

УДК 616.631.11+616.379-008.64+616.833.115+616.28-008.14

М.И. Силкина², Н.А. Белякова¹, А.В. Ларева¹, О.В. Коновалова², Е.В. Руденко²

СИНДРОМ ВОЛЬФРАМА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹Кафедра эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России,
²Эндокринологическое отделение ГБУЗ «Областная клиническая больница», Тверь

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с редкой генетической патологией – полной формой синдрома Вольфрама.

Ключевые слова: синдром Вольфрама, сахарный диабет, несахарный диабет, атрофия зрительных нервов, тугоухость.

DIDMOAD-SYNDROME (CLINICAL OBSERVATION)

M.I. Silkina², N.A. Belyakova¹, A.V. Lareva¹, O.V. Konovalova², E.V. Rudenko²

¹Tver State Medical University
²Regional State Clinical Hospital

The article presents a clinical observation of patient with a rare genetic pathology – the full form of Wolfram syndrome.

Key words: DIDMOAD-syndrome, diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy, deafness.

Введение

DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама, акроним Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness) – тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогрессирующим течением, которое включает в себя 4 составляющих: сахарный диабет (СД), несахарный диабет (НД), атрофию зрительных нервов (АЗН) и сенсоневральную тугоухость (СНТ).

Заболевание впервые было описано в 1938 г. Д.Дж. Вольфрамом. Согласно данным литературы, распространенность DIDMOAD-синдрома в Великобритании и США составляет 1 на 770 000 и 1 на 100 000 населения соответственно, а в Европе – 1:500 000, при этом среди пациентов с диабетом – 1:730. В России частота этого заболевания неизвестна [1]. Ранее DIDMOAD-синдром относили к митохондриальным заболеваниям. В 1998 г. Т.М. Strom картировал ядерный ген *WFS1*, который расположен на хромосоме 4p.16.1 и состоит из 8 экзонов. К настоящему времени в нем обнаружено уже более 170 мутаций. Продуктом экспрессии гена *WFS1* является трансмембранный гидрофобный гликопротеин – вольфрамин. Он встроен в мембрану эндоплазматического ретикулума, представляет собой транспортный белок и играет роль в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена в клетках поджелудочной железы и нервной системы [2].

Клиническая картина данного патологического состояния может быть довольно вариабельна. В частности, выделена «неполная форма» DIDMOAD-синдрома, характеризующаяся только сочетанием сахарного диабета и атрофии зрительных нервов, а также «полная форма», включающая в себя все 4 составляющих синдрома [3]. Считается, что для постановки диагноза DIDMOAD-синдрома необходимым и достаточным клиническим критери-

ем является сочетание неаутоиммунного инсулин-зависимого сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившихся до достижения пациентом 16-летнего возраста. Часто встречаемый компонент синдрома – поражение (атония) мочевыделительной системы (МВС) – развивается, как правило, в более поздние сроки от начала заболевания (после 20–30 лет) и утяжеляет прогноз для жизни больного. Более редкими проявлениями синдрома выступают неврологические проявления (стволовая атаксия, миоклональные судороги, тяжелые эпизоды апноэ, слабости), психические расстройства, изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный из-за развития слепоты, тугоухости, поражения почек и неврологических нарушений. Средняя продолжительность жизни больных составляет 30–40 лет. Причинами смерти становятся дыхательная недостаточность в результате повреждения дыхательного центра, аспирационная пневмония, неврологические осложнения, инфекции, осложнения со стороны МВС, суицид как следствие тяжелых психических расстройств. Синдром Вольфрама внесен в этиологическую классификацию сахарного диабета в группу других генетических синдромов, сочетающихся иногда с СД [4].

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., 24 лет, сельская жительница, неработающая, поступила в эндокринологическое отделение ГБУЗ «Областная клиническая больница» (ОКБ) г. Твери 24 октября 2014 г. с жалобами на сухость во рту, жажду (выпивает до 10 л жидкости в сутки), учащенное мочеиспускание; боли, онемение и снижение чувствительности в пальцах конечностей; ухудшение зрения; снижение слуха на оба уха (пользуется слуховым аппаратом), постоянный шум в ушах; общую слабость. Показатели гликемии не-

устойчивые (3,0–20,0 мм/л), гипогликемии развиваются 1–2 раза в неделю.

Анамнез заболевания. Пациентка в течение 18 лет страдает СД 1-го типа, заболевание дебютировало с кетоацидотической комы при уровне глюкозы крови 25 ммоль/л. С начала заболевания на инсулинотерапии (ИТ). С 10-летнего возраста отмечает снижение зрения, с 12 лет – прогрессирующее ухудшение слуха на оба уха (СНТ IV стадии). Лечилась амбулаторно и стационарно у детского эндокринолога, проводилась коррекция ИТ.

В 2008 г. больная впервые госпитализирована в эндокринологическое отделение ОКБ, тогда же в анализах мочи отмечено снижение удельного веса (1,004–1,010 г/л) и микроальбуминурия (60 мг/сут), которые расценивались как диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии.

Повторная госпитализация в 2011 г. этот диагноз не подтвердила, а низкая плотность мочи осталась без внимания. Уже в 2008 г. была диагностирована диабетическая периферическая сенсорная полинейропатия, а в 2011 г. – кардиальная автономная нейропатия. Изменения на глазном дне офтальмологом расценивались как нейрооптикопатия. Настоящее ухудшение в течение 4–6 мес., когда narosла жажда, участилось мочеиспускание, ухудшился аппетит. Схема ИТ при госпитализации: аспарт – 32 ед/сут, гларгин – 13 ед/сут.

Анамнез жизни. Из перенесенных заболеваний отмечены ОРВИ. Акушерско-гинекологический анамнез: *tenses* с 16 лет, регулярные, беременностей не было. Наследственность: у отца СД 2-го типа. Со слов сестры, родители не состоят в близкородственных связях. Инвалид детства, а с 18 лет – установлена II группа инвалидности.

Объективный статус. Состояние удовлетворительное. ИМТ = 21,8 кг/м². Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски, суховаты. Щитовидная железа (ЩЖ) не увеличена. ЧДД 17 в 1 минуту. Легкие без патологии. Пульс 90/мин, ритмичный. АД 120/85 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Пульсация на артериях голени, стоп сохранена.

Заключение невролога: диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорная форма.

Заключение окулиста: субатрофия зрительных нервов обоих глаз.

В анализах крови: гиперхолестеринемия, HbA1c – 13,6%, колебания гликемии (8.00–12.00–16.00–20.00) при поступлении – 12,2–12,6–13,4–14,5 ммоль/л, при выписке на фоне ИТ– 3,6–6,8–6,3–6,1 ммоль/л. Анализ мочи по Зимницкому при поступлении: плотность 1,002–1,004 г/л с преобладани-

ем ночного диуреза над дневным. Осмолярность мочи – 166 мосмоль/л, осмолярность плазмы – 297 мосмоль/л. На фоне лечения десмопрессинном (0,2 мг/сут): плотность мочи увеличилась до 1,009–1,024 г/л, общий диурез уменьшился (с 3950 до 2500 мл), ночной диурез не превышал дневной. УЗИ ЩЖ, почек, мочевого пузыря, гениталий: без патологии. УЗИ брюшной полости: дискинезия желчного пузыря. Электронейромиография нижних конечностей: моторная аксонопатия правого малоберцового нерва. Тесты Ивинга (ЧСС-тест и проба с изометрической нагрузкой) положительные.

Заключение

В данном клиническом наблюдении развитие СД с детства без выраженных микроангиопатий и почти одновременное снижение зрения (субатрофия зрительных нервов обоих глаз), появление двусторонней нейросенсорной тугоухости с последующим присоединением несахарного диабета центрального генеза позволило установить наличие у пациентки DIDMOAD-синдрома, а именно, его полную форму – синдром Вольфрама.

Литература/ References

1. Табеева К.И., Белая Ж.Е., Арутюнян Д.Б. и др. DIDMOAD-синдром. Клиническое наблюдение // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 60–64.
2. Табеева К.И., Белая Ж.Е., Арутюнян Д.Б. и др. DIDMOAD-sindrom. Klinicheskoe nabljudenie // Saharnyj diabet. – 2004. – № 2. – С. 60–64.
3. Гришина Д.П. Клинические варианты и молекулярная основа DIDMOAD-синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Гришина Дарья Павловна; ФГУ Эндокринологический научный центр. – Москва. – 2013. – 28 с.
4. Гришина Д.П. Клинические варианты и молекулярная основа DIDMOAD-синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Grishina Dar'ya Pavlovna; FGU Jendokriologicheskij nauchnyj centr. – Moskva. – 2013. – 28 s.
5. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. Случай нетипичного течения DIDMOAD-синдрома // Сахарный диабет. – 2000. – № 1. – С. 43–45.
6. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. Sluchaj netipichnogo techenija DIDMOAD-sindroma // Saharnyj diabet. – 2000. – № 1. – С. 43–45.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» // Методические рекомендации. – М. – 2002. – 84 с.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Federal'naja celevaja programma «Saharnyj diabet» // Metodicheskie rekomendacii. – М. – 2002. – 84 s.

Ларева Алена Викторовна (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170036, Тверь, Петербургское шоссе, д.10. Тел. (4822) 77-54-05; e-mail: lareva_aliona@mail.ru.