СИНДРОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А У ПАЦИЕНТКИ 15 ЛЕТ

Н.В. Болотова, Н.Ю. Райгородская, О.А. Великоцкая, В.К. Поляков

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Синдром резистентности к инсулину типа А — моногенное заболевание, обусловленное гетерозиготными мутациями в гене *INSR*. Пациенты не имеют ожирения, как правило, ассоциированного с инсулинорезистентностью, что объясняет ошибки в постановке диагноза и отсутствие таргетной терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 15 лет поступила в клинику детской эндокринологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского с жалобами на наличие угревой сыпи, избыточный рост волос на теле, отсутствие менструаций.

Из беседы с мамой стало известно, что в возрасте 6–7 лет было замечено отставание в росте, девочка наблюдалась по месту жительства, в Чеченской республике. Первичное эндокринологическое обследование по поводу задержки роста проведено в возрасте 12 лет, при котором рост составил 125 см, SDS роста –3, девочка имела массу 22 кг, ИМТ 16 кг/м² и SDS ИМТ –0,78. Выявлено отставание костного возраста на 2,5 года. В плане дифференциальной диагностики низкорослости была проведена стимуляционная проба с клофелином, максимальный выброс СТГ составил 8,6 нг/мл, установлен парциальный дефицит гормона роста (ГР) и назначена терапия ГР. Девочка получала rГР в течение 1,5 года, отмечалось увеличение скорости роста до 7,5 см/год, увеличение показателей инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1 до 350–380 нг/мл

В возрасте 13 лет мама заметила появление волос на лобке и в области гирсутичных зон, через 3–4 мес после пубархе — начало роста молочных желез. При контрольном обследовании в возрасте 13,5 года наблюдались прогрессирование гирсутизма, угревая сыпь. Клинические проявления гиперандрогении сопровождалась повышением уровня тестостерона до 8 нмоль/л; увеличением объема и поликистозными изменениями яичников. Впервые обнаружена гипергликемия 9,7 ммоль/л натощак и 9,2 ммоль/л — при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Гормон роста был отменен. Через 6 мес после отмены ГР проведено контрольное обследование. Показатели глюкозы крови натощак соответствовали нормогликемии, при проведении ОГТТ — 11,4 ммоль/л. Выставлен диагноз: сахарный диабет 2 типа, назначен метформин в дозе 1000 мг в сутки.

При обследовании в возрасте 15 лет девочка имела рост 147 см, SDS=–2,4, массу 34 кг, ИМТ=16,6 кг/м², SDS ИМТ=–1,6.

Девочка имела низкий рост (менее 2 SD от среднего), костный возраст соответствовал 13 годам, отставал от паспортного на 2 года. При этом уровень ИФР-1 составил 467 нг/мл, соответствовал 90-му центиллю для хронологического возраста и значительно превышал показатели, соответствующие физическому развитию.

При осмотре обращали на себя внимание рост волос на лице в зоне бакенбард, над верхней губой, по средней линии живота, гипертрихоз по всем кожным покровам. Выраженный черный акантоз в области подмышечных впадин, локтевых суставов. Единичные аксиллярные папилломы. Половое развитие соответствовало МазР4 по классификации Таннера, имела место первичная аменорея.

На фоне лечения метформином достигнута нормогликемия натощак, сохранялась гипергликемия при употреблении продуктов с высоким гликемическим индексом. Уровень гликированного гемоглобина составил 5,7%. Результаты лабораторного обследования свидетельствовали о наличии выраженного гиперинсулинизма: уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак — 264 мМЕ/мл, С-пептида — 6,9 нг/мл; через 2 ч после стимуляции глюкозой (на фоне ОГТТ) уровень ИРИ — 300 мМЕ/мл, С-пептида — 20 нг/мл

Первичная аменорея в возрасте 15 лет, клинические проявления гиперандрогении послужили основанием для проведения УЗИ органов малого таза и гормонального обследования. Размеры матки были значительно ниже возрастной нормы, объем матки $16,5 \text{ см}^3$ соответствовал 3 перцентили [T. Kelsey, E. Ginbey, 2016], эндометрий — 5,8 мм. Правый и левый яичники имели объем $15,7 \text{ см}^3$ и $17,4 \text{ см}^3$ соответственно, избыточное развитие фолликулярного аппарата с максимальным размером фолликулов до 4 мм.

Результаты гормонального обследования на фоне аменореи: лютеинизирующий гормон — $18,4 \text{ мЕд/л}$, фолликулостимулирующий гормон — $5,4 \text{ мЕд/л}$, тестостерон — $10,3 \text{ нмоль/л}$, эстрадиол — 22 пг/мл подтверждали клинические проявления гиперандрогении и в совокупности с результатами ультразвукового исследования соответствовали синдрому поликистозных яичников.

На основании проведенного обследования в клинической картине заболевания были выделены:

1. синдром инсулинорезистентности: черный акантоз, сахарный диабет на фоне гиперинсулинемии при отсутствии ожирения;
2. синдром гиперандрогении: гирсутизм, повышение уровня тестостерона, первичная аменорея, увеличение объема и поликистозные изменения яичников;
3. низкий рост и высокий уровень ИФР-1 — 467 нг/мл .

С целью верификации диагноза, выявления генетических причин инсулинорезистентности, на базе лаборатории НМИЦ эндокринологии (зав. лабораторией проф. А.Н. Тюльпаков) в рамках программы «Альфа-Эндо» было проведено молекулярно-генетическое обследование. В гене *INSR* выявлен гетерозиготный вариант: $c.3472C>T:p.R1158W$, описанный как патогенный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

1. На основании совокупности клинических данных — синдрома инсулинорезистентности при отсутствии ожирения и синдрома гиперандрогении — у девочки установлена наследственная инсулинорезистентность типа А, подтвержденная результатами молекулярно-генетического обследования и обусловленная гетерозиготной мутацией в гене *INSR*.
2. Задержка роста при высоком уровне ИФР-1, вероятнее всего, обусловлена перекрестной не-
Проведение молекулярно-генетического обследования позволило установить диагноз и назначить специфическую терапию.