



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135109-119>

Научная статья

НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПОЛИКИСТОЗ ЯИЧНИКОВ У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *INSR*. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Д.О. Иванов, А.Н. Тайц, Л.В. Дитковская, Н.Н. Матвеева, О.Л. Красногорская, А.В. Поздняков, И.В. Мызникова, А.А. Малышева, С.В. Кузьминых, А.Д. Орлова, А.А. Веретенникова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванов Д.О., Тайц А.Н., Дитковская Л.В., Матвеева Н.Н., Красногорская О.Л., Поздняков А.В., Мызникова И.В., Малышева А.А., Кузьминых С.В., Орлова А.Д., Веретенникова А.А. Неонатальный сахарный диабет и поликистоз яичников у ребенка с тяжелой инсулинорезистентностью, обусловленной вариантом в гене *INSR*. Описание клинического случая // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 109–119. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135109-119>

В основе редких тяжелых синдромов резистентности к инсулину, таких как синдромы Донахью, Рабсона – Менденхолла и инсулинорезистентность типа А, лежат мутации в гене рецептора инсулина (*INSR*). Синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла обусловлены биаллельными мутациями в α - и/или β -субъединицах *INSR*, характеризуются тяжелым течением с выраженной клинической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом. Для всех синдромов резистентности к инсулину свойственно значительное повышение уровня инсулина в плазме крови при отсутствии ожирения, прогрессирующего сахарного диабета и избытка андрогенов. Синдром поликистозных яичников и/или стромальный гипертекоз развивается у взрослых пациенток с синдромальными формами инсулинорезистентности. Трудность наблюдения и лечения таких пациентов связана с низкой частотой встречаемости, а потому и с отсутствием практики консервативной терапии и с малым опытом оперативных вмешательств.

Мы представляем редкий клинический случай осложненного течения синдрома Донахью, диагностированный у 2-месячной пациентки. Особенностью данного клинического случая были гигантские растущие мультифолликулярные яичники, ставшие абсолютным показанием для удаления пораженного органа.

Опыт лечения и наблюдения данной пациентки отражает важность ранней верификации диагноза, своевременного назначения адекватной терапии, позволяет объективно оценить эффективность проводимого лечения, помогает в выборе врачебной тактики и прогнозировании течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; синдром Донахью; синдром Рабсона – Менденхолла; инсулинорезистентность типа А; мутации в гене *INSR*; гипертекоз яичников; мультифолликулярные яичники гипергликемия; неонатальный сахарный диабет.

Поступила: 11.08.2022

Одобрена: 14.09.2022

Принята к печати: 28.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135109-119>

Research Article

NEONATAL DIABETES MELLITUS AND POLYCYSTIC OVARIES IN A CHILD WITH SEVERE INSULIN RESISTANCE CAUSED BY A VARIANT IN THE *INSR* GENE. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

© Dmitry O. Ivanov, Anna N. Taitis, Liliya V. Ditkovskaya, Nadezhda N. Matveeva, Olga L. Krasnogorskaya, Alexander V. Pozdnyakov, Irina V. Myznikova, Anna A. Malysheva, Svetlana V. Kuzminykh, Anastasia D. Orlova, Anna A. Veretennikova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Ivanov DO, Taitis AN, Ditkovskaya LV, Matveeva NN, Krasnogorskaya OL, Pozdnyakov AV, Myznikova IV, Malysheva AA, Kuzminykh SV, Orlova AD, Veretennikova AA. Neonatal diabetes mellitus and polycystic ovaries in a child with severe insulin resistance caused by a variant in the *INSR* gene. Description of the clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):109-119. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135109-119>

Rare severe insulin resistance syndromes such as Donohue syndrome, Rabson–Mendenhall syndrome, and type A insulin resistance are caused by mutations in the insulin receptor (*INSR*) gene. Donohue and Rabson–Mendenhall syndromes are caused by biallelic mutations in the α - and / or β -subunits of *INSR*, are characterized by a severe course with severe clinical symptoms and an unfavorable prognosis. The difficulty of managing and treating these patients is associated with a low incidence, lack of practice in managing such patients, as well as a lack of experience in surgical interventions in these patients.

All insulin resistance syndromes are characterized by a significant increase in the level of insulin in the blood plasma in the absence of obesity, progressive diabetes mellitus and an excess of androgens. Polycystic ovary syndrome or stromal hyperthecosis develops in adult patients with syndromic forms of insulin resistance.

We present a rare clinical case of a complicated course of Donohue syndrome, diagnosed in a 2-month-old patient. A feature of this clinical case was the giant growing multifollicular ovaries, which became an absolute indication for organ resection surgery.

The experience of treatment and observation of this patient reflects the importance of early verification of the diagnosis, timely appointment of adequate therapy, allows you to objectively assess the effectiveness of the treatment, helps in choosing medical tactics and predicting the course and outcome of the disease.

Keywords: insulin resistance; Donohue syndrome; Rabson–Mendenhall syndrome; insulin resistance type A; *INSR* gene mutation; ovarian hyperthecosis; multifollicular ovaries; hyperglycemia; neonatal diabetes mellitus.

Received: 11.08.2022

Revised: 14.09.2022

Accepted: 28.10.2022

В основе редких тяжелых синдромов резистентности к инсулину, таких как синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла и инсулинорезистентность типа А, лежат мутации в гене рецептора инсулина (*INSR*). Синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла обусловлены биаллельными мутациями в α - и/или β -субъединицах *INSR*, характеризуются тяжелым течением с выраженной клинической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом [1, 2, 4, 6, 15]. Большинство пациентов погибает в течение первых лет жизни от рецидивирующих инфекций на фоне тяжелой прогрессирующей гипотрофии или гипертрофической кардиомиопатии [6, 7, 13]. Инсулинорезистентность типа А — наиболее мягкая форма заболевания с дебютом в подростковом возрасте и благоприятным для жизни прогнозом, как правило связана с гетерозиготными мутациями в β -субъединице инсулинового рецептора [1, 4, 15].

Основными клинико-лабораторными признаками всех синдромов резистентности к инсулину являются: *acanthosis nigricans*, значительное повышение уровня инсулина в плазме крови при отсутствии ожирения, прогрессирующий сахарный диабет, избыток андрогенов. Вероятность развития диабета и его тяжесть напрямую зависят от степени резистентности к инсулину [3, 5, 6, 13]. Так, в случае синдрома Донахью, как правило, развивается неонатальный сахарный диабет, в то время как у пациентов с инсулинорезистентностью типа А диабет или нарушенная толерантность к глюкозе считаются одним из наиболее поздних проявлений синдрома и могут быть хорошо компенсированы с помощью бигуанидов (метформина) [10]. Синдром поликистозных яичников и/или стромальный гипертекоз у пациенток с синдромальными формами инсулинорезистентности редко встречается в раннем возрасте. Описаны лишь единичные клинические случаи [6, 9, 12, 13]. Известно, что инсулин стимулирует гормональную активность гранулезных и тека-клеток яичника, что приводит к повышению синтеза половых стероидов. Влияние инсулина на яичниковый стероидогенез и рост гранулезных клеток реализуется через собственные инсулиновые рецепторы и опосредовано через рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Инсулин повышает активность 17α -гидроксилазы и 17α -лиазы, ключевых ферментов биосинтеза андрогенов в яичниках, а также увеличивает уровень свободного тестостерона за счет снижения синтеза глобулинсвязывающего полового стероида [11, 14–16]. Кроме того, при гиперинсулинемии активация стероидогенеза происходит еще и за счет повышения количества рецепторов лютеинизирующего гормо-

на в гранулезе. На фоне повышенной продукции андрогенов нарушается фолликулогенез, что приводит к образованию множественных мелких фолликулов и гиперплазии стромы. Ростовые эффекты инсулина на яичник проявляются в стимуляции интерстициальных клеток, приводя к увеличению его объема [14–16].

Трудность лечения новорожденных с синдромальными формами инсулинорезистентности обусловлена тяжестью течения заболевания, низкой частотой встречаемости и, как следствие, отсутствием опыта работы с такими пациентами в мире. В связи с этим крайне важна ранняя диагностика и своевременное начало патогенетической терапии.

На сегодняшний день наиболее эффективный метод лечения — применение рекомбинантных препаратов ИФР-1 в сочетании с бигуанидами [11, 13]. Кроме патогенетической терапии, направленной на снижение инсулинорезистентности, проводится адекватная нутритивная поддержка, симптоматическая терапия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, родилась 14.11.2020, в срок, с низким весом и задержкой роста, вес 1760 г (–3,57 SDS), длина тела 45 см (–1,93 SDS). Родоразрешение проведено путем кесарева сечения в связи с нарастающей внутриутробной гипоксией плода. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Из анамнеза известно, что данная беременность 2-я (1-й ребенок здоров), протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности, на 16/17-й неделе мать перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19. По данным ультразвукового исследования на сроке 38/39 нед. выявлена выраженная задержка развития плода (масса плода 1948 ± 243 г). Брак близкородственный, наследственность по сахарному диабету не отягощена.

С рождения состояние ребенка средней тяжести, обращали на себя внимание диспропорциональное телосложение, относительная макроцефалия, укорочение длины конечностей, выраженное истончение подкожно-жировой клетчатки, мышечная гипотрофия, *acanthosis nigricans*, гипертрихоз, аномалии развития лицевого черепа — высокий лоб, большие выступающие глаза, широкая спинка носа, широкие ноздри, гиперплазия десен («лицо эльфа»), — телархе, макрогенитализм, гипертрофированный клитор, пупочная грыжа без признаков ущемления, пролапс прямой кишки, сниженная спонтанная двигательная активность (рис. 1). Дыхательных и гемодинамических нарушений у ребенка не было. К груди приложена в родильном зале,



Рис. 1. Внешний вид пациента с синдромом Донахью
Fig. 1. The appearance of a patient with Donohue syndrome

получала докорм смесью. С первых дней жизни отмечались низкие прибавки массы тела, несмотря на достаточное энтеральное питание.

На 7-е сутки жизни выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, выявлены признаки «старого» тромбоза интерлобулярных вен без поражения магистральных почечных и нижней полой вен, нетипичное разделение ствола воротной вены на ветви и увеличенные в объеме мультифолликулярные яичники.

С 3-й недели жизни отмечалось резкое ухудшение состояния за счет появления лихорадки до 39 °С, тахикардии, тахипноэ, умеренного вздутия живота, ахоличного стула. Девочка находилась в отделении реанимации. В серии клинических анализов крови выявили снижение уровня гемоглобина до 110 г/л, лейкоцитоз до 23,6–34,2 тыс., изменение лейкоцитарной формулы за счет нарастания числа палочкоядерных нейтрофилов. По результатам биохимического анализа крови зарегистрировано: гипопроteinемия — до 40,0 г/л (N 44–76); гиперферментемия — аланинаминотрансфераза 60,0 Ед/л (N 0–40) и аспартатаминотрансфераза 62,0 Ед/л (N 0–40), гамма-глутамилтрансфераза 387,0 Ед/л (N 9–36); гипербилирубинемия — билирубин общий 63,5 ммоль/л (N 3,4–20,5), прямой 45,4 ммоль/л (N 0,0–8,6). В анализе мочи выраженная протеинурия до 8,8 г/л, эритроцитурия 10501,0 кл/мкл, лейкоцитурия 358,0 кл/мкл и стойкая оксалурия.

Получала инфузионную и антибактериальную терапию (цефеперазон, ванкомицин), полное парентеральное питание. При дальнейшем обследовании выявлена стойкая гипергликемия до 30 ммоль/л, по данным кислотно-основного состояния отмечались признаки метаболического ацидоза. Гипергликемия сопровождалась глюкозурией (сахар в моче до 2000 мг/дл) и кетонурией. Ребенку был установлен диагноз: «Неонатальный сахарный диабет». По жизненным показаниям начато внутривенное

введение простого инсулина со скоростью 0,05–0,2 ед/(кг · ч) в зависимости от показателей глюкозы крови.

До начала инсулинотерапии провели определение уровней инсулина и С-пептида, которые оказались за пределами высокими: инсулин более 302,0 мкМЕ/мл (N 2,0–25,0); С-пептид выше 16,0 нг/мл (0,5–3,2). При суточном мониторинге уровня глюкозы крови на фоне проводимой инсулинотерапии зафиксирована значимая вариабельность гликемии в течение суток от 1,7 до 22,0 ммоль/л, причем эпизоды гипогликемии были неоднократно зарегистрированы перед кормлением. Энтеральное питание было восстановлено, адаптированными смесями дробно через зонд, однако прибавки в весе были скудными. Постепенно потребность в инсулине снизилась, участились эпизоды гипогликемии и препарат был отменен. В дальнейшем для коррекции нарушений углеводного обмена и повышения чувствительности периферических рецепторов к инсулину ребенку была назначена терапия бигуанидами (метформин) в дозе 70 мг/(кг · сут), в 4 приема, через рот, на фоне которой удалось достичь целевых показателей гликемии, при этом существенного снижения уровней инсулина и С-пептида не было. Кроме того, отмечалось значительное увеличение объема живота, постоянное вправляемое выпадение слизистой оболочки прямой кишки, оволосение лобковой области и подмышечных впадин, увеличение клитора, кроме того, у девочки был диагностирован врожденный порок сердца — стеноз клапана легочной артерии.

Принимая во внимание выраженные признаки гиперандрогении было проведено кариотипирование (кариотип 46XX, нормальный женский) и расширенное гормональное исследование: 17-гидроксипрогестерон 1,90 нг/мл (N 0,1–3,1), лютеинизирующий гормон 1,11 мМЕ/л (N 0,02–8,0), фолликулостимулирующий гормон 0,5 мМЕ/л (N 0,7–6,7), пролактин 9,3 нг/мл (N 2,0–20,0),

ИФР-1 395,2 нг/мл (N 44–206), эстрадиол 115,3 пг/мл; тестостерон 0,92 нмоль/л (N 0,03–0,17); андростендион 23,4 нмоль/л (N 0,3–5,0).

При ультразвуковом исследовании в возрасте 2 мес. визуализация была затруднена. Практически весь объем брюшной полости выполнен неоднородным объемным образованием, представленным множественными кистозными структурами с гиперэхогенными перегородками объемом до 3 см³.

По данным мультислайсной спиральной компьютерной томографии выявлено крупное кистозное многокамерное образование, исходящее из органов малого таза, с четкими ровными краями, наличием перегородок в структуре (85 × 105 × 90 мм); почки увеличены в размерах; выпадение прямой кишки.

При повторном исследовании отмечено увеличение яичников. В области малого таза, с распространением в брюшную полость, крупные кистозные образования, прилежащие друг к другу. Размеры наибольшего 94 × 56 × 65 мм (прямая стрелка), однородной плотностью 10...15 HU и тонкой капсулой. Справа определяется образование размерами 42 × 15 × 25 мм (изогнутая стрелка) однородной плотности 10...15 HU, с тонкой капсулой. После в/в введения контрастного препарата отмечается более отчетливая визуализация капсулы кист (рис. 2).

Учитывая наличие у ребенка множественных микроаномалий развития, выраженных признаков лицевого дисморфизма, неонатального сахарного диабета, сопряженного с крайне высокими уровнями инсулина и С-пептида, отсутствие подкожной жировой клетчатки, прогрессирующую гипотрофию, клинико-лабораторные признаки гиперандрогении, *acanthosis nigricans* и мультифолликулярных яичников, заподозрен синдром Донахью (лепрохаунизм). Для уточнения диагноза образец крови был отправлен на молекулярно-генетическое исследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва). Проведено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование панели «Сахарный диабет – гиперинсулинизм», в результате которого выявлен ранее описанный при инсулинорезистентности типа А (PMID:11260230; OMIM 610549) патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 3-м экзоне гена *INSR* с.G839A: p.c280y, (HGMD: CN010893) в гомозиготном состоянии, подтверждающий наличие у ребенка синдромальной формы инсулинорезистентности (синдром Донахью?).

В связи с прогрессирующим ухудшением состояния, обусловленным метаболическими нарушениями на фоне течения неонатального сахарного диабета, развитием синдрома внутрибрюшного

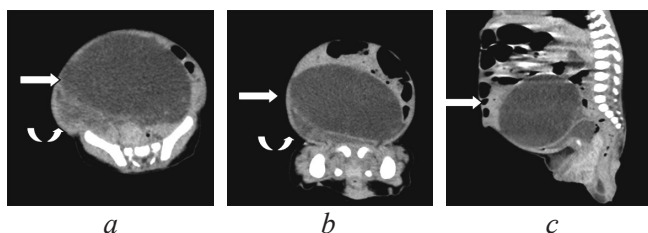


Рис. 2. Результаты мультислайсной спиральной компьютерной томографии. Реконструкции в проекциях: *a* – аксиальной, *b* – коронарной, *c* – сагитальной. Стрелками обозначены кистозные образования

Fig. 2. CT reconstructions: *a* – axial, *b* – coronal, *c* – sagittal projections. Arrows indicate cystic formations

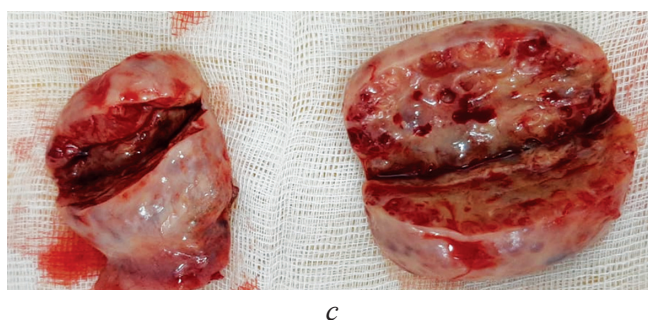
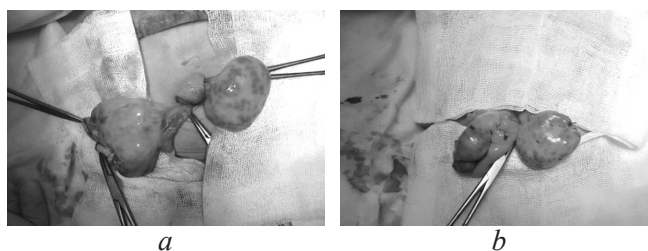


Рис. 3. Хирургическое лечение: *a, b* – резекция правого яичника; *c* – макропрепарат, резецированные яичники

Fig. 3. Surgical treatment: *a, b* – resection of the right ovary; *c* – macropreparation, resected ovaries

напряжения вследствие критического увеличения объема яичников, болевым синдромом, уменьшением объема съедаемой пищи, был проведен врачебный консилиум с последующим принятием коллегиального решения о продолжении медикаментозной терапии бигуанидами, рассмотрение вопроса о назначении рекомбинантного ИФР-1 и паллиативного хирургического вмешательства, направленного на уменьшение объема яичников.

Под эндотрахеальным наркозом в асептических условиях была выполнена супраумбиликальная минилапаротомия, пункция кисты яичника справа; резекция обоих яичников (рис. 3). Лапароскопическая герниопластика, а также пластика пупочной грыжи.

Размеры яичников: правый 4,4 × 3,5 × 2,5 см, левый 5,2 × 4,5 × 1,5 см. На разрезе в обоих яичниках выявлены множественные кисты размерами

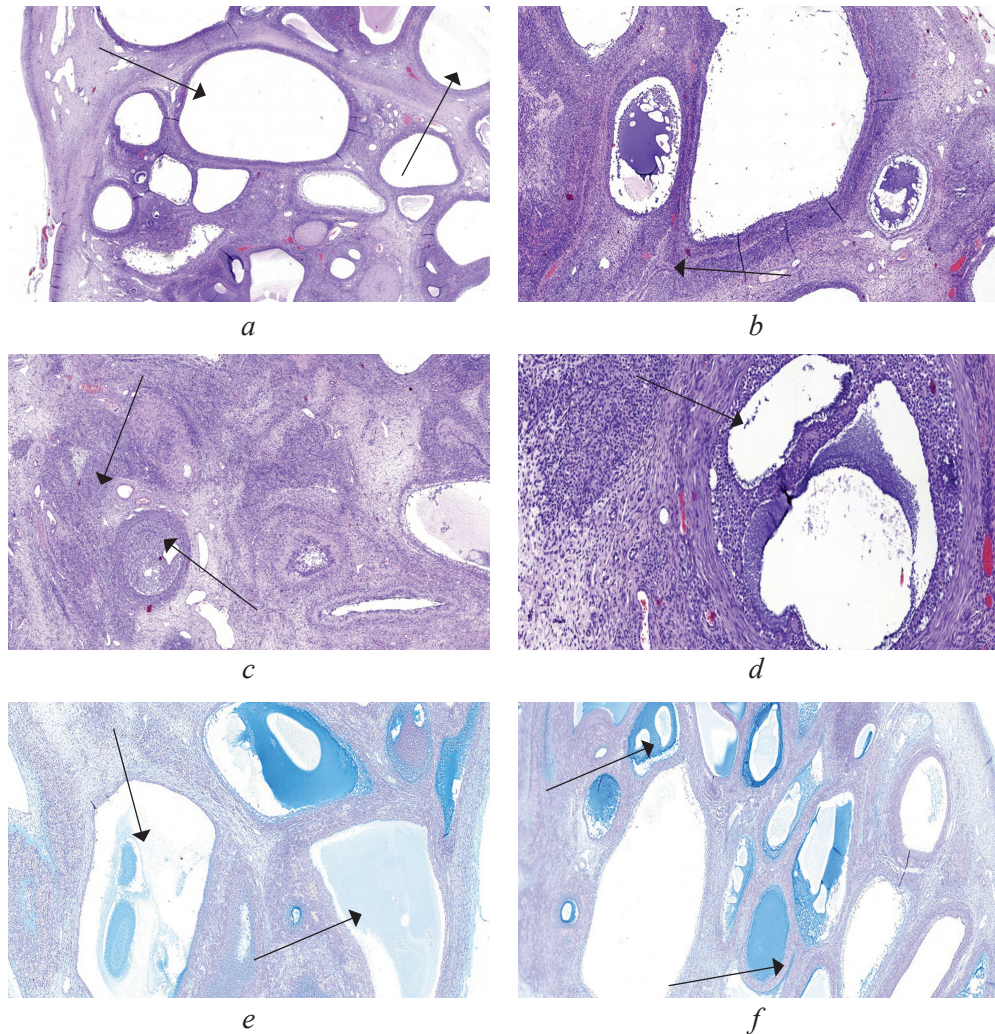


Рис. 4. Микропрепарат. Ткань яичника: *a* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 25$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; *b* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелка), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; *c* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$. Кисты с явлениями лютеинизации, тека-клетки (стрелки); *d* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$. Кисты с явлениями лютеинизации, тека-клетки (стрелка); *e* – окраска альциановым синим. Ув. $\times 40$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; выстилка кист представлена многоядным фолликулярным эпителием; *f* – окраска альциановым синим. Ув. $\times 40$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; в просветах кист базофильное альциан-позитивное содержимое

Fig. 4. Micropreparation. Ovarian tissue: *a* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 25$. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; *b* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 40$. Big and small follicular cysts (arrow), the wall is formed by fibrous connective tissue; *c* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 20$. Cysts with luteinization, theca cells (arrows); *d* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 40$. Cysts with luteinization, theca cells (arrow); *e* – staining: alcyon blue. Magnification $\times 40$. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; the lining of cysts is formed by multinuclear follicular epithelium; *f* – staining alcyon blue. Magnification $\times 40$. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; the cyst lumen has basophilic alcyon-positive content

максимально $0,5 \times 0,4$ см. По результатам гистологического исследования определялись множественные фолликулярные кисты, выстланные многоядным фолликулярным эпителием с выраженной пролиферацией клеток и дистрофическими измене-

ниями и явлениями лютеинизации. К фолликулярным кистам широким слоем прилежали крупные тека-клетки. Выявленные морфологические изменения соответствовали вторичному гипертекозу (рис. 4).

Таблица / Table

Объем яичников после двусторонней резекции яичников по данным ультразвукового исследования
Ovarian size growth during the observation period

Показатель	Период наблюдения, сут / Observation period, day				
	45	51	67	79	100
Правый яичник, см ³ / The right ovary, cm ³	9,14	14,54	17,39	19,41	22,90
Левый яичник, см ³ / The left ovary, cm ³	—	12,85	13,61	19,47	42,36

На фоне проводимой терапии и оперативного вмешательства желаемого результата достигнуто не было. По данным проводимого ультразвукового исследования органов малого таза после оперативного вмешательства в динамике отмечалось быстро прогрессирующее увеличение размеров кистозно-измененных яичников (см. таблицу) и почек, выпадение прямой кишки. Окружность живота достигала 40 см, сохранялся синдром внутрибрюшного напряжения.

Учитывая прогрессирующий рост яичников, нарастание синдрома внутрибрюшного напряжения и ухудшение общего состояния, было выполнено повторное оперативное вмешательство в объеме двусторонней лапароскопической аднексэктомии; устранение выпадения прямой кишки (операция Делорма). Послеоперационный период протекал без осложнений. Девочка была выписана с адекватной прибавкой в весе и контролируемой гликемией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Авторами представлен клинический случай синдрома инсулинорезистентности у ребенка с неонатальным сахарным диабетом и поликистозом (гипертекозом) яичников.

Причинами инсулинорезистентности у новорожденных и детей раннего возраста становятся наследственные заболевания, связанные с вариантами в гене рецептора инсулина (*INSR*), такие как синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла. Мутации в α -субъединице *INSR* чаще встречаются у пациентов с синдромом Донахью, в то время как мутации в β -субъединице более характерны для пациентов с синдромом Рабсона – Менденхолла. Инсулинорезистентность типа А, как правило, связана с гетерозиготными мутациями в β -субъединице инсулинового рецептора, дебютирует в подростковом возрасте, имеет менее выраженные клинические проявления и благоприятный для жизни прогноз [1, 4, 6, 15].

У нашей пациентки был выявлен патогенный гомозиготный вариант гена *INSR* с.G839A: p.c280y

(HGMD: CH010893), описанный ранее при инсулинорезистентности типа А, локализованный в 3-м экзоне в β -субъединице инсулинового рецептора. Вероятно, именно биаллельный характер мутации обусловил раннее начало и тяжесть течения заболевания, характерные для синдрома Донахью.

Тяжелая инсулинорезистентность, которая развивается при синдроме Донахью, приводит к значительному повышению уровня инсулина в крови, нарушается внутриклеточный захват глюкозы, истощаются инсулинзависимые жировая и мышечная ткани, развивается атрофия. Кроме того, есть предположение, что изменения в гене *INSR* приводят к нарушениям действия ИФР-1 и соматотропного гормона в некоторых тканях и могут быть причиной задержки роста у пациентов с синдромом Донахью [8, 14].

У нашей пациентки отмечалось выраженное истончение подкожно-жировой клетчатки, мышечная гипотрофия, задержка роста. У девочки имели место и другие фенотипические признаки синдрома: *acanthosis nigricans*, гипертрихоз, аномалии развития лицевого черепа (высокий лоб, большие выступающие глаза, широкая спинка носа, широкие ноздри, гиперплазия десен, большой рот, псевдоакромегалия («лицо эльфа»)), телархе, макрогениализм, гипертрофированный клитор, пупочная грыжа без признаков ущемления, пролапс прямой кишки, вздутый живот, увеличение печени, кистозные изменения яичников.

Наряду с фенотипическими особенностями у ребенка наблюдались метаболические и гормональные нарушения, включая неонатальный сахарный диабет, сопряженный с гиперинсулинемией, и гиперандрогению. Течение сахарного диабета у нашей пациентки было крайне лабильным. Нарушения углеводного обмена проявлялись повышением как базального, так и постпрандиального уровней глюкозы крови. Эпизоды гипогликемии, описанные у других пациентов с синдромом Донахью, возникали в промежутках между кормлениями. На начальном этапе коррекции метаболических

изменений была назначена инсулинотерапия, однако после лабораторного подтверждения синдрома инсулинорезистентности девочка была успешно переведена на терапию бигуанидами (метформин).

Особенность данного клинического случая — развитие у новорожденного ребенка поликистоза (гипертекоза) яичников. Тяжесть состояния была обусловлена развитием синдрома внутрибрюшного напряжения, вызванного их быстрым ростом. Гигантские яичники выполняли всю брюшную полость, сдавливали внутренние органы, что приводило к нарушению дыхания, дисфагии и выпадению слизистой оболочки прямой кишки. В литературе описаны механизмы действия инсулина, в результате которых повышается синтез андрогенов. Инсулин оказывает на тека-клетки яичников прямое влияние, подобное эффекту лютеинизирующего гормона, являясь самостоятельным митогеном гранулезных клеток в отсутствие гонадотропинзависимой функции яичников. На фоне повышенной продукции андрогенов нарушается фолликулогенез, что приводит к образованию множественных фолликулов и гиперплазии стромы. У женщин с синдромом поликистозных яичников в сочетании с гиперинсулинемией увеличение яичников может иметь аналогичный патогенез. Кроме того, инсулин увеличивает уровень свободного тестостерона за счет снижения синтеза глобулинсвязывающего полного стероида.

Ранее описан подобный случай гигантских кист яичников на фоне тяжелой инсулинорезистентности у девочки с синдромом Донахью [10]. Состояние пациентки было стабильным и не потребовало оперативного вмешательства. На фоне высоких доз инсулина в сочетании с бигуанидами к возрасту 15 мес. был достигнут значимый регресс размеров яичников. В нашем же случае было решено выполнить оперативное вмешательство по витальным показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует влияние гиперинсулинемии на андрогензависимую ткань яичника у пациентов с синдромом инсулинорезистентности. Это важное подтверждение независимого влияния инсулина на строму яичников как одно из ключевых звеньев патогенеза в формировании мультифолликулярных яичников.

Трудность наблюдения и лечения данных пациентов обусловлена низкой частотой встречаемости, отсутствием практики консервативной терапии и малым опытом хирургических операций у таких пациентов.

Своевременная генетическая верификация необходима для определения оптимальной, персонализированной тактики ведения пациентов и своевременного медико-генетического консультирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., и др. Длительное наблюдение за ребенком с синдромом Рабсона – Менденхолла // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 2. С. 134–138. DOI: 10.14341/probl2017632134-138
2. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
3. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // Сахарный диабет. 2011. Т. 14, № 1. С. 20–27. DOI: 10.14341/2072-0351-6246
4. Панков Ю.А. Сахарный диабет и другая патология у пациентов с мутациями в генах *INS* или *INSR* // Сахарный диабет. 2012. Т. 15, № 4. С. 11–16. DOI: 10.14341/2072-0351-5532

5. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 2, № 3. С. 42–48.
6. Тихонович Ю.В., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Синдром Донахью. Описание клинического случая и краткий обзор литературы // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 2. С. 42–45. DOI: 10.14341/probl201662242-45
7. Туркунова М.Е., Дитковская Л.В., Суспицын Е.Н., и др. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPEX-синдрома // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 99–104. DOI: 10.17816/PED8299-104
8. Hirschberg A.L. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications // *Women's Health*. 2009. Vol. 5, No. 5. P. 529–542. DOI: 10.2217/WHE.09.39
9. Vambergue A., Lautier C., Valat A.S., et al. Follow-up study of two sisters with type A syndrome of severe insulin resistance gives a new insight into PCOS pathogenesis in relation to puberty and pregnancy outcome: a case report // *Hum Reprod*. 2006. Vol. 21, No. 5. P. 1274–1278. DOI: 10.1093/humrep/dei455
10. Kirel B., Bozdağ Ö., Köşger P., et al. A case of Donohue syndrome “Leprechaunism” with a novel mutation in the insulin receptor gene // *Turk Pediatri Ars*. 2017. Vol. 52, No. 4. P. 226–230. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3193
11. Huggard D., Stack T., Satas S., O Gorman C. Case Report Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous insulin pump therapy // *BMJ Case Report*. 2015. Vol. 2015. ID bcr 2015210019. DOI: 10.1136/bcr-2015-210019
12. Tuhan H., Ceylaner S., Nalbantoğlu Ö., et al. A mutation in INSR in a child presenting with severe acanthosis nigricans // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017. Vol. 9, No. 4. P. 371–374. DOI: 10.4274/jcrpe.4577
13. Lai L., Mikhchi A., Ryabets-Lienhard A., et al. Reversible severe ovarian enlargement in an infant with significant insulin resistance // *Radiol Case Rep*. 2021. Vol. 16, No. 7. P. 1760–1765. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.067
14. Geffner M.E., Golde D.W. Selective Insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states // *Diabetes care*. 1988. Vol. 11, No. 6. P. 500–505. DOI: 10.2337/diacare.11.6.500
15. Whitehead J.P., Soos M.A., Jackson R., et al. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donahue syndrome // *Diabetes*. 1998. Vol. 47, No. 8. P. 1362–1364. DOI: 10.2337/diab.47.8.1362
16. Singh P., Agress A., Madrigal V.K., et al. Massive ovarian growth in a woman with severe insulin-resistant polycystic ovary syndrome receiving GnRH analogue // *J Clin Endocrinol Metab*. 2019. Vol. 104, No. 7. P. 2796–2800. DOI: 10.1210/jc.2018-02464

REFERENCES

1. Atanesyan RA, Klimov LYu, Vdovina TM, et al. Long-term follow-up of a child with Rabson–Mendenhall syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):134–138. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl2017632134-138
2. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
3. Kuraeva TL, Zil'berman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-6246
4. Pankov YuA. Diabetes mellitus and other pathology in patients with INS and INSR mutations. *Diabetes mellitus*. 2012;15(4):11–16. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-5532
5. Strukov EL, Pokhlebkina AA. Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University therapeutic journal*. 2020;2(3):42–48. (In Russ.)
6. Tikhonovich YuV, Malievsky OA, Tyul'pakov A. Description of the first genetically confirming case with Donahue's syndrome in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):42–45. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201662242-45
7. Turkunova ME, Ditkovskaya LV, Suspitsin EN, et al. Neonatal diabetes mellitus in the structure of IPEX syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2): 99–104. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8299-104
8. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Women's Health*. 2009;5(5):529–542. DOI: 10.2217/WHE.09.39
9. Vambergue A, Lautier C, Valat AS, et al. Dewailly. Follow-up study of two sisters with type A syndrome of severe insulin resistance gives a new insight into PCOS pathogenesis in relation to puberty and pregnancy outcome: a case report. *Hum Reprod*. 2006;21(5): 1274–1278. DOI: 10.1093/humrep/dei455
10. Kirel B, Bozdağ Ö, Köşger P, et al. A case of Donohue syndrome “Leprechaunism” with a novel mutation in the insulin receptor gene. *Turk Pediatri Ars*, 2017;52(4): 226–230. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3193
11. Huggard D, Stack T, Satas S, O Gorman C. Case Report Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous insulin pump therapy. *BMJ Case Report*, 2015;2015: 2015210019. DOI: 10.1136/bcr-2015-210019
12. Tuhan H, Ceylaner S, Nalbantoğlu Ö, et al. A mutation in INSR in a child presenting with severe acanthosis nigricans. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017;9(4): 371–374. DOI: 10.4274/jcrpe.4577
13. Lai L, Mikhchi A, Ryabets-Lienhard A, et al. Reversible severe ovarian enlargement in an infant with significant insulin resistance. *Radiol Case Rep*. 2021;16(7): 1760–1765. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.067

14. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes care*. 1988;11(6):500–505. DOI: 10.2337/diacare.11.6.500
15. Whitehead JP, Soos MA, Jackson R, et al. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donohue syndrome. *Diabetes*. 1998;47(8):1362–1364. DOI: 10.2337/diab.47.8.1362
16. Singh P, Agress A, Madrigal VK, et al. Massive ovarian growth in a woman with severe insulin-resistant polycystic ovary syndrome receiving GnRH analogue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2796–2800. DOI: 10.1210/jc.2018-02464

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов – д-р. мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>. E-mail: doivanov@yandex.ru

Анна Николаевна Тайц – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: annataits1@rambler.ru

**Лилия Викторовна Дитковская* – канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-817X>. E-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Надежда Николаевна Матвеева – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rastec@mail.ru

Ольга Леонидовна Красногорская – канд. мед. наук, доцент, заведующая патологоанатомическим отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Александр Владимирович Поздняков – д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2817-0987>. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

Ирина Владимировна Мызникова – заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>. E-mail: doivanov@yandex.ru

Anna N. Taitz – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in pediatric Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annataits1@rambler.ru

**Liliya V. Ditkovskaya* – MD, PhD, Associate Professor, Dean of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases of FP and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-817X>. E-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Nadezhda N. Matveeva – Associate Professor, of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rastec@mail.ru

Olga L. Krasnogorskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Pathology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Alexander V. Pozdnyakov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2817-0987>. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

Irina V. Myznikova – Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants of the Clinic of St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Анна Александровна Малышева – акушер-гинеколог, отделение гинекологии Перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aa.malisheva@gpmu.org

Светлана Валерьевна Кузьминых – детский хирург операционного отделения Перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sv.kusminih@gpmu.org

Анастасия Дмитриевна Орлова – акушер-гинеколог отделения гинекологии Перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ad.orlova@gpmu.org

Анна Александровна Веретенникова – неонатолог, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aa.veretennikova@gpmu.org

◆ Information about the authors

Anna A. Malysheva – Obstetrician-Gynecologist of the Gynecological Department of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aa.malisheva@gpmu.org

Svetlana V. Kuzminykh – Pediatric Surgeon of the Operating Department of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sv.kusminih@gpmu.org

Anastasia D. Orlova – Obstetrician-Gynecologist, Gynecological Department of the Perinatal Center of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ad.orlova@gpmu.org

Anna A. Veretennikova – Neonatologist of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aa.veretennikova@gpmu.org

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author