

# Атаксия Фридрейха у больного сахарным диабетом

Клефтортова И.И., Корниенко В.А., Шестакова М.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Ключевые слова:** атаксия Фридрейха, сахарный диабет, фратаксин

## Friedreich's ataxia in a diabetic patient

Klefortova I.I., Kornienko V.A., Shestakova M.V.  
Endocrinological Research Centre, Moscow

**Key words:** diabetes mellitus, Friedreich's ataxia, frataxin

**А**таксия или болезнь Фридрейха — это наследственное заболевание, связанное с преимущественной дегенерацией проводящих систем спинного мозга и периферических нервных волокон.

Атаксия Фридрейха (АФ) — первая нозологически самостоятельная форма наследственных атаксий, выделенная более 100 лет назад из общей группы локомоторной атаксии Н. Фридрейхом в серии своих классических работ 1863 — 1877 гг. Болезнь Фридрейха — самая частая форма наследственных атаксий. В среднем в мире распространенность составляет 2 — 7 случаев заболевания на 100 000 человек, а носителем патологического гена является 1 человек из 120 [1, 2, 3, 4, 9]. Возможно, что частота этого заболевания в популяции выше, — при использовании современных генетических методов диагностики получены несколько иные цифры: заболеваемость — один случай на 29 000 населения, гетерозиготное носительство — один случай на 60 — 90 человек [5].

АФ — это аутосомно-рецессивное заболевание, т.е. больные дети рождаются у пары родителей, оба из которых клинически здоровы, но являются носителями патологического гена. Ген болезни Фридрейха был картирован в центромерной области 9-й хромосомы в локусе *9q13 — q21* (рис. 1) [1, 2, 3, 5, 7, 11, 14].

Ген кодирует белок фратаксин, который участвует в энергетическом метаболизме клетки. Мутация при АФ заключается в патологическом увеличении числа копий внутригенных тандемных тринуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин. У 98% больных экспансия этих повторов определяется на обеих хромосомах, в единичных случаях имеют место нуклеотидные замены в кодирующей части гена [1, 3, 6, 9]. Развитие заболевания связано с недостаточностью или искаженной структурой белка фратаксина, который синтезируется внутри клетки в цитоплазме, его функция — транспорт железа из митохондрий. Митохондрии — это «энергетические станции клетки», накопление в них железа (окисление железа — это универсальный механизм транспорта кислорода в организме) связано с высокой активностью окислительных процессов внутри них. С повышением содержания железа в митохондриях более чем в 10 раз

общее клеточное железо остается в пределах нормальных значений, а содержание цитозольного железа снижается. Это приводит к активации генов, кодирующих транспортирующее железо — ферменты — ферроксидазу и пермиазу. Таким образом, еще больше усугубляется дисбаланс внутриклеточного железа. Высокая концентрация железа в митохондриях приводит к увеличению количества свободных радикалов, которые обладают повреждающим действием на клетку. Итак, в основе патогенеза АФ лежит нарушение содержания фратаксина, приводящее к митохондриальной дисфункции и обусловленному этим оксидантному стрессу [1, 3, 5, 6, 7, 9, 13, 14]. В настоящее время митохондриальный дефект, характерный для этого заболевания, подтвержден не только экспериментальными данными, но и результатами прижизненного исследования у больных скелетных мышц и миокарда при помощи МР-спектроскопии.

Типичным для АФ является начало заболевания на 1-2-м десятилетиях жизни, отмечаются 2 пика возраста манифестации: в 6-9 лет и 12-15 лет [10]. Симптомы заболевания характеризуются сочетанием типичных неврологических и экстракраниальных проявлений. Заболевание манифестирует обычно появлением неловкости, неуверенности при ходьбе, особенно в темноте, больные начинают пошатываться, часто спотыкаются. Вскоре к атаксии при ходьбе присоединяются дискоординация в руках, изменение почерка, слабость в ногах. Уже в самом начале заболевания может отмечаться дизартрия. Ранним и важным дифференциально-диагностическим признаком болезни Фридрейха является исчезновение сухожильных и надкостничных рефлексов. Угнетение рефлексов (в первую очередь ахилловых и коленных) может на несколько лет опережать манифестацию других симптомов болезни и быть самым ранним проявлением неврологической дисфункции. В развернутой стадии заболевания у больных обычно наблюдается тотальная арефлексия. Типичным неврологическим проявлением болезни Фридрейха является нарушение глубокой (суставно-мышечной и вибрационной) чувствительности. Довольно рано у больных при неврологическом осмотре может быть обнаружен симптом Бабинского, мышечная гипотония. По мере прогрессирования заболевания постепенно нарастают мозжечковая и сенситивная атаксия, слабость и атрофия мышц ног. В поздней стадии болезни часты амиотрофии и расстройства глубокой чувствительности, которые распространяются на руки. Больные перестают самостоятельно ходить и обслуживать себя из-за глубокого распада моторных функций. В ряде случаев наблюдается нистагм, снижение слуха, атрофия зрительных нервов; при длительном течении болезни отмечается нарушение функции тазовых органов, деменция. Среди экстракраниальных проявлений АФ необходимо выделить развитие прогрессирующей кардиомиопатии, которая преимущественно носит характер гипертробо-

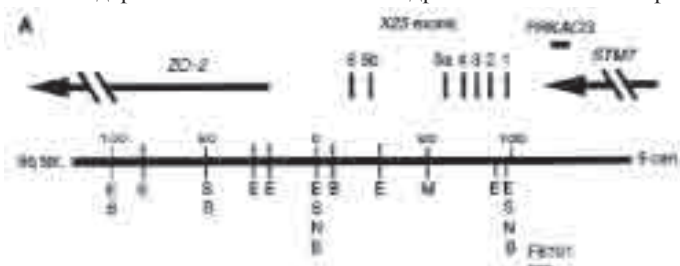


Рис. 1. Ген фратаксина X25

Таблица 1

Наследственные нейромышечные заболевания с непереносимостью глюкозы	
Синдромы	Дополнительные клинические данные
Синдром аноσμии гипогонадизма	Аносмия, гипогонадизм. Снижение слуха, незаращение губы и неба
Мышечные дистрофии	Мышечные дистрофии
Проксимальная миопатия позднего проявления	Миопатия, катаракта
Болезнь Гентингтона	Хорея, деменция
Болезнь Мачадо	Атаксия
Германа синдром	Фотомиоклонус, глухота, нефропатия, деменция
Синдром сахарного и несахарного диабета, оптической дистрофии и тугоухости (Вольфрама-Дидмода синдром)	Оптическая атрофия, несахарный диабет, глухота, неврологическая симптоматика
Псевдо-Рефсума синдром	Мышечная атрофия, атаксия, пигментный ретинит
Атаксия Фридрейха	Спиноцереbellарная дегенерация
Синдром ригидного человека	Флюктуирующая мышечная ригидность с болезненными спазмами, характерная ЭМГ, аутоиммунная патология нервной системы и эндокринных желез
Русси-Леви синдром	Атаксия, арефлексия, амиотрофия

фической, но в отдельных случаях возможно развитие дилатационной кардиомиопатии. Генез кардиомиопатии при АФ связывают с механизмом оксидативного стресса [3, 12, 14]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боли в области сердца, учащенное сердцебиение, одышку [1]. Кроме того, нередко возникают аритмии, в том числе фибрилляция предсердий. На ЭКГ изменения – в основном в виде нарушений реполяризации – выявляются у 80% больных, а у 40% при ЭхоКГ определяются признаки гипертрофии миокарда [8]. Кардиальные нарушения являются основной причиной смерти, причем наличие у больных гипертрофической кардиомиопатии вдвое увеличивает риск летального исхода.

К экстраневральным проявлениям болезни Фридрейха относятся эндокринные расстройства (сахарный диабет (СД), гипогонадизм, гипотиреоз, половой инфантилизм). СД обычно манифестирует уже при длительно текущей АФ (10 лет и более) на фоне инсулинорезистентности, которая в свою очередь связана с наличием мембранных аномалий, приводящих к рецепторным дефектам [15]. Однако в литературе описаны случаи инсулинозависимого СД при АФ, обусловленного потерей островковых клеток, но без HLA-ассоциации и аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток. Связь между геном атаксии Фридрейха и геном, определяющим предрасположенность к СД, не выявлена [16].

Другим характерным экстраневральным проявлением болезни Фридрейха являются скелетные деформации: сколиоз, «стопа Фридрейха» (высокий вогнутый свод стопы с переразгибанием пальцев в основных фалангах и сгибанием в дистальных), деформация пальцев рук и др. Деформации скелета (полая стопа, сколиоз) отмечаются в 90% случаев [9]. Эти нарушения также могут появляться задолго до развития первых неврологических симптомов. Также среди проявлений АФ выделяют атрофию зрительных нервов и катаракту.

Для подтверждения диагноза используются методы ДНК- и МРТ-диагностики. Нейроморфологические изменения при АФ в большей мере затрагивают спинной мозг, а не ствол головного мозга или мозжечок [9]. Они заключаются в дегенерации задних столбов спинного мозга и спинно-мозжечковых путей, кортико-спинальных путей, ядер ствола мозга и мозжечка, ножек мозжечка, гибели крупных чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев и поражении периферических нервов.

АФ следует дифференцировать с другими наследственными нейромышечными заболеваниями, сочетающимися с СД (табл. 1), а также – от клинически весьма сходной формы наследственной атаксии, вызываемой дефицитом витамина E, и близкого к ней синдрома Бассена-Корнцвейга. Для диффе-

ренциальной диагностики необходимо определять содержание в крови витамина E, исследовать липидный профиль крови, мазок крови на наличие акантоцитоза. Следует также исключить обменные заболевания, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу и характеризующиеся нередко развитием спиноцереbellарной атаксии – Gm<sub>1</sub> и Gm<sub>2</sub> – ганглиозидоз и галактосиалидоз (исследование активности  $\beta$ -галактозидазы и гексозаминидазы A), болезнь Краббе (исследование фермента галактозилцерамидазы), поздний вариант болезни Ниманна-Пика (определение содержания сфингомиелинов цереброспинальной жидкости, исследование стернального пункта на наличие «пенистых» клеток). Дифференциальный диагноз болезни Фридрейха и рассеянного склероза обычно не вызывает затруднений, поскольку для последнего нехарактерны такие симптомы, как сухожильная арефлексия, мышечная гипотония, амиотрофии, экстраневральные проявления, а также в связи с отсутствием при болезни Фридрейха ремиссий и очаговых изменений плотности вещества мозга при КТ и МР-томографии.

Представляем клинический случай пациентки с атаксией Фридрейха.

Больная Н., 25 лет, находилась в отделении диабетической нефропатии с группой гемодиализа ФГУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) с 26.05.09 по 10.06.09 г. с диагнозом «атаксия Фридрейха: парапарез нижних конечностей; сахарный диабет тяжелого течения, декомпенсация; диабетическая кардиопатия; артериальная гипертензия; осложненная катаракта; стопа Фридрейха; сколиоз грудного отдела позвоночника; остеопороз; бревиспондиллия Th IV,VIII».

Пациентка родилась от второй нормально протекающей беременности, роды – в срок, при рождении масса тела – 3650 г, длина – 52 см. До 7 лет росла и развивалась соответственно возрасту, от сверстников не отставала. Перенесенные заболевания: краснуха в возрасте 5 лет. Старший брат (сводный, разные отцы) здоров (36 лет), имеет двоих здоровых детей (12 лет и 1 год 3 месяца). Наследственность по СД неотягощена, по АГ у бабушки по материнской линии.

При поступлении предъявляла жалобы на колебания уровня глюкозы крови от 3,0 до 20,0 ммоль/л, гипогликемии в вечерние часы 1-2 раза в неделю, повышение АД – до 140/90 мм рт.ст.

Из анамнеза известно, что СД впервые выявлен в 1990 г. в возрасте 7 лет на фоне выраженного снижения веса. Дебют заболевания – с кетоацидоза. Сразу назначена инсулинотерапия в фиксированных дозах, уровень гликемии при редких измерениях (приблизительно 1-2 раза в год) – в пределах 11,0-13,0 ммоль/л в течение последующих 4-х лет. Через 2 года от начала заболевания (в 9 лет) резко снизилась острота зрения.

При обследовании выявлена формирующаяся катаракта. В качестве терапии назначен катахром. В 1994 г. проводилось обследование в МНИИ глазных болезней имени Гельмгольца, выявлена созревающая катаракта. Предложено оперативное лечение, проведение которого было отложено, со слов пациентки, из-за выраженной тахикардии. В январе 1994 г. пациентка находилась на стационарном лечении в детском отделении ФГУ ЭНЦ. При осмотре обращала на себя внимание следующая неврологическая симптоматика: нарушение походки, тремор туловища и головы в покое, скандированная речь, снижение сухожильных рефлексов, изменение поверхностной чувствительности. Пациентка консультирована неврологом, поставлен диагноз: «диссеминированный энцефаломиелит». Состояние ухудшилось в июне 2006 г., когда на фоне депрессии больная совершила попытку суицида (была выпита уксусная эссенция), после чего полностью перестала ходить и в дальнейшем передвигалась при помощи кресла-каталки. С этого же момента стал формироваться сколиоз позвоночника. Видимая деформация стопы, со слов родственников, стала формироваться с 15 лет (с 1998 г.). Повышение АД — до 150/90 мм рт.ст. отмечается с 2006 г. Терапия при поступлении: Лантус в дозе 16 Ед в 21.00, Хумалог по 8 Ед перед основными приемами пищи.

Данные лабораторного исследования: в общем анализе крови и мочи — без особенностей. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание уровень креатинина 84 мкмоль/л, уровень мочевины — в пределах референсных значений, СКФ (MDRD) — 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В анализе утренней мочи на микроальбуминурию уровень альбумина — 1,0 мг/л (норма 0 — 20,0). HbA<sub>1c</sub> — 7,8%; С-пептид 0 и 120 минута — <0,001 нг/мл.

При осмотре: рост 154 см, вес 50 — 60 кг (учитывая парализованные нижние конечности, измерить вес не представляется возможным). Состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности, чистые. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненная, подвижная при глотании, симптомов нарушения функции нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД — 100/60 мм рт.ст. ЧСС — 102 удара в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, не вздут. Стул: склонность к запорам. Симптом «поколачивания» — отрицательный с обеих сторон. Мочепускание свободное, безболезненное.

Отмечается выраженная неврологическая симптоматика: парализованные нижние конечности; атрофия мышц голени; дис-



Рис. 2. Пациентка Н., 25 лет, стопа Фридрейха

координация в руках и ногах; дизартрия. При обследовании отмечено: отсутствие сухожильных рефлексов конечностей; отсутствие вибрационной чувствительности при сохраненной температурной и тактильной чувствительности; положительный симптом Бабинского.

Также имеется снижение слуха, отсутствие зрения. Из экстракраневральных проявлений АФ у пациентки имеются характерные скелетные деформации: деформация стоп (высокий вогнутый свод стопы — эквиноповоларусная деформация) — так называемая стопа Фридрейха (рис. 2); сколиоз грудного отдела позвоночника, бревиспондилыа ThIV,VIII (рыбы позвонки), деформирующий спондилез шейного отдела.

## Результаты инструментального исследования

По результатам МРТ головного и спинного мозга имеется: субатрофия мозжечка, умеренное расширение конвекситальных субарахноидальных пространств, гипотрофия тяжа спинного мозга.

На ЭКГ определяется тахикардия (ЧСС — 127 ударов в мин.); изменения миокарда в передней, боковой и нижней стенке левого желудочка. Особенности внутрижелудочковой проводимости. На ЭхоКГ выявлено: гипертрофия миокарда левого желудочка, преимущественно межжелудочковой перегородки (до 12,2 мм); нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по 1 типу; уплотнение листков перикарда; следы выпота; фракция выброса — 65%.

Осмотрена кардиологом, поставлен диагноз: «диабетическая кардиопатия, синусовая тахикардия неясного генеза, артериальная гипертония». Рекомендован прием Конкор 2,5 мг 2 раза в день; Кораксан 5 мг утром.



Рис. 3А. Биомикроскопия без мидриаза у пациентки Н., 25 лет



Рис. 3Б. Биомикроскопия с мидриазом у пациентки Н., 25 лет



Рис. 4А. УЗИ орбит (OD) у пациентки Н., 25 лет

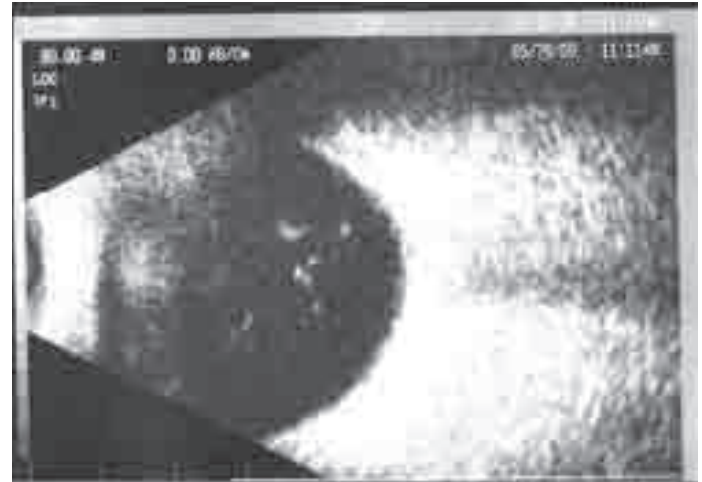


Рис. 4Б. УЗИ орбит (OS) у пациентки Н., 25 лет

При осмотре окулистом: острота зрения – без мидариазом: VisOD – движение руки у лица (тень); VisOS – движение руки у лица (тень); острота зрения с мидариаза: VisOD – счет пальцев у лица, VisOS – счет пальцев у лица.

OU – правильная светопроекция. Диффузные помутнения хрусталика во всех слоях (рис. 3А). Интенсивные помутнения хрусталика в центральных передних кортикальных слоях (рис. 3Б). OU – частичный птоз; плавающие движения глазных яблок. Слизистые чистые. Роговица прозрачная. Глазное дно не офтальмоскопируется. По данным УЗИ: OS – единичные плавающие помутнения. Оболочки прилежат, гемофтальма нет, данных за «+» ткань и отслойку сетчатки не выявлено (рис. 4А, 4Б). Учитывая развитие у пациентов с АФ атрофии зрительного нерва, пациентке рекомендована электроретинография (ЭРГ), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) с последующей консультацией офтальмохирурга в плане возможности экстракции катаракты на OU.

Функция щитовидной железы не нарушена. Половой статус: менструальный цикл нарушен по типу опсоменореи, что связано с декомпенсацией углеводного обмена.

#### ДНК-диагностика

В результате анализа ДНК не обнаружен аллель гена фратаксина, соответствующий нормальному числу копий GAA-повтора. Таким образом, молекулярно-генетическими методами подтвержден диагноз «атаксия Фридрейха» (Центр молекулярной генетики, г. Москва).

Больной проводилось лечение: стол № 9, с ограничением легкоусваиваемых углеводов; инсулинотерапия: Лантус 18 Ед в 22.00, Хумалог 12-10-10 Ед перед основными приемами пищи; Конкор 2,5 мг 2 раза в день; Кораксан 5 мг утром; Элькар 20% 1 ч.л. 3 раза в день, курсами по 2 месяца 3 раза в год; Коэнзим Q10 (60 мг) по 1 капсуле 3 раза в день, курсами по 2 месяца 3 раза в год; Трентал (100 мг) по 1 таб. 3 раза в день

после еды 2 месяца; Церебролизин 5,0 мл в/в струйно или в/м через день, № 10-15; Дюфастон 10 мг по 1 таб. 2 раза в день с 15 по 26 д.м.ц.

Рекомендации: консультация в Институте неврологии для решения вопроса о госпитализации; экстракция катаракты; изготовление сложной ортопедической обуви по ИПР.

Терапии, приводящей к полному выздоровлению, при данном заболевании нет. Используются препараты так называемого митохондриального ряда, антиоксиданты и соединения, способствующие уменьшению аккумуляции железа в митохондриях. Среди антиоксидантов широко используются витамины А и Е, а также препараты синтетического аналога Коэнзима Q10 – Убихинон и Идебенон [3]. Препараты обладают мощным антиоксидантным и цитопротективным действием, что помогает «затормозить» нейродегенеративный процесс. Кроме того, органом-мишенью этих препаратов является миокард, таким образом, они замедляют развитие гипертрофической кардиомиопатии. Необходимо наблюдение эндокринолога с целью коррекции углеводного обмена; ортопедическая коррекция стоп (стопа Фридрейха). Большое значение имеет также лечебная физкультура и физиотерапия.

Прогноз благоприятнее у женщин: более 20 лет с начала заболевания живут 100% женщин и только 63% мужчин; 50% больных не доживает до 35 лет. 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 появляется у больных с длительно текущим заболеванием. Интеллект у пациентов с данным заболеванием в большинстве случаев не страдает. Причиной смерти зачастую является прогрессирующая кардиомиопатия.

## Литература

1. Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка / Под ред. Н.Н. Яхно. // В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 2005. – С. 173–191.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 591 с.
3. Chakravarty A. Friedreich's ataxia – yesterday, today and tomorrow // Neurol. India. – 2003. – 51. – P. 176–182.
4. Civenni G., Bezzi P., Trotti D. et al. Inhibitory effect of the neuroprotective agent idebenone on arachidonic acid metabolism in astrocytes // Eur. J. Pharmacol. – 1999. – 370. – P. 161–167.
5. Delatycki M.B., Williamson R., Forrest S.M. Friedreich ataxia: an overview // J. Med. Genet. – 2000. – 37. – P. 1–8.
6. De Michele G., Coppola G., Coccozza S., Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: Is the time ripe? // J. Neurol. – 2004. – 251. – P. 913–922.
7. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases // New Engl. J. Med. – 2003. – 348. – P. 2656–2668.
8. Emond M., Lepage G., Vanasse M., Pandolfo M. Increased levels of plasma malondialdehyde in Friedreich ataxia // Neurology. – 2000. – 55. – P. 1752–1753.
9. Filla A., Coccozza S., De Michele G. Friedreich's ataxia: from the patient to the gene // Neurol. Sci. – 2001. – 22. – P. S21–S25.
10. Filla A., Michele G., Caruso G. et al. // Amer. J. Hum. Genet. – 1996, V. 59. – P. 554–560.

11. Filla A., Moss A.J. Idebenone for treatment of Friedreich's ataxia? // *Neurology*. – 2003. – 60. – P. 1569–1570.
12. Lang D. Cardiac hypertrophy and oxidative stress: a leap of faith or stark reality? // *Heart*. – 2002. – 87. – P. 316–318.
13. Schon E.A., Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction // *J. Clin. Invest.* – 2003. – 111. – P. 303–312.
14. Sherer T., Greenamyre J.T. A therapeutic target and biomarker in Friedreich's ataxia // *Neurology*. – 2000. – 55. – P. 1600–1601.
15. Fantus I.G., Senni M.N., Andermann E.J. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Jan., 76(1). – P. 60–63.
16. Schoenle E.J., Boltshauser B.J., Balkeskov S. et al. // *Diabetologia*. – 1989. – Jan.; 32(6). – P. 378–381.

**Клефторова Инна Игоревна**

к.м.н., старший научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: [iklefort@mail.ru](mailto:iklefort@mail.ru)**

Корниенко Валерия Александровна

клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва