоренко патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови: триглицериды — 2,39 ммоль/л (норма до 1,9 ммоль/л). На рентгенограммах черепа: турецкое седло закрытого типа, с небольшим обызвествлением диафрагмы. При УЗИ печень увеличена (край на 5—6 см ниже реберной дуги), контуры ровные, структура однородная, уплотнена. Портальная вена, желчный пузырь, почки без особенностей. Поджелудочная железа не увеличена, структура однородная, уплотнена. ЭКГ: недостаточность кровоснабжения передней септальной области, нарушение внутрижелудочковой проводимости, перегрузка левого предсердия, замедление атриовентрикулярной проводимости. ЭхоЭГ: гипертрофия межжелудочковой перегородки до 25 мм (норма 0,7—0,8 мм), стенка левого желудочка 10 мм (норма 10 мм), индекс 2,5 (норма до 1,0). На ЭЭГ умеренные диффузные изменения биоритмики с элементами резидуальной органики и указанием на вовлечение в патологический процесс преимущественно стволовых отделов мозга. Патологические знаки ирритативного характера преобладают в левом полушарии. Электронейромиография: снижение скорости проведения нервного импульса по периферическим нервам верхних и нижних конечностей от 10 до 50%. Консультация кардиолога: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз.

Учитывая диспластический фенотип, патологию сердечно-сосудистой системы, а также неврологическую симптоматику, не типичную для сахарного диабета, больную консультировали в разных медико-генетических, неврологических центрах. Дифференциальная диагностика проводилась между синдромами Фридрейха, Рефсума, Шарко—Мари—Тута, Луи—Бар (Бодер-Седжвика), Русси—Леви, Бассена—Корнцвейга, болезнью Рандю—Вебера—Ослера (см. таблицу).

Следует подчеркнуть, что в неврологическом статусе на первый план выступали симптомы мышечной слабости, сопровождающиеся диффузной амиотрофией, которая сочеталась с выраженной гипорефлексией и нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Вместе с тем имели место статическая атаксия, умеренный интенционный тремор и мелкоразмашистый бьющий нистагм. Картина электронейромиографии соответствовала поражению периферического нейромоторного аппарата. Изменения на глазном дне соответствовали картине идиопатического отека зрительных нервов с умеренной ангиопатией сетчатки. Эпибульбарная конъюнктива была инъецирована за счет разрастания

Основные синдромы, имитирующие приведенное наблюдение

Синдром	Тип наследования	Ассоциация с сахарным диабетом или нарушением толерантности к углеводам	Ассоциация с кардиомиопатией	Основные неврологические проявления	Интеллект	Изменения стоп	Телеангиэктазии	Другие клинические проявления
Атаксия — телеангиэктазия. Манифестация с раннего возраста	А—Р	+	-	Атаксия, позднее — полинейропатия, дизартрия, хореоатетоз	Умеренно снижен	Умеренные	Выражены	Ослабление конвергенции, страбизм, синопульмональные инфекции, преждевременное поседение, изменения кожи по типу склеродермии, депигментация, кератоз, пигментные пятна цвета кофе с молоком, низкий рост, гипомимия
Атаксия Фридрейха. Манифестация с 7—15 лет	А—Д А—Р	+ у 10—25%	+	Сенситивная и мозжечковая атаксия, мышечная гипотрофия, дизартрия, псевдоатетоз	Обычно сохранен	Выраженные	-	Снижение слуха, зрения, парез, глазодвигательных мышц
Синдром Рефсума. Манифестация с 7—15 лет	А—Р	+ Приблизительно у 10%	+	Прогрессирующая атаксия с полиневритом и дистальными парезами	Обычно сохранен	Умеренные	-	Атрофия зрительного и слухового нервов, пигментный ретинит, катаракта, ихтиозоподобные кожные изменения, гипогонадизм
Синдром Русси—Леви. Манифестация с 7—15 лет	А—Д	-	-	Мышечные гипотрофии в дистальных отделах, полиневропатия, атаксия	Обычно сохранен	Выраженные	-	Катаракта, страбизм
Синдром Бассена—Корнцвейга. Манифестация с раннего возраста	А—Р	-	-	Мышечные гипотрофии, мозжечковая атаксия	Снижен	Умеренные	-	Пигментная дегенерация сетчатки
Синдром Шарко—Мари—Тута. Возраст манифестации может варьировать	А—Р А—Д	-	-	Мышечные гипотрофии в дистальных отделах, полиневропатия, атаксия	Обычно сохранен	Выраженные	-	Полиморфны
Болезнь Мачадо	А—Д	+	-	Атаксия, дизартрия, мышечные гипотрофии	Обычно сохранен	Умеренные	-	Контрактуры

Примечание. А—Р — аутосомно-рецессивный, А—Д — аутосомно-доминантный тип наследования.

эндотелия, в петлистой перилимбальной зоне — продукты распада форменных элементов крови в виде мелкой "ржавой" пылеобразности. Отмеченные телеангиэктазии кожи, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи могли свидетельствовать о системной патологии соединительной ткани. Было предположено, что в основе развития атаксии у больной лежали сосудистые нарушения (телеангиэктазии), усугубившиеся развитием сахарного диабета.

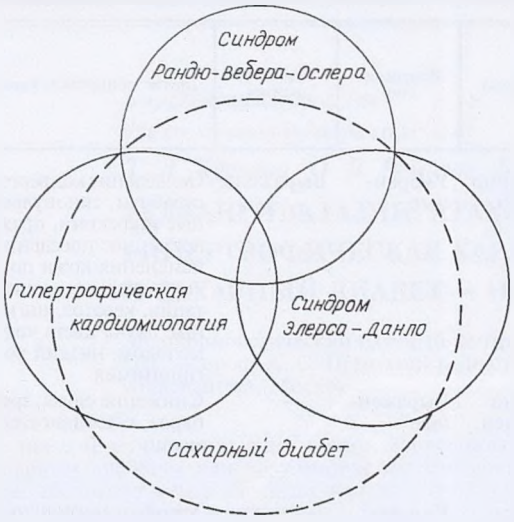
На фоне тщательной компенсации углеводного обмена и массивной терапии ангиопротективными препаратами отмечена значительная положительная динамика. Появилась возможность самостоятельного передвижения. В дальнейшем больная переносила более значительные физические нагрузки — длительную ходьбу, танцы. Это явилось косвенным подтверждением вторичности развития атаксии вследствие сосудистой аномалии развития, носящей генерализованный характер.

Телеангиэктазии представляют собой расширение сосудов, которые выстланы эндотелием и лежат на базальной мембране при практическом отсутствии эластической и мышечной ткани [7]. Телеангиэктазии могут служить одним из клинических проявлений заболевания либо отражают суть синдрома [5]. В отдельных случаях они способны протекать по геморрагическому, псевдотуморозному типу или еще реже — с неспецифической неврологической симптоматикой, обусловленной локализацией телеангиэктазий (церебральная форма болезни Рандю—Вебера—Ослера) [3]. В связи с высокой частотой сочетаний телеангиэктазий с венозными, кавернозными мальформациями [7] такая вероятность значительно возрастает. Телеангиэктазии также могут обусловить различные патологические состояния внутренних органов (висцеральная форма болезни Рандю—Вебера—Ослера) [6]. Последнее могло быть одной из причин приступов болей в животе у больной. По мнению А. П. Зинченко и соавт. [3], изменения в размерах телеангиэктазий зависят от целого ряда физиологических или патологических факторов, таких как гормональные изменения в переходном возрасте, заболевания печени, психические травмы и пр. Вероятно, что неизбежные при сахарном диабете гормонально-метаболические изменения и явились основным фактором, усугубившим проявления телеангиэктатической болезни. Это могло привести к возникновению периферической полинейропатии и развитию атаксии. Однако мы не исключаем, что развитие полинейропатии могло быть сопряжено и с синдромом Элерса—Данло. Описанное T. J Farag и R. N. Schimke [11] наблюдение этого синдрома у двух сибсов в сочетании с периферической полинейропатией, рассматриваемое авторами как следствие самостоятельного генетического дефекта, подтверждает такую возможность.

Нам представляется закономерным сочетание телеангиэктатической болезни с синдромом Элерса—Данло, хотя в литературе среди 11 выделенных типов этого синдрома телеангиэктазии отсутствуют [2]. Такая сочетанная патология соединительной ткани могла быть обусловлена нарушением генетического управления синтеза одного или нескольких типов коллагена.

Имеющиеся в литературе наблюдения сочетания гипермобильного синдрома с гипертрофической кардиомиопатией [8] позволяют связать идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз с остальными составляющими описываемого синдрома (см. рисунок).

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, некоторые типы синдрома Элерса—Данло и идиопатический субаортальный стеноз (по крайней мере в 50% случаев) — заболевания, наследуемые по аутосомно-доминантному типу [1, 2, 9]. Отсутствие этих недугов у родителей больной позволяет предположить мутацию de novo. Однако, учитывая привычную невынашиваемость в акушерском анамнезе матери, причиной которой могла быть непрочность плодных оболочек вследствие поражения соединительной ткани, нельзя исключить на-



Синдромальная тетрада больной А.

личие рецессивного наследования описанного синдрома. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее накопление наблюдений данного синдрома с привычной невынашиваемостью.

В отношении сочетания описанного симптомокомплекса с сахарным диабетом возможно случайное совпадение. Вопрос об ассоциации с сахарным диабетом может быть решен при наличии повторных наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анисимова Е. Л., Бабурова Е. М.* // Тер. арх. — 1987. — № 6. — С. 66—67.
2. *Вельтищев Ю. Е., Казанцева Л. З., Семячкина А. И.* // Наследственная патология человека / Под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. — М., 1992. — Т. 1. — С. 100—109.
3. *Зинченко А. П., Ливандовский Ю. А., Пишель Л. В.* и др. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1980. — № 7. — С. 1005—1011.
4. *Керими Н. Б.* Генетика сахарного диабета с учетом возраста начала заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — С. 34.
5. *Ливандовский Ю. А.* // Вестн. дерматол. — 1994. — № 5. — С. 21—22.
6. *Логинов А. С., Сахарова Т. Н., Ткачук В. Д.* и др. // Тер. арх. — 1985. — № 7. — С. 112—114.
7. *Мацко Д. Е.* Пороки развития сосудов головного и спинного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1993. — С. 57—71.
8. *Морова Н. А., Шуголь С. А., Стефаненко Г. Н.* и др. // Тер. арх. — 1991. — № 2. — С. 94—95.
9. *Унгер Д., Браунвальд Е.* // Внутренние болезни/ Под ред. Е. Браунвальда, К. Д. Иссельбахера и Р. Г. Петерсдорфа и др.: Пер. с англ. — М., 1995. — Кн. 5. — С. 332.
10. *Alkolado J. C., Rees J. A., Owens D. R.* // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, № 6. — P. 639—640.
11. *Farag T. I., Schimke R. N.* // Clin. Genet. — 1989. — Vol. 35. — P. 121—124.
12. *McKusick V. A.* Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-Linked Phenotypes. — 8-th Ed. — Baltimore, 1988.
13. *Rimoin D. L.* // The Genetics of Diabetes Mellitus / Eds W. Creuntzfeld, J. Koberling, J. V. Neel. — Berlin, 1976. — P. 43—64.
14. *Swift M.* // Ataxia — Teleangiectasia: Genetics, Neuropathology and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood / Eds R. A. Gatti, M. Swift. — New York, 1985. — P. 137—139.

Поступила 27.06.95

♦ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.69-085.357-036.8-092.9

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация, В. Ю. Бутнев, В. М. Горлушкин

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ЭФИРА ТЕСТОСТЕРОН-БУЦИКЛАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ И ЭНДОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ СТЕРОИДСЕКРЕТИРУЮЩИХ ЖЕЛЕЗ У САМЦОВ ПАВИАНОВ ГАМАДРИЛОВ[1]

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; Сухумский приматологический центр

В настоящее время препараты тестостерона широко используются для компенсации дефицита андрогенов у мужчин, а также в качестве одного из компонентов контрацептивных препаратов [3, 11].

Существующие эфиры тестостерона (энантат, ципионат, циклогексанкарболоксилат и др.) дают относительно кратковременный эффект и для поддержания физиологического уровня тестостерона требуется их введение с интервалом 1—3 нед. Кроме того, высвобождение тестостерона из депо носит неравномерный характер и сопровождается начальным импульсом с нефизиологическим повышением концентрации тестостерона в крови [4].

По инициативе специальной программы ВОЗ в начале 80-х годов была начата работа по синтезу производных стероидных гормонов, в том числе и эфиров тестостерона с улучшенными фармакодинамическими свойствами [7]. Предварительный скрининг выявил перспективность нового эфира — транс-4-н-бутилциклогексил-карбоксилат-тестостерона (тестостерон-буциклат—ТБ), однократное внутримышечное введение которого поддерживает физиологический уровень тестостерона на протяжении 18 нед с более плавной динамикой его выделения из депо в периферическую циркуляцию [5, 13, 16].

[1]Работа выполнена при поддержке Программы репродукции человека ВОЗ, консультант д-р Дж. Вейтс.