СОЧЕТАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА С ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТКИ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *HNF1B* С.54_с>Т:Р/181Х (MODY 5)Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов¹, К.С. Никитин¹, А.Х. Гумерова²¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва²Казанская областная детская клиническая больница, Казань

ВВЕДЕНИЕ. MODY 5 относится к одному из 18 известных подтипов MODY. Эта моно-генная форма сахарного диабета (СД) характеризуется сочетанием СД с поликистозом почек и врожденными аномалиями внутренних гениталий у девочек. В 1997 году этот подтип был впервые описан в семье, где этой формой MODY страдали несколько поколений. Клинические проявления могут быть достаточно полиморфны, и мутации в гене *HNF1b* нередко ассоциируют только с почечной недостаточностью. Часто диабет манифестирует уже после появления болезни почек. Средний возраст начала MODY5 — 24 года, но манифестация варьирует от возраста 15 дней до 61 года. В большинстве случаев требуется инсулинотерапия. У пациентов снижена секреция инсулина во внутриутробном периоде, поэтому для детей характерно рождение с низкой массой тела. Часто имеет место атрофия поджелудочной железы, с нарушением экзокринной функции, в связи с чем, в диагностических целях, целесообразно использование КТ или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. Особенностью данного подтипа MODY также является гиперурикемия и подагра в молодом возрасте. Отмечается снижение уровня магния в плазме, умеренное повышение уровня ферментов печени. Также у таких пациентов возможно наличие расстройств аутистического спектра, проблемы с социальным взаимодействием, нарушения поведения в раннем возрасте, задержка психомоторного развития и когнитивные нарушения. В общей структуре MODY, подтип 5, связанный с мутацией в гене, кодирующем ядерный фактор гепатоцитов 1В (*HNF1b*), встречается достаточно редко, в 5–10% случаев, по данным литературы. Также описано, что у женщин с пороками развития почек и матки, мутации в гене *HNF1b* встречались в 18% случаев. В связи с редкостью данной патологии и ее недостаточной изученностью, в частности, без анализа генотип-фенотипа в большинстве сообщений, приводим наше наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. У пациентки Д. в возрасте 9 лет появились жалобы на полидипсию, снижение массы тела. Гликемия 9 ммоль/л. HbA_{1c} 6,7%, гликемия натощак 6,65 ммоль/л, через 1 ч после завтрака — 11,56 ммоль/л, уровень инсулина соответственно 63.5 и 139 мкЕд/мл. Индексы Саго 0,1 ($N > 0,3$), НОМА 18,77 ($N < 3?$) свидетельствовали о наличии инсулинорезистентности (ИР). АТ к GAD, IA-2, ICA, IAA не обнаружены. Выявлена микроальбуминурия до 67,0 мг/л. При УЗИ: в паренхиме правой почки — аваскулярные включения неправильной формы. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена патогенная мутация в гене *HNF1b*, гетерозиготный вариант: с.54_с>Т:Р/181Х (MODY 5). Является нонсенс-мутацией. При обследовании родителей и брата девочки упомянутой мутации не обнаружено. В возрасте 11 лет: HbA_{1c} 7,17%; при УЗИ: очаги в паренхиме обеих почек 3,5–8 мм. По результатам СКТ забрюшинного пространства: в проекции обеих почек визуализируются очаги с четкими контурами, от 4 до 13 мм в диа-метре. Структура поджелудочной железы неоднородна за счет множественных очагов в проекции головки. Наследственность по СД и почечной патологии не отягощена. Отец, мать, старший брат — здоровы, мутации в гене *HNF1b* не выявлено.

При обследовании в ЭНЦ в возрасте 11 лет: рост: 166,1 см, SDS: 2,42, ИМТ: 21,2 кг/м², SDS ИМТ: 1,16. Подкожножировая клетчатка: развита избыточно, распределена равномерно. Половое развитие: Таннер 2 ст. (B3, P3, Me abs). HbA_{1c} — 8,1%. Проба с жидким завтраком: гликемия (ммоль/л): 0' — 7,89, 60' — 11,4, 120' — 10,93; инсулин (мкМЕ/мл) — 0' — 26,03, 60' — 98,58, 120' — 80,47. Диагностирована инсулинорезистентность (ИР) — индекс НОМА 9,13 при норме <3,2. Инициирована терапия бигуанидами по 500 мг 2 р/сут, назначены ингибиторы АПФ (Энап) в дозировке 1,25 мг/сут.

В 12 лет: HbA_{1c} 8,1%, проба с жидким завтраком: нарастание гликемии: 0' — 7,74, 60' — 15,05, 120' — 14,48 ммоль/л; снижение секреции инсулина: 0' — 11,13, 60' — 105,8, 120' — 42,54 мкМЕ/мл; снижение индексов ИР (НОМА 3,83). По результатам КЛЭМП-теста: М-индекс 3,45 мг/кг/мин соответствует умеренному снижению чувствительности к инсулину. Инициирована инсулинотерапия — Гларгин 5ЕД (0,1 ЕД/кг/сут).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Описанный случай демонстрирует редкую форму MODY5: сочетание поражения почек с СД. СД — неаутоиммунный, с ИР, быстрым истощением инсулярного аппарата, достаточно стабильным течением диабета с низкой потребностью в инсулине.

Мутация $c.54_{1c}>T:p/R181X$ в гене *HNF1B* описана ранее, но это первый случай манифестации СД в сочетании с поликистозом почек в детском возрасте. Мы также не встретили случаев подобной мутации *de novo* в доступной нам литературе. Особенностью данного наблюдения является также наличие выраженной ИР, генез которого пока неясен.

У пациентов с MODY5 рекомендовано проведение УЗИ почек, при наличии патологии, каждые 3–5 лет, определение уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации ежегодно. Если СД не манифестировал, требуется ежегодное определение уровня гликированного гемоглобина. Также рекомендовано определение уровня магния в плазме, печеночных ферментов, альбумина, билирубина, эластазы и уратов в моче.