



Сорокман Т.В., Молдован П.М., Макарова О.В.

Вищий державний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Особливий випадок інсулінорезистентності в дівчинки 12 років (синдром Рабсона — Менденхолла)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:401-7. DOI: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104234

Резюме. У статті наведені результати огляду літератури стосовно синдрому Рабсона — Менденхолла та описаний клінічний випадок цього синдрому. Причиною інсулінової резистентності при синдромі Рабсона — Менденхолла є мутація гена рецептора до інсуліну (INSR). Синдром Рабсона — Менденхолла трапляється в дітей обох статей. Поширеність цього захворювання невідома. Генетичний ризик для потомства високий. Каріотип нормальний. У більшості випадків у пацієнтів присутні додаткові особливості цього синдрому. Симптоми синдрому Рабсона — Менденхолла відрізняються в кожному конкретному випадку, однак його можна запідозрити уже на першому році життя за відставанням у прибавці маси тіла, стигмами розвитку (грубі риси обличчя, аномалії зубів, гіперпігментація), аномально сухою шкірою, гіперглікемією й резистентністю до інсуліну, а також за додатковими ознаками (збільшений живіт, аномальний клітор, часті зригування, кетоацидоз). Діагноз підтверджується генетичними дослідженнями. Описаний клінічний випадок становить безперечний інтерес з погляду поєднання виразки дванадцятипечної кишки, цукрового діабету, що мав лабільний перебіг і проявлявся частими епізодами кетоацидозу, та особливостей мутації INSR.

Ключові слова: інсулінорезистентність; мутація гена рецептора до інсуліну (INSR); синдром Рабсона — Менденхолла

Упровадження в фундаментальну й клінічну медицину сучасних досягнень генетики та молекулярної біології істотно змінило наші уявлення про етіопатогенез і, як наслідок, можливості діагностики, лікування й профілактики багатьох захворювань [1]. У даний час відомо понад 100 моногенних синдромів, при яких відзначається клінічно виражена толерантність до глюкози й діагностується та чи інша форма цукрового діабету [2].

Найбільший прогрес у визначенні генетичних передумов розвитку цукрового діабету був досягнутий завдяки використанню повногеномних досліджень, що почали проводитися на початку XXI століття. Завдяки великим вибіркам даний метод має високу статистичну потужність, відтворюваність і надійність результатів. Разом з тим, незважаючи на те що повногеномне дослідження дозволяє виявляти порівняно

слабкі асоціації з відносним ризиком (OR) не менше від 1,1–1,2, метааналізи першої хвили повногеномних досліджень показали, що генетична схильність до багатогеномних захворювань не завжди пояснюється поширеним поліморфізмом і для пошуку етіологічних варіантів потрібне подальше дослідження сегментів і секвенування ділянок геному, виявлених під час повногеномних досліджень. Результати першого повногеномного дослідження були опубліковані у 2007 році, вони повідомляли про дев'ять генів, пов'язаних із розвитком цукрового діабету типу 2, у подальшому їх число поступово збільшувалося (табл. 1) [3–5].

До генетичних синдромів, асоційованих із цукровим діабетом, належать: синдром Вольфрама, синдром Рабсона — Менденхолла, синдром Донох'ю, синдром Роджера, мітохондріальний цукровий діабет [4–8].

Синдром Рабсона — Менденхолла — генетичний розлад, що характеризується тяжкою резистентністю до інсуліну, описаний E.N. Mendenhall (1950). У дитини з вираженою інсуліновою резистентністю на розтині була виявлена пухлина шишкоподібного тіла. Через кілька років S.M. Rabson і E.N. Mendenhall (1956) повідомили ще про 3 випадки захворювання, у клінічній картині якого, крім інсулінової резистентності й цукрового діабету, відзначалися прискорений зріст, збільшення статевого члена й ознаки несправжнього передчасного статевого дозрівання, acanthosis nigricans, густе волосся на голові й потовщені нігті [9].

Як встановлено останніми роками, причиною інсулінової резистентності при синдромі Рабсона — Менденхолла є мутація гена рецептора до інсуліну (заміщення Asn15 Lys), що призводить до зниження афінності й комплексування інсуліну з відповідним рецептором, а також до зменшення швидкості транспорту рецептора до плазматичної мембрани. Ген рецептора інсуліну розташований на короткому плечі 19-ї хромосоми (сегмент 19p13.2). Мутація зачіпає інтрацелюлярний домен рецептора, що призводить до порушення його структури та зниження зв'язування циркулюючого в крові інсуліну до 20 % від нормального.

Таблиця 1. Гени, асоційовані з цукровим діабетом, за результатами повногеномних досліджень [3]

Ген	Хромосома	Поліморфний маркер	OR	Тип діабету
1	2	3	4	5
<i>Гени, асоційовані з дисфункцією бета-клітин</i>				
TCF7L2	10q25.3	rs7903146	1,37 [1,28–1,47]	2
KCNQ1	11p15.5 11p15.4	rs2237892 rs231362 rs2237897	1,4 [1,34–1,47] 1,08 [1,06–1,10] 1,33 [1,24–1,41]	2
CDKN2A/B	9p21	rs10811661	1,20 [1,14–1,25]	2
IGF2BP2	3q28	rs4402960	1,17 [1,10–1,25]	2
LOC72901, CETN3	5q14.3	rs12518099	1,16 [1,10–1,22]	2/інші типи
ABCC8	11p15.1	rs757110	1,15 [1,09–1,21]	2/інші типи
KCNJ11	11p15.1	rs5219	1,15 [1,09–1,21]	2/інші типи
THADA	2p21	rs7578597	1,15 [1,10–1,20]	2
HHEX	10q24	rs1111875	1,13 [1,08–1,17]	2
WFS1	4p16.1	rs1801214	1,13 [1,07–1,18]	2/інші типи
CDKAL1	6p22.3	rs7754840	1,12 [1,08–1,16]	2
HNF1B	17q12	rs757210	1,12 [1,07–1,18]	2/інші типи
CDC123/CAMK1D	10p13	rs12779790	1,11 [1,07–1,14]	2
JAZF1	7p15	rs864745	1,10 [1,07–1,13]	2
MTNR1B	11q14.3	rs10830963	1,09 [1,06–1,12]	2
TSPAN8/LGR5	12q14.1	rs7961581	1,09 [1,06–1,12]	2
HNF-4 α	20q12-q13.1	rs4812829	1,09 [1,06–1,12]	2/інші типи
GCK	7p15-p13	rs4607517	1,07 [1,05–1,10]	2/інші типи
HNF1A	12q24.31	rs7957197	1,07 [1,05–1,10]	2/інші типи
GCKR	2p23.3	rs780094	1,06 [1,04–1,08]	2
CAPN10	2q37.3	rs3792267 rs3842570 rs5030952		2
<i>Гени, асоційовані з інсулінорезистентністю</i>				
ADIPOQ	3q27	rs1501299	1,27 [1,07–1,51]	2
IRS1	2q36.3	rs2943641	1,19 [1,13–1,25]	2
FTO	16q12.2	rs8050136	1,15 [1,09–1,22]	2
PPARG	3p25	rs18012824	1,14 [1,08–1,20]	2
PPARGC1A		rs8192678		2

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
<i>Гени, у яких виявлена асоціація із цукровим діабетом типу 2, але молекулярні механізми вивчаються</i>				
ACHE	7q22.1	rs7636	1,85 [1,42–2,41]	2
PLS1	3q23	rs3773506	1,81 [1,39–2,35]	2
TCERG1L	10q26.3	rs10741243	1,75 [1,38–2,23]	2
PCNXL2	1q42.2	rs12027542	1,41 [1,23–1,61]	2
PAPL	19q13.2	rs472265	1,39 [1,20–1,61]	2
CR2	1q32.2	rs17045328	1,38 [1,20–1,59]	2
GALNTL4, LOC729013	11p15.3	rs2722769	1,35 [1,19–1,54]	2
LPIN2	18p11.31	rs10460009	1,35 [1,18–1,54]	2
RBM43, RND3	2q23.3	rs7560163	1,33 [1,19–1,49]	2
PEX5L	3q26.33	rs7630877	1,32 [1,17–1,49]	2
SRR	17p13.3	rs391300	1,28 [1,18–1,39]	2
DUSP9	Xq28	rs5945326	1,27 [1,18–1,37]	2
ZPLD1	3q12.3	rs2063640	1,23 [1,13–1,34]	2
TMEM45B, BARX2	11q24.3	rs7107217	1,18 [1,10–1,27]	2
KIF11	10q23.33	rs6583826	1,18 [1,10–1,27]	2
HUNK	21q22.11	rs2833610	1,17 [1,09–1,24]	2
WFS1, PPP2R2C	4p16.1	rs4689388	1,16 [1,10–1,21]	2
NR	3p14	rs358806	1,16 [1,03–1,33]	2
SPRY2	13q31.1	rs1359790	1,15 [1,10–1,20]	2
SYN2, PPARG	3p25.2	rs17036101	1,15 [1,10–1,21]	2
C14orf70	14q32.2	rs730570	1,14 [1,08–1,21]	2
CENTD2	11q13.4	rs1552224	1,14 [1,11–1,17]	2
NOTCH2, ADAM30	1p12	rs10923931	1,13 [1,08–1,17]	2
C2CD4B	15q22.2	rs1436955	1,13 [1,08–1,19]	2
NOTCH2	1p13-p11	rs10923931	1,13 [1,08–1,17]	2
MAEA	4p16.3	rs6815464	1,13 [1,10–1,16]	2
ZFAND3	6p21.2	rs9470794	1,12 [1,08–1,16]	2
SLC30A8	8q24.11	rs13266634	1,12 [1,07–1,16]	2
ADCY5	3q21.1	rs11708067	1,12 [1,09–1,15]	2
GCC1, PAX4	7q32.1	rs6467136	1,11 [1,07–1,14]	2
TLE4/CHCHD9	9q21.31	rs13292136	1,11 [1,07–1,15]	2
GLIS3	9p24.2	rs7041847	1,10 [1,07–1,13]	2
PEPD	19q13.11	rs3786897	1,10 [1,07–1,14]	2
HMG2A	12q14.3	rs1531343	1,10 [1,07–1,14]	2
ADAMTS9	3p14.3	rs4607103	1,09 [1,06–1,12]	2
GRB14	2q24.3	rs3923113	1,09 [1,06–1,13]	2
HMG20A	15q24.3	rs7178572	1,09 [1,06–1,12]	2
PSMD6	3p14.1	rs831571	1,09 [1,06–1,12]	2
ST6GAL1	3q27.3	rs16861329	1,09 [1,06–1,12]	2
BCL11A	2p16.1	rs243021	1,08 [1,06–1,10]	2
CMIP	16q23.2	rs16955379	1,08 [1,05–1,12]	2
DCD	12q13.2	rs1153188	1,08 [1,05–1,11]	2
KCNK16	6p21.2	rs1535500	1,08 [1,05–1,11]	2

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
VPS26A	10q22.1	rs1802295	1,08 [1,05–1,12]	2
WVWX	16q23.2	rs17797882	1,08 [1,05–1,12]	2
ZBED3	5q13.3	rs4457053	1,08 [1,06–1,11]	2
KLF14	7q32.3	rs972283	1,07 [1,05–1,10]	2
PRC1	15q26.1	rs8042680	1,07 [1,05–1,09]	2
PRC1	15q26.1	rs8042680	1,07 [1,05–1,09]	2
PROX1	1q32.3	rs340874	1,07 [1,05–1,09]	2
DGKB/TMEM195	7p21.2	rs2191349	1,06 [1,04–1,08]	2
TP53INP1	8q22.1	rs896854	1,06 [1,04–1,09]	2
VEGFA	6p21.1	rs9472138	1,06 [1,04–1,09]	2
ZFAND6	15q25.1	rs11634397	1,06 [1,04–1,08]	2
NOTCH2, ADAM30	1p12	rs10923931	1,13 [1,08–1,17]	2
C2CD4B	15q22.2	rs1436955	1,13 [1,08–1,19]	2
NOTCH2	1p13-p11	rs10923931	1,13 [1,08–1,17]	2
MAEA	4p16.3	rs6815464	1,13 [1,10–1,16]	2
ZFAND3	6p21.2	rs9470794	1,12 [1,08–1,16]	2
SLC30A8	8q24.11	rs13266634	1,12 [1,07–1,16]	2
ADCY5	3q21.1	rs11708067	1,12 [1,09–1,15]	2
GCC1, PAX4	7q32.1	rs6467136	1,11 [1,07–1,14]	2
TLE4/CHCHD9	9q21.31	rs13292136	1,11 [1,07–1,15]	2
GLIS3	9p24.2	rs7041847	1,10 [1,07–1,13]	2
PEPD	19q13.11	rs3786897	1,10 [1,07–1,14]	2
HMGA2	12q14.3	rs1531343	1,10 [1,07–1,14]	2
ADAMTS9	3p14.3	rs4607103	1,09 [1,06–1,12]	2
GRB14	2q24.3	rs3923113	1,09 [1,06–1,13]	2
HMG20A	15q24.3	rs7178572	1,09 [1,06–1,12]	2
PSMD6	3p14.1	rs831571	1,09 [1,06–1,12]	2
ST6GAL1	3q27.3	rs16861329	1,09 [1,06–1,12]	2
BCL11A	2p16.1	rs243021	1,08 [1,06–1,10]	2
CMIP	16q23.2	rs16955379	1,08 [1,05–1,12]	2
DCD	12q13.2	rs1153188	1,08 [1,05–1,11]	2
KCNK16	6p21.2	rs1535500	1,08 [1,05–1,11]	2
VPS26A	10q22.1	rs1802295	1,08 [1,05–1,12]	2
WVWX	16q23.2	rs17797882	1,08 [1,05–1,12]	2
ZBED3	5q13.3	rs4457053	1,08 [1,06–1,11]	2
KLF14	7q32.3	rs972283	1,07 [1,05–1,10]	2
PRC1	15q26.1	rs8042680	1,07 [1,05–1,09]	2
PRC1	15q26.1	rs8042680	1,07 [1,05–1,09]	2
PROX1	1q32.3	rs340874	1,07 [1,05–1,09]	2
DGKB/TMEM195	7p21.2	rs2191349	1,06 [1,04–1,08]	2
TP53INP1	8q22.1	rs896854	1,06 [1,04–1,09]	2
VEGFA	6p21.1	rs9472138	1,06 [1,04–1,09]	2
ZFAND6	15q25.1	rs11634397	1,06 [1,04–1,08]	2

Результати [10] показали раніше незареєстрований варіант INSR у сім'ї: с.421C>T (р.Arg141Trp) — гомозиготний у пацієнта, у той час як батьки були гетерозиготними.

Синдром Рабсона — Менденхолла трапляється в дітей обох статей. Поширеність цього захворювання невідома, тому що випадки, які закінчуються летально в ранньому віці, нерідко залишаються недіагностованими. Генетичний ризик для потомства високий. Каріотип при цьому синдромі нормальний.

Початкові особливості цього синдрому включають вади розвитку голови й обличчя (черепно-лицевої ділянки), аномалії зубів і нігтів, шкіри. Маніфестація може відбутися впродовж першого року життя, але частіше у віці 3—4 роки. З'являються такі характерні симптоми захворювання: затримка фізичного розвитку, витончення підшкірно-жирової клітковини, аномалія розвитку зубів і нігтів: передчасне прорізування зубів, аномально великі зуби, надкомпактне розташування, подвійний ряд зубів, потовщення нігтів. Найбільш ранніми ознаками синдрому Рабсона — Менденхолла є гіперпігментація (*acanthosis nigricans*) і гіперкератоз шкірних покривів у ділянці шиї, пахвових западинах.

Оскільки інсулін не використовується належним чином, у багатьох дітей можуть бути аномально високі рівні цукру в крові (гіперглікемія) після прийому їжі або аномально низькі рівні цукру в крові (гіпоглікемія) натще.

Діти з синдромом Рабсона — Менденхолла можуть мати більш серйозні ускладнення, включаючи цукровий діабет, який має лабільний перебіг, що проявляється схильністю до частого кетоацидозу, рецидивні виразки шлунка й доброякісні кісти в яєчниках, нефрокальциноз.

У більшості випадків у пацієнтів присутні додаткові особливості цього синдрому. Так, описаний випадок синдрому, що характеризувався парадоксальною гіпоглікемією натще, який виник внаслідок місенс-мутації в домені кінази бета-субодиниці рецептора інсуліну (I115T і R1131W) [11]. При народженні пацієнт мав гіпоглікемію натще й гіперглікемію після прийому їжі. Рівні глюкози в плазмі збільшувалися ($r^2 = 0,31$; $p < 0,01$), у той час як рівень інсуліну зменшувався з віком ($r^2 = 0,51$; $p < 0,01$). У періоди гіпо- й гіперглікемії (у віці до 1 року), постійної гіперглікемії (у віці 3—4 роки), а також гіперглікемії з кетоацидозом (у віці 6—7 років) рівні інсуліну вірогідно корелювали з рівнем глюкози в плазмі ($p < 0,05$). Парадоксальна гіпоглікемія натще в пацієнта пов'язана з різко підвищеним рівнем циркулюючого інсуліну, при цьому прогресування захворювання відбулося через зниження рівня інсуліну, починаючи з 2-річного віку.

Однією із специфічних ознак синдрому може бути гіперплазія шишкоподібного тіла, що супроводжується порушенням секреції мелатоніну, який регулює цикли сну й неспання, а також визначені аспекти сексуального розвитку.

У іншому дослідженні повідомляється, що 9-річна дівчинка звернулася у відділення щелепної медицини

з основною скаргою на неможливість закрити рот через надлишок зубів [12]. Батьки пацієнтки повідомили про наявність однокровного шлюбу першого ступеня. У дівчинки виявлено передчасне статеве дозрівання. При огляді встановлені: відсутність підшкірної жирової клітковини, оксамитова гіперпігментація шкіри, особливо в ділянці надпотиличної шкірної складки й у пахвовій западині, гірсутизм із широкими бровами, густим волоссям на волосистій частині голови, низькою лінією росту волосся, короткий лоб, сплюснені щоки, депресія спинки носа, верхньощелепна гіпоплазія з переднім відкритим прикусом, губи сухі, нігті обох рук і ніг були товстими і крихкими. При інтраоральному огляді виявлено хронічний маргінальний гінгівіт, вузьку верхню щелепу й надлишок зубів, макроглією зі збільшеними сосочками й вертикальними борозенками на бічній поверхні язика.

За даними [13], в 11-річного хлопчика виявлено поліурію й полідипсію. При зовнішньому огляді відзначені *acanthosis nigricans*, гіпертрихоз, низький зріст і затримка інтелектуального розвитку. Гіперглікемія була резистентна до високих доз інсуліну. Генетичні дослідження показали гомозиготну місенс-мутацію в гені рецептора інсуліну, що підтверджує діагноз синдрому Рабсона — Менденхолла.

При дослідженні лівійських дітей із затримкою росту, ельфовидним дисморфізмом, *acanthosis nigricans* і гірсутизмом встановлено гіпоглікемію й постпрандіальну гіперглікемію з персистуючою гіперінсулінемією. Генетичні дослідження зафіксували гомозиготні місенс-мутації в екзоні 2 у результаті заміщення гліцину-132 для серину в INSR-субодиниці (с.394G>A; р.Gly132Ser). У віці десяти років розвинувся цукровий діабет, в одинадцять років встановлено затримку психічного та фізичного розвитку [14].

За повідомленням [15], 13-річна дівчинка надійшла зі скаргами на червонувате забарвлення складок тіла, що поступово збільшувалося, полідипсію й поліурію. Двоє з її братів і сестер померли в перинатальному періоді. При огляді встановлено грубі риси обличчя з широким носом, прогнатизм, нерегулярне розташування та надлишок зубів, збільшений живіт, відсутність підшкірної жирової клітковини, гіпертрихоз, пігментацію шкіри в ділянці шиї, що тягнеться до обличчя та грудної клітки, у пахвових, ліктьових підколінних ямках, нижній частина живота, стегон. Дівчина мала нормальний фізичний і психічний розвиток, другу стадію статевого розвитку за Таннер, однак статеві органи характеризувалися фалічним розширенням і кліторомегалією. Виявлено передчасне посивіння волосся.

Диференціальний діагноз цього синдрому необхідно проводити з такими синдромами:

— Лепречаунізм (синдром Донох'ю) — надзвичайно рідкісний розлад, що характеризується резистентністю до інсуліну, включає затримку зросту, аномалії голови й обличчя, низьку масу тіла при народженні, шкірні аномалії, розширення клітора у дівчаток/статевого члена у хлопчиків.

— Акантоз псапз — шкірний розлад, що характеризується аномально підвищеною гіперпигментацією та гіперкератозом шкіри.

— Ліподистрофії — група рідкісних метаболічних порушень. Розлади цієї групи характеризуються повною або частковою втратою жиру, порушеннями вуглеводного й ліпідного обміну, високою резистентністю до природного й синтетичного інсуліну, дисфункцією імунної системи. Ці порушення вирізняються за ступенем тяжкості й можуть бути пов'язані з іншими порушеннями й аномаліями розвитку. На відміну від синдромів, що викликані мутаціями в гені рецептора інсуліну, ліподистрофії характеризуються високими рівнями тригліцеридів.

На сьогодні відомі такі мутації гена рецептора інсуліну (INSR), пов'язані із синдромом Рабсона — Менденхолла:

- Pro193Leu Pro193Leu;
- Cys284Tyr Cys284Tyr;
- Ser323Leu Ser323Leu;
- Ile1116Thr Arg1131Trp;
- Pro970Thr Arg1131Trp;
- Arg1174Trp WT;
- Asn878Ser Ala1162Val;
- Cys159Phe Arg229Cys;
- Asn15Lys Arg1000X;
- Arg209His Gly359Ser;
- Arg86X Mu p.Asp261_Leu262insLeuHisLeuVal;
- IVS4-2A>G c.2480-2487del;
- Ile321Phe.

Наводимо опис власного спостереження дівчинки із синдромом Рабсона — Менденхолла.

Дівчинка А., 12 років. Дитина прибула на тимчасове проживання з Донецької області. З анамнезу відомо, що дитина від першої вагітності. Матері на момент народження дитини було 35 років, батькові — 36 років, хронічних захворювань не мають. Вагітність, зі слів матері, перебігала без особливостей. Маса тіла при народженні становила 2750 г, довжина 48 см, оцінка за шкалою Апгар 6/8 балів. На грудному вигодовуванні дитина перебувала до 1 року, однак прибавка маси тіла була недостатньою, після 6 місяців почав збільшуватися живіт, періодично були зригування, блювання, гіперпигментація шкірних покривів у ділянці шиї. Батьки не зверталися по медичну допомогу. У віці 6 років дівчинка госпіталізована в пульмонологічне відділення з діагнозом «гострий обструктивний бронхіт». Із виписки історії хвороби встановлено, що при огляді відзначено гірсутизм, широке перенісся, низьку лінію росту волосся, неправильне розташування зубів (дворядний тип), готичне піднебіння, широкі брови, гіперпигментацію шкіри в ділянці шиї, пахвинних ямках, на медіальній поверхні стегон. Призначена консультація генетика (каріотип 46XX, рекомендовано обстеження крові на вміст аміногліканів). Обстеження не проводилися. Зі слів матері, у дитини часто були прояви ацетонемічного синдрому. У віці 10 років із різким болем у животі госпіталізована в дитяче хірургічне відділення, встановлено діагноз: виразка

дванадцятипалої кишки, ерозивний гастродуоденіт. Після встановлення діагнозу двічі із рецидивом хвороби лікувалася в гастроентерологічному відділенні. Остання госпіталізація із загостренням виразки була у віці 12 років. При огляді: грубі риси обличчя, губи сухі, нігті обох рук і ніг потовщені, гіперпигментація всіх складок шкіри, гіпертрихоз. При інтраоральному огляді виявлено хронічний маргінальний гінгівіт, каріозні, неправильно розташовані зуби, макроглосію. Її зріст становив 132 см (стандартне відхилення (SDS) —3,04), маса тіла — 22 кг (SDS —2,32), індекс маси тіла — 12,76 кг/м². Статеві ознаки — препубертат. Зовнішнє обстеження статевих органів показало збільшений і спотворений клітор (клітор-індекс: 60 мм² при нормі < 35 мм²). Кістковий вік відповідав паспортному (12 років). Призначена консультація генетика та ендокринолога. При обстеженні виявлено гіперглікемію (глюкоза крові натще — 5,12, після прийому їжі — 12,3 ммоль/л), підвищення рівня аланінамінотрансферази — 131 од/л (норма 5–30 Од/л), аспартатамінотрансферази — 56 од/л (норма 10–40 Од/л), дисліпідемію, підвищення рівня інсуліну до 389 мкОД/мл. Глікозильований гемоглобін — 9,5 % (норма до 6,4 %), фруктозамін — 367 ммоль/л (норма 205–285 ммоль/л), глюкоза в сечі — до 1 %. Антитіла до GAD і IA-2 — негативні. Ацетону в сечі немає. Сироватковий рівень бета-оксибутирату — норма. Загальний аналіз крові, сечі без патологічних змін, мікроальбумінурія — 58,1 мг/л (норма до 23 мг/л). Рівень лютеїнізуючого, фолікулоstimулюючого, тиреотропного гормонів, вільного тироксину, соматотропного гормону, секс-стероїдзв'язуючого глобуліну, пролактину в межах норми.

Абдомінальне ультразвукове дослідження виявило збільшену в розмірах печінку з дифузним підвищенням щільності паренхіми без фіброзу, ультразвукове дослідження яєчників — полікістоз, магнітно-резонансна томографія — нормальні розміри шишкоподібної залози. Генетичне дослідження: гетерозиготні мутації INSR для с.90C>A і с.712G>A, що є нонсенс- і місенс мутаціями. Ендокринологом призначена терапія, рекомендована консультація через 3 місяці. Гіперглікемія була резистентна до високих доз інсуліну.

Висновки

Симптоми синдрому Рабсона — Менденхолла відрізняються в кожному конкретному випадку, однак його можна запідозрити уже на першому році життя за відставанням у прибавці маси тіла, стигмами розвитку (грубі риси обличчя, аномалії зубів, гіперпигментація), аномально сухою шкірою, гіперглікемією й резистентністю до інсуліну, а також за додатковими ознаками (збільшений живіт, аномальний клітор, часті зригування, кетоацидоз). Діагноз підтверджується генетичними дослідженнями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Kuraeva TL, Zil'berman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Sakharny diabet*. 2011;14(1):20-7. doi: 10.14341/2072-0351-6246. (In Russian).
2. Atanesyan RA, Klymov LYa, Vdovyna TM, et al. Rabson-Mendenhall syndrome in a 13 y.o. child (clinical case). *Sakharny diabet*. 2015;18(1):110-114. doi: 10.14341/DM20151110-114. (In Russian).
3. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *J Diabetes Metab*. 2012;3(05):2-17. doi: 10.4172/2155-6156.1000198.
4. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316(5829):1341-5. doi: 10.1126/science.1142382.
5. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, El-liott KS, Lango H, Timpson NJ, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316(5829):1336-41. doi: 10.1126/science.1142364.
6. Cook D, Taborsky G. B-cell function and insulin secretion. In: *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. H. Rifkin's and DR Porte, editors. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science; 1990. pp. 89-103.
7. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010;42(7):579-89. doi: 10.1038/ng.609.30.
8. Scott RA, Lagou V, Welch RP. Large-scale association study using the Metabochip array reveals new loci influencing glycemic traits and provides insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet*. 2012;44(9):991-1005. doi: 10.1038/ng.2385.
9. Rabson S, Mendenhall E. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *Am J Clin Pathol*. 1956; 26(3):283-90. PMID 13302174.
10. Bastaki F, Nair P, Mohamed M, Khadora MM, Saif F, Tawfiq N, Al-Ali MT, Hamzeh AR. Identification of a Novel Homozygous INSR Variant in a Patient with Rabson-Mendenhall Syndrome from the United Arab Emirates. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(1):64-8. doi: 1.1159/000447090.
11. Ros P, Colino-Alcol E, Grasso V, Barbetti F, Argente J. Severe type A insulin resistance syndrome due to a mutation in the insulin receptor gene. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Jan;82(1):e30-4. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.03.008.
12. Sinnarajah K, Dayasiri MB, Dissanayake ND, Kudagamana ST, Jayaweera AH. Rabson Mendenhall Syndrome caused by a novel missense mutation. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:21. Epub 2016 Nov 17. doi: 10.1186/s13633-016-0039-1.
13. Gupta J, Daniel JM, Vasudevan V. Rabson-Mendenhall syndrome. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2012 Jul-Sep;30(3):279-82. doi: 10.4103/0970-4388.105026.
14. Hassan I, Altaf H, Yaseen A. Rabson-mendenhall syndrome. *Indian J Dermatol*. 2014 Nov;59(6):633. doi: 10.4103/0019-5154.143579.
15. Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Azzouz H, Boudabbous H, Lascols O, Ben Turkia H, Tebib N. A novel homozygous missense mutation in the insulin receptor gene results in an atypical presentation of Rabson-Mendenhall syndrome. *Eur J Med Genet*. 2016;59(1):16-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.015.
16. Ardon O, Procter M, Tyrdik T, Longo N, Mao R. Sequencing analysis of insulin receptor defects and detection of two novel mutations in INSR gene. *Molec Genet Metab Reports*. 2014;1:71-84. doi: 10.1016/j.ymgmr.2013.12.006.

Отримано 21.05.2017 ■

Сорокман Т.В., Молдован П.М., Макарова Е.В.
ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Особый случай инсулинорезистентности у девочки 12 лет (синдром Рабсона — Менденхолла)

Резюме. В статье приведены результаты обзора литературы по синдрому Рабсона — Менденхолла и описан клинический случай этого синдрома. Причиной инсулиновой резистентности при синдроме Рабсона — Менденхолла является мутация гена рецептора к инсулину (INSR). Синдром Рабсона — Менденхолла встречается у детей обоих полов. Распространенность этого заболевания неизвестна. Генетический риск для потомства высок. Кариотип при этом синдроме нормальный. В большинстве случаев у пациентов присутствуют дополнительные особенности этого синдрома. Симптомы синдрома Рабсона — Менденхолла отличаются в каждом конкретном случае, однако его можно заподозрить уже на первом году жизни по отставанию в прибавке мас-

сы тела, стигмам развития (грубые черты лица, аномалии зубов, гиперпигментация), аномально сухой коже, гипергликемии и резистентности к инсулину, а также по дополнительным признакам (увеличенный живот, аномальный клитор, частые срыгивания, кетоацидоз). Диагноз подтверждается генетическими исследованиями. Описанный клинический случай представляет несомненный интерес с точки зрения сочетания язвы двенадцатиперстной кишки, сахарного диабета, имевшего лабильное течение и проявлявшегося частыми эпизодами кетоацидоза, и особенностей мутации INSR.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; мутация гена рецептора к инсулину (INSR); синдром Рабсона — Менденхолла

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan, O.V. Makarova
Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

A special case of insulin resistance in a 12-year-old girl (Rabson-Mendenhall syndrome)

Abstract. The article presents the results of literature review on Rabson-Mendenhall syndrome and a clinical case of this syndrome in an adolescent girl. The cause of insulin resistance in Rabson-Mendenhall syndrome is a mutation of the insulin receptor gene (INSR). Rabson-Mendenhall syndrome occurs in children of both sexes. The prevalence of the disease is unknown. The genetic risk for descendants is high. Karyotype is normal. Most of the patients have additional features of this syndrome. Symptoms of Rabson-Mendenhall syndrome differ in each case, but it can be suspected already in the first year of life for the lag in weight gain, malforma-

tions (coarse facial features, abnormal teeth, hyperpigmentation), abnormally dry skin, hyperglycemia and insulin resistance, as well as additional features (enlarged abdomen, abnormal clitoris, frequent vomiting, ketoacidosis). The diagnosis is confirmed by genetic researches. The present clinical case might be interesting in terms of combination of duodenum ulcer and labile diabetes mellitus, which manifested by frequent episodes of ketoacidosis, and features of INSR mutations.

Keywords: insulin resistance; mutations of the insulin receptor gene; Rabson-Mendenhall syndrome