

На правах рукописи

Овсянникова Алла Константиновна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА
ТИПА MODY У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ДАННЫЕ
ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Воевода Михаил Иванович

доктор медицинских наук

Рымар Оксана Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Демидова Татьяна Юльевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии

доктор медицинских наук

Бурумкулова Фатима Фархадовна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ведущий научный сотрудник

доктор медицинских наук, профессор

Самойлова Юлия Геннадьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» февраля 2021 г. в ___–___ на заседании Диссертационного Совета Д 003.011.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>).

Автореферат разослан « _____ » _____ 202_ года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мустафина Светлана Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научно-исследовательской работы. Во всём мире наблюдается тенденция к увеличению количества молодых пациентов с сахарным диабетом (СД) (возраст дебюта до 45 лет) [Суплотова Л.А. и соавт., 2012; International Diabetic Federation, 2019]. Очень важно своевременно определить тип СД, поскольку наряду с сахарным диабетом 1 типа (СД1), сахарным диабетом 2 типа (СД2), LADA существуют более редкие моногенные формы, которые возникают в результате патогенных мутаций в ассоциированных генах [Зубкова Н.А. и соавт. 2017; Гроева О.А. и соавт., 2016]. К моногенным формам диабета относится неонатальный сахарный диабет и «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY), отличающиеся клиническим течением, подходами к терапии и прогнозом. По оценкам исследователей, от 4 до 13 % случаев развития СД у лиц молодого возраста обусловлены моногенными типами [Fendler W. et al, 2012; Stride A. et al, 2014].

Не всегда удаётся безошибочно выявить тип СД на основании клинических признаков, тогда следует рассмотреть возможность использования гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов обследования [Саприна Т.В, 2016]. Определение таких форм диабета, как MODY, возможно лишь при проведении молекулярно-генетического исследования (МГИ). Необходимость диагностики MODY связана с тем, что назначение сахароснижающей терапии при этом типе СД имеет особенности. Данной категории пациентов не всегда требуется назначение инсулина, а лечение в большинстве случаев проводится пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), среди которых эффективны препараты сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), иногда достаточно рекомендаций по режиму питания.

Диагностика MODY имеет большое значение как для пациентов (отсутствует абсолютная потребность в экзогенном инсулине, нормогликемия в большинстве случаев достигается соблюдением низкоуглеводной диеты или приёмом ПССП), так и для их родственников (высокая вероятность носительства мутаций у родственников, что требует более тщательного сбора семейного анамнеза и определения показателей углеводного обмена). До 80 % случаев MODY своевременно не выявляются или моногенные формы диабета ошибочно диагностируются как СД1 и СД2, поэтому пациенты с некорректно верифицированным типом часто получают неадекватное лечение, особенно инсулинотерапию [Shields B.M., et al, 2012].

В мире имеются единичные публикации клинических случаев редких типов MODY, что показывает необходимость их тщательного изучения и описания. К настоящему моменту

в России есть Федеральные рекомендации по диагностике и лечению MODY у детей и подростков [Зильберман Л.И. и соавт., 2013], но нет аналогичных рекомендаций для лиц молодого возраста, так как большинство исследований по изучению течения MODY в России проводится среди детей и подростков. Ранее в России не оценивалась частота сопутствующих заболеваний, показатели вариабельности глюкозы при использовании суточного мониторинга глюкозы и эффективность современных классов сахароснижающих препаратов при наблюдении в течение нескольких лет за лицами молодого возраста с MODY. Комплексное изучение генетических, клинических и метаболических показателей при проведении динамического наблюдения за пациентами молодого возраста с распространёнными типами MODY обуславливает высокую актуальность данной темы.

Степень разработанности темы исследования. Распространённость сахарного диабета во всём мире увеличивается в эпидемических масштабах, также растёт количество молодых пациентов (дебют диабета до 35 лет) с данной нозологией. В этой возрастной группе сложно определить тип СД, поскольку может диагностироваться СД1, СД2, MODY и LADA. Верификация диагноза позволяет назначить адекватную терапию, спланировать ведение беременности и провести профилактику специфических осложнений, поэтому для пациентов молодого возраста следует применять персонализированный подход, в том числе использование МГИ.

Изучение молекулярно-генетических механизмов, клинических и лабораторных детерминант, ассоциированных с семейными формами сахарного диабета, с помощью современных методов обследования может заложить основу разработки алгоритма для идентификации лиц молодого возраста с высоким риском развития сахарного диабета. До настоящего времени не сформированы рекомендации по диагностике и ведению MODY у пациентов с дебютом заболевания до 35 лет. Изучение и определение генетических, клинических и лабораторных характеристик начала MODY и динамическое наблюдение за лицами с этим типом СД является важным аспектом эндокринологии и персонализированной медицины.

Цель исследования: изучить клинические, лабораторные характеристики и генетические аспекты наиболее распространённых типов MODY (GCK-MODY, HNF1A-MODY) при трёхлетнем наблюдении и определить частоту MODY среди лиц молодого возраста с фенотипическими проявлениями данной формы сахарного диабета.

Задачи исследования:

1. Определить частоту MODY среди лиц молодого возраста с фенотипическими признаками MODY в Сибирском Федеральном округе России.

2. Оценить частоту мутаций в генах *GCK* и *HNF1A* у лиц молодого возраста с MODY в Сибирском Федеральном округе России.

3. Определить клинические и лабораторные характеристики распространённых типов MODY (*GCK*-MODY и *HNF1A*-MODY) у лиц молодого возраста при трёхлетнем наблюдении.

4. Изучить наиболее значимые клинические и лабораторные маркёры для проведения дифференциальной диагностики MODY и сахарного диабета 2 типа у лиц молодого возраста и разработать показания для выполнения молекулярно-генетического исследования MODY.

5. Оценить показатели углеводного обмена у беременных женщин с MODY.

6. Изучить эффективность современных сахароснижающих препаратов при распространённых типах MODY (*GCK*-MODY и *HNF1A*-MODY).

Научная новизна работы. Впервые в Сибирском Федеральном округе (СФО) России определена частота MODY среди лиц с началом СД до 35 лет и фенотипическими проявлениями MODY, она составила 25 %. До проведения МГИ большинство пациентов наблюдались с диагнозами «сахарный диабет 2 типа» (60 %) и «нарушенная гликемия натощак» (НГН) (27 %). Впервые в СФО выявлена частота наиболее распространённых типов MODY: *GCK*-MODY – 68 %, *HNF1A*-MODY – 28 %. Верифицированы и описаны редкие типы MODY: *HNF1B*-MODY (MODY5) и *ABCC8*-MODY (MODY12). Впервые в СФО создана когорта лиц с MODY, которая находится под динамическим наблюдением с 2014 года, что позволит в дальнейшем проводить изучение течения данного типа СД.

Впервые в России проведено динамическое наблюдение и комплексное обследование пациентов молодого возраста с MODY: изучен наследственный анамнез по нарушениям углеводного обмена (НУО); определены сопутствующие заболевания и их течение; оценены метаболические показатели наиболее распространённых типов MODY, а также результаты лечения. Выявлено, что при MODY НУО чаще диагностируются у родственников первой степени родства более, чем в трёх поколениях и у большего количества родственников в возрасте до 35 лет, чем при СД2. При *GCK*-MODY чаще выявляется СД у отцов пробандов и у родственников более, чем в трёх поколениях. При *HNF1A*-MODY НУО чаще определяются у матерей и у родственников первой степени родства, в отличие от других типов.

У большинства пациентов с *GCK*-MODY в течение трёх лет наблюдения выявлены стабильные показатели артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), гликированного гемоглобина (HbA1c) (Me составляла 6,3 [6,0; 6,9] % и 6,5 [6,1; 7,0] %, $p = 0,130$), гипергликемии натощак (Me глюкозы плазмы натощак (ГПН) составляла 6,3 [5,8; 7,0] ммоль/л и 6,0 [5,5; 7,0] ммоль/л, $p = 0,240$); у 18 % отмечено ухудшение показателей углеводного обмена (уровень гликемии и HbA1c достиг диабетических значений). У

пациентов с GCK-MODY по результатам непрерывного мониторинга глюкозы с использованием программы «GLINVA» (свидетельство № 2019660636, зарегистрирована 09.08.2019) выявлена низкая вариабельность глюкозы в течение суток, что вероятно обуславливает невысокую частоту развития диабетических осложнений. У лиц с HNF1A-MODY также определено медленно прогрессирующее течение: Me HbA1c составляла 7,0 [6,6; 7,6] % и 7,2 [6,7; 7,5] % ($p = 0,102$); ГПН – 7,0 [6,9; 8,3] ммоль/л и 7,0 [6,0; 7,7] ммоль/л ($p = 0,080$). Однако у обследованных пациентов с мутациями в гене *HNF1A* без избыточной массы тела и ожирения обнаружена высокая частота гипохолестеринемии липопротеинов высокой плотности (гипоХС-ЛПВП) (36 %), гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности (гиперХС-ЛПНП) (21 %) и артериальной гипертензии (АГ) (29 %).

Определено, что назначение современных сахароснижающих препаратов пациентам с GCK-MODY не приводит к значимому снижению уровня ГПН и HbA1c. У лиц с HNF1A-MODY показано улучшение показателей гликемического профиля при назначении ингибиторов ДПП-4 и ингибиторов натрий-глюкозного-котранспортера-2 (НГЛТ2), как и при использовании ПСМ.

Впервые в России проведено изучение стоматологического статуса у случайно выбранных пациентов с MODY. У всех обследуемых были диагностированы заболевания полости рта, которые существенно не влияли на качество жизни, и, вероятно, могут быть обусловлены хорошей компенсацией СД.

У женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД), с мутациями и без мутаций в генах, ассоциированных с развитием MODY, не выявлено различий в клинических и метаболических характеристиках, однако, у большинства (89 %) беременных женщин с подтвержденным MODY, имелся отягощенный по НУО наследственный анамнез – гипергликемия выявлялась у родственников до 35 лет, не имеющих избыточную массу тела и ожирение.

Впервые у лиц молодого возраста определены маркёры, позволяющие провести дифференциальную диагностику MODY и СД2, которые ранее были представлены только для детей и подростков [Дедов И.И. и соавт., 2019; Зильберман Л.И. и соавт., 2013].

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые для жителей СФО создан центр молекулярно-генетической диагностики и лечения моногенных форм диабета. Сформулированы показания для проведения МГИ распространённых типов MODY у лиц молодого возраста в СФО. На основании разработанной схемы дифференциальной диагностики типа СД у лиц молодого возраста врачи-эндокринологи проводят верификацию типа СД и при необходимости направляют пациентов на проведение МГИ, которое включено в программу оказания высокотехнологичной медицинской помощи (№ 20.00.56.001) в

клинике НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Разработанная компьютерная программа «GLINVA» для оценки показателей вариабельности глюкозы (ВГ) при MODY активно используется в практическом применении врачами-эндокринологами. Программа применяется для оценки суточной ВГ, риска развития гипогликемии у лиц молодого возраста с диагностированным MODY. Данный подход позволяет оценить показатели углеводного обмена, эффективность проводимой терапии и при необходимости провести её коррекцию. Программа «GLINVA» содержит уникальную информацию и не имеет аналогов.

Результаты исследования активно используются в работе врачей-эндокринологов СФО и расширяют существующие на сегодняшний день представления о частоте и течении MODY у лиц молодого возраста.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнялось в три этапа. На первом этапе сформирована группа пробандов с диагностированным НУО до 35 лет для проведения МГИ. Обследование пациентов с ранее диагностированным НУО проведено в консультативно-диагностическом отделении НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН с 2014 по 2019 гг. 197 пробандов в возрасте от 5 до 35 лет были направлены эндокринологами СФО с клиническим диагнозом «MODY» для подтверждения/исключения данной нозологии. 162 пациента из данной группы соответствовали критериям включения для проведения МГИ, им выполнено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с MODY 1–14, с дальнейшей верификацией патогенных мутаций по Сенгеру.

На втором этапе после определения патогенных мутаций, ассоциированных с любым типом MODY у пробандов, была проведена диагностика НУО у родственников первой и второй степени родства, доступных для исследования (родственники некоторых пробандов проживают в других городах). При выявлении у них гипергликемии им было выполнено МГИ для верификации мутаций, которые были обнаружены у пробандов. Если у всех родственников первой степени родства определялась нормогликемия натощак и нормогликемия после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), то им тоже проводилось МГИ. Также поиск идентичных пробандам мутаций проводился у других родственников с СД в анамнезе. Всего обследовано 96 родственников пробандов с MODY.

Группа лиц с подтверждённым MODY (пробанды и их родственники) в 2014–2015 гг. находилась под динамическим наблюдением: с 2016 по 2018 гг. (третий этап). Через 3 года после первого приёма им были проведены идентичные биохимические и лабораторные исследования.

Группа сравнения сформирована из 94 пациентов с началом СД2 до 35 лет, сопоставимая с группой лиц с MODY по полу, возрасту, продолжительности течения НУО. Проведенный на заключительном этапе статистический анализ данных и построение логистической регрессионной модели позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Среди лиц с началом сахарного диабета до 35 лет и фенотипическими проявлениями MODY частота MODY составила 25 %. Среди всех типов MODY в Сибирском Федеральном округе России преобладает GCK-MODY. Для лиц с MODY в отличие от сахарного диабета 2 типа характерна нормальная масса тела, наличие родственников с верификацией гипергликемии до 35 лет, более чем в 3 поколениях, не имеющих избыточной массы тела и ожирения при выявлении гипергликемии.

2. Для большинства пациентов с GCK-MODY характерно бессимптомное, стабильное течение заболевания с преобладанием невысокой гипергликемии натощак, которая сохраняется при применении антигипергликемических препаратов. При GCK-MODY у большинства пациентов целевые уровни гликированного гемоглобина достигаются соблюдением низкоуглеводной диеты и коррекцией образа жизни, при назначении сахароснижающей терапии сохраняется умеренная гипергликемия натощак, сопоставимая с уровнем гипергликемии у лиц, соблюдающих диету.

3. У лиц с мутациями в гене *HNF1A* при диагностике заболевания в большинстве случаев имеются клинические симптомы сахарного диабета, наблюдается более неблагоприятный метаболический профиль по сравнению с пациентами с GCK-MODY и с сахарным диабетом 2 типа. Обнаружена высокая частота гипоХС-ЛПВП, гиперХС-ЛПНП, артериальной гипертензии, что обуславливает раннее назначение липидснижающей и антигипертензивной терапии. Большинству пациентов с *HNF1A*-MODY рекомендовано назначение пероральных сахароснижающих препаратов, таких как производные сульфонилмочевины и ингибиторы ДПП-4.

4. Различия в клинических и лабораторных характеристиках течения сахарного диабета у беременных женщин с патогенными мутациями в генах, ассоциированных с MODY, и без мутаций определяются только в особенностях наследственного анамнеза по нарушениям углеводного обмена.

Степень достоверности. Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы:

$$N_{\min} = 15.4 * (p * (1-p)) / W^2$$

где: p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с MODY составил 76 человек. Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, функционально-диагностических и лабораторных методик. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 20.0).

Внедрение результатов. Схема проведения дифференциальной диагностики типа СД у пациентов с началом заболевания до 35 лет, показания для проведения МГИ MODY используются при верификации типа диабета в клинике НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, а также в учебном процессе – в программе ординатуры НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, в Новосибирском государственном медицинском университете и на медицинском факультете Новосибирского государственного университета. Разработанная программа «GLINVA» для оценки результатов суточного мониторирования глюкозы применяется в практике врачей-эндокринологов консультативно-диагностического отделения клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Апробация работы. Результаты работы представлены и обсуждены автором на: 32-м Мировом конгрессе по внутренним болезням (Сеул, 2014); 5-м Мировом конгрессе по сахарному диабету и метаболизму (Лас-Вегас, 2014); 18-м Конгрессе по эндокринологии Южной Азии (Куала-Лумпур, 2015); Конгрессе Здрав 2015 «Технологии опережающие будущее» (Томск, 2015); 13-й Глобальной конференции по управлению сахарным диабетом (Бирмингем, 2016); научно-практической конференции «Современные аспекты терапии и профилактики артериальной гипертензии» (Новосибирск, 2016); Конгрессе Здрав 2016 «Здравоохранение России. Технологии, опережающие будущее» (Томск, 2016); Международном симпозиуме по системной биологии и биомедицине (Новосибирск, 2016); 3-м Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2017); 2-й Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2017: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2017); 12-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017); 85-м Конгрессе по изучению атеросклероза (Прага, 2017); 1-м Конгрессе эндокринологов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2018); Международном симпозиуме по системной биологии и биомедицине (Новосибирск, 2018); 27-м Европейском конгрессе по сахарному диабету (Рим, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной

эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, 2018); Мировом конгрессе по внутренним болезням (Кейп Таун, 2018); Европейском конгрессе по детской эндокринологии (Кейп Таун, 2018); 3-й Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2019); Международном симпозиуме по системной биологии и биомедицине (Новосибирск, 2020).

Исследование поддержано стипендией Президента РФ для молодых учёных и аспирантов (2013–2015 гг.); грантом Российского научного фонда (2014–2016 гг.), продлением Гранта Российского научного фонда (2017–2018 гг.); тревел грантом для молодых учёных Европейского Общества по изучению атеросклероза (2017); тревел грантом Новосибирского Государственного Университета для молодых преподавателей (2018); тревел грантом Европейского Общества кардиологов (2019). По теме научного исследования получена Премия Европейской Академии (2018), Государственная премия Правительства НСО (2020), Премия Мэрии города Новосибирска для молодых учёных в сфере науки и инноваций (2020).

Апробация диссертационной работы проведена на межлабораторном семинаре «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» 02.07. 2020 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных, 1 свидетельство о регистрации специализированной компьютерной программы, 2 монографии, 2 учебно-методических пособия, 11 статей в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации и 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Web of Science и/или Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 268 страницах машинописного текста, иллюстрирована 60 таблицами и 27 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, главы результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Список цитируемой литературы включает 325 источников, в том числе 43 российских и 282 зарубежных.

Личный вклад автора. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах выполнения научно-исследовательской работы. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор современной зарубежной и отечественной литературы, на основании которого определены критерии для формирования выборки. Врачам-эндокринологам СФО были обозначены критерии включения и исключения для участия пациентов с фенотипическими признаками MODY в исследовании. Автором проведён полный

клинический осмотр всех направленных пациентов и их родственников (более 350 человек), а также, повторный осмотр всех лиц с подтверждённым MODY после МГИ и через три года. После определения основной группы автором были осмотрены лица с сахарным диабетом 2 типа и сформирована группа сравнения. Автор также проводил осмотр беременных женщин с ГСД, определял показания для проведения МГИ и совместно с гинекологами определял тактику ведения беременности и послеродового периода.

Автор принимал участие в интерпретации МГИ, оценке и анализе результатов лабораторных обследований, в том числе, непрерывного мониторинга глюкозы. Автором создана база данных и совместно с соавторами зарегистрирована компьютерная программа по оценке ВГ на основании полученных результатов, проведена статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В соавторстве были написаны и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. Дизайн и методы исследования, а также образец информированного согласия на участие в исследовании, были рассмотрены и одобрены этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 2 от 11.02.2014).

Объект исследования. В 2014 – 2019 гг. 197 пробандов в возрасте от 5 до 35 лет были направлены эндокринологами города Новосибирска, Томска, Омска, Кемерово, Новокузнецка, Барнаула, Красноярска, Алтайского края в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН для подтверждения/исключения MODY. 162 пациента из данной группы соответствовали критериям включения для проведения МГИ. Из них 18 (11,1 %) пациентов ранее наблюдались с диагнозом СД1, 94 (58,0 %) – СД2, 34 (21,0 %) – с НГН, 16 (9,9 %) – с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ).

Критерии включения в группу пациентов с фенотипическими признаками MODY для проведения МГИ:

- подписание информированного согласия на участие в исследовании (у лиц моложе 18 лет информированное согласие подписывал один из родителей или опекун);
- нарушение углеводного обмена, подтверждённое двукратно в лаборатории. НТГ диагностировано при определении уровня глюкозы натощак менее 6,1 ммоль/л для цельной капиллярной крови (менее 7,0 ммоль/л для венозной плазмы) и через 2 часа после ПГТТ $\geq 7,8$ и менее 11,1 ммоль/л в цельной капиллярной крови или в венозной плазме. НГН расценивалась при выявлении глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ и менее 6,1 ммоль/л для цельной капиллярной крови ($\geq 6,1$ и менее 7,0 ммоль/л для венозной плазмы) и менее 7,8 ммоль/л в

цельной капиллярной крови или в венозной плазме. Диагноз СД был верифицирован на основании двукратного определения в лаборатории уровня глюкозы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л для цельной капиллярной крови (7,0 ммоль/л для венозной плазмы) и/или через 2 часа после ПГТТ, или случайного определения глюкозы в цельной капиллярной или венозной крови $\geq 11,1$ ммоль/л и/или HbA1c $\geq 6,5$ %;

– диагностирование нарушений углеводного обмена в возрасте до 35 лет для пробандов;

– отсутствие антител к β -клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), к тирозинфосфатазе (IA-2A);

– нормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида;

– отсутствие абсолютной потребности в инсулинотерапии;

– отсутствие кетоацидоза в дебюте заболевания.

Критерии исключения:

– наличие в анамнезе туберкулёза лёгких и других органов;

– инфицирование вирусом иммунодефицита человека в анамнезе;

– наличие инфекционного заболевания, вызванного вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, требующего противовирусного лечения;

– в анамнезе пациента имеются данные о злоупотреблении наркотическими веществами или алкоголизме в течение 2 лет до осмотра;

– приём лекарственных препаратов, в том числе, глюкокортикоидов, вызывающих гипергликемию;

– наличие подтверждённого неонатального сахарного диабета у пробанда;

– наличие у пробанда фенотипических признаков других генетических синдромов, в симптомокомплекс которых включается гипергликемия.

Группе пробандов (162 человека), соответствующим критериям включения/исключения, проведено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с развитием MODY1-14. MODY подтверждён у 40 пробандов.

После верификации патогенных мутаций, ассоциированных с любым типом MODY у пробандов, у родственников первой и второй степени родства, доступных для исследования, был проведен диагностический поиск НУО и выполнено МГИ генов MODY, мутации в которых обнаружены у пробандов. Также МГИ сделано другим родственникам при наличии СД в анамнезе. Всего обследовано 96 родственников пробандов с MODY, у 45 верифицированы идентичные мутации. Таким образом, MODY выявлен у 85 пациентов: у 40 пробандов и 45 их родственников (рисунок 1).

Группа лиц с подтверждённым MODY (пробанды и их родственники) в 2014–2015 гг.

находилась под динамическим наблюдением в течение 3 лет: с 2016 по 2018 гг. Через 3 года после первого приёма им были проведены идентичные биохимические и лабораторные исследования.

Среди пробандов, у которых не обнаружены мутации, ассоциированные с MODY1-14, отсутствуют специфические антитела, и сохраняется секреция эндогенного инсулина, был диагностирован СД2 (у 94 пациентов) (рисунок 1).

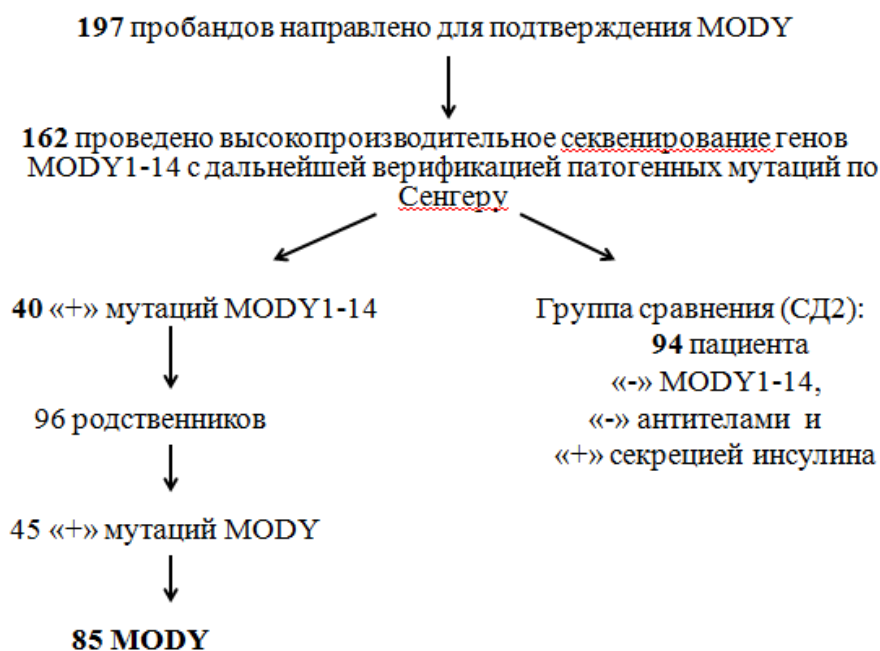


Рисунок 1 – Формирование группы лиц с MODY и группы с СД2

Таким образом, основная группа включает в себя 85 пациентов с различными типами MODY, а группа сравнения – 94 с СД2, диагностированным в возрасте до 35 лет. Группа сравнения сопоставима по полу и возрасту с основной группой.

Для изучения клинических и лабораторных характеристик MODY, выявленного во время беременности, сформирована группа пациенток с ГСД (23 пациентки). Критериями диагностики ГСД были: глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 5,1 < 7,0$ ммоль/л, через 1 час после ПГТТ $\geq 10,0$ ммоль/л, через 2 часа – $\geq 8,5 < 11,1$ ммоль/л. Этой группе пациенток проведено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с развитием MODY1-14. При верификации патогенных мутаций диагностировался MODY, пациентки без мутаций составили группу сравнения.

Методы исследования. 1. *Клиническое обследование.* После подробного сбора анамнеза (включая семейный анамнез) был проведён полный клинический осмотр каждого пациента: определение ИМТ, индекса объём талии/объём бёдер, осмотр кожных покровов и

видимых слизистых, пальпация лимфоузлов, аускультация лёгких, сердца и магистральных сосудов, определение отёков, пальпация щитовидной железы, живота.

Всем исследуемым масса тела определялась на электронных весах, рост – с помощью ростомера, ИМТ рассчитывался путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (m^2). У лиц 18 лет и старше избыточный вес диагностировался при ИМТ более $24,9 \text{ кг}/m^2$, ожирение – более $29,9 \text{ кг}/m^2$ (классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ 1997 г.). У лиц до 18 лет ИМТ оценивался по нормативам ВОЗ для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (standard deviation score). Диагностическим критериям ожирения считается SDS ИМТ > 2 (ВОЗ, 2007).

У всех пациентов дважды измерялось АД с интервалом 5 минут, в положении сидя. Оценку уровней АД у детей и подростков проводили в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с артериальной гипертензией», 2015 г. Нормальное АД – уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) меньше 90-го перцентиля по таблицам популяционного распределения АД в зависимости от роста, пола и возраста. АГ – уровни САД и/или ДАД равны или превышают 95-й перцентиль распределения АД соответственно росту, полу и возрасту. У лиц 18 лет и старше АГ диагностировалась при уровне АД выше 139/89 мм рт. ст. (ВНОК, 2009 г.).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек, щитовидной железы, сердца и брахиоцефальных сосудов проводилось на аппарате Toshiba Aplio 500.

Для изучения наличия патологических процессов в полости рта при MODY (ранее в России такие исследования не проводились), были выбраны случайным образом 9 пациентов (3 женщины и 6 мужчин) и им проведен осмотр стоматолога: 7 с GCK-MODY и 2 – с редкими типами MODY. Все данные записывались в амбулаторную карту пациента.

2. Биохимическое и гормональное исследование крови. У всех пациентов проводился забор венозной крови натощак. Кровь для биохимического, гормонального анализов и анализа на наличие антител забиралась из локтевой вены вакутейнером в положении сидя после 12 часового голодания. В сыворотке крови в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (заведующая лабораторией д.м.н. Каштанова Е. В.) определялись гормональные и биохимические показатели.

2.1. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных реактивов «BIOMERICA», Hannover, Germany определялись антитела к ICA (отрицательный результат – менее $0,95 \text{ МЕ}/мл$), антитела к GAD (отрицательный результат – менее $5 \text{ МЕ}/мл$), антитела к IA-2A (отрицательный результат менее $10 \text{ МЕ}/мл$).

2.2. С-пептид определялся методом ИФА, тест-набор «Monobind Inc.», USA. Референсные значения локальной лаборатории С-пептида составляют 0,7–1,9 нг/мл.

2.3. Гликированный гемоглобин HbA1c измерялся на приборе Nycocard READER II с использованием тест-систем Nycocard методом боратного аффинного анализа, референсные значения – менее 6,0 %.

2.4. Глюкоза венозной плазмы крови: уровень глюкозы крови определяли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов «BIOKON», Germany. Референсные значения 3,3–6,0 ммоль/л.

2.5. Креатинин и скорость клубочковой фильтрации: при определении концентрации креатинина в крови использовался кинетический метод Яффе, применялись реактивы «BIOKON», Germany. Нормативы локальной лаборатории для креатинина крови составляют 53–97 мкмоль/л для лиц женского пола, 62–115 мкмоль/л для лиц мужского пола. Уровень СКФ рассчитывался онлайн по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Условно нормальные значения СКФ для лиц женского пола составляют 80–130 мл/мин/1,73м², для мужского пола – 90–150 мл/мин/1,73м². У пациентов детского и подросткового возраста СКФ рассчитывалась по формуле Шварца: СКФ (мл/мин/1,73м²) = [0,0484 × рост (см)] / креатинин крови (ммоль/л). Для мальчиков старше 13 лет вместо коэффициента 0,0484 использовался 0,0616. Нормальный уровень СКФ для детей 2–12 лет составляет (133 ± 27) мл/мин/1,73м², старше 13 лет (мальчики) – (140 ± 30) мл/мин/1,73м², старше 13 лет (девочки) (126 ± 22) мл/мин/1,73м².

2.6. С-реактивный белок: определялся методом ИФА, с использованием реактивов «BIOMERICA», Hannover, Germany. Нормативы локальной лаборатории составляют менее 1 ЕД.

2.7. Липидный профиль: определение содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) проводили энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов «Bioscon», Germany. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л: ХС-ЛПНП = ОХС – (ХС-ЛПВП + (ТГ/5)) мг/дл [Friedwald D. S., 1972]. Целевые значения: ОХС < 4,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л, ХС-ЛПВП > 1,0 ммоль/л для лиц мужского пола, > 1,3 ммоль/л для женского пола [MachaF. et al, 2019; Дедов И.И. и соавт., 2017]. Референсные значения показателей липидного профиля для детей и подростков [Американская кардиологическая ассоциация, 2003]: ОХС < 200 мг/дл (5,2 ммоль/л), ХС-ЛПНП < 130 мг/дл (3,4 ммоль/л), ТГ < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), ХС-ЛПВП > 35 мг/дл (0,9 ммоль/л).

2.8. Тиреотропный гормон (ТТГ): определение базального уровня ТТГ в сыворотке крови проводили с использованием стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия) иммунохемилюминесцентным методом. Нормативы локальной лаборатории для ТТГ – 0,39 – 4,14 мЕд/л.

3. *Непрерывное мониторирование глюкозы.* Двадцати пациентам с верифицированным GSK-MODY (самый частый тип MODY) проведено непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) для определения ВГ. Использовалась портативная система Medtronic MiniMade, США. Для проведения исследования портативная система была запрограммирована на измерение уровня глюкозы каждые 5 минут в течение 5 суток у каждого пациента. Данные диагностического исследования были синхронизированы с программным обеспечением Medtronic CareLink®Pro. Программа Medtronic автоматически рассчитывала среднесуточное значение гликемии с учётом стандартного отклонения, гипогликемические и гипергликемические паттерны. Для дальнейшего использования результаты были преобразованы в таблицы формата Excel.

После проведения НМГ получено графическое значение уровня гликемии за время наблюдения. Данные о процентном соотношении гипо- и гипергликемии, количество гипогликемий, временной интервал нахождения пациента в гипергликемии недоступны для оценки. С целью последующей математической обработки полученных данных, подсчёта индексов ВГ, выбранных для интерпретации результатов данного исследования, была разработана и написана специализированная программа в виде калькулятора, которая автоматически обчисляет индексы ВГ в соответствии с их математическими формулами. При разработке калькулятора был выбран классический язык программирования Python 3.6.6, используемый для научно-исследовательских целей. Во время работы с большим объемом входных данных использовалась библиотека Pandas. Для реализации проекта был выделен отдельный абстрактный класс BaseIndex, от которого наследуются все остальные индексы. Этот класс определяет имя индекса, описание, размерность и пустую формулу индекса. Все дочерние индексы определяют имя, описание и размерность и переопределяют формулу расчета индекса. Для инициализации каждого индекса ему необходимо получить данные об измерениях уровня глюкозы в формате Pandas Data Frame. Формула для расчета индекса задаётся в методе `_value`, который переопределяется каждым дочерним классом.

Таким образом, после проведения НМГ и создания программы для оценки индексов ВГ были оценены показатели углеводного обмена у лиц с GSK-MODY.

4. *Молекулярно-генетическое исследование.* Для МГИ проводился забор венозной крови в объёме 5 миллилитров в пробирку с 4 % раствором цитрата натрия. Геномную ДНК

для секвенирования выделяли из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Качество извлеченной ДНК оценено с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec.Inc.USA) в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний (заведующий лабораторией д.м.н., профессор Максимов В.Н.) НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН под руководством академика РАН Воеводы М.И.

Для 162 пациентов проведено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с MODY (GS Junior, Roche), с использованием технологии NimbleGen SeqCap Target Enrichment, Roche, размер панели 182438 п.н. Анализ данных секвенирования включает картирование данных на геном человека версии GRCh38. Данные верифицированы прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру, которое выполнено 162 пробандам и 96 родственникам.

Оценка возможного функционально-значимого эффекта однонуклеотидных полиморфизмов проводилась с использованием программы PolyPhen-2 v2.2.5 [Adzhubei A., et al., 2010], SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) и PROVIAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>). Для предсказания влияния интронных замен на сплайсинг использовали программу SPANR [Xiong H.Y., et al., 2014].

Прямые и обратные праймеры для экзонов и границ экзонов были разработаны в программном обеспечении Primer-Blast (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием BioMaster LR HS-PCR (BiolabMix, Россия). Продукты ПЦР оценивали электрофорезом в 5 % полиакриламидном геле после визуализации с помощью раствора бромида этидия. Ампликоны очищали с использованием Agencourt AMPure Xp (BeckmanCoulter, USA). Реакции секвенирования проводили на автоматизированном ДНК-секвенаторе ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью набора для секвенирования BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США). Последовательности были проанализированы в программном обеспечении Vector NTI® Advance (Thermo Fisher Scientific). Версия hg19 генома человека служила эталонной последовательностью для выравнивания.

5. *Статистическая обработка полученных данных.* Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью программы IBM SPSS Statistics (версия 20.0). Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M), стандартное отклонение (σ). Данные представляли как ($M \pm \sigma$). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента, а при сравнении более двух – однофакторный анализ вариаций (ANOVA) с

апостериорным сравнением групп и с поправкой Бонферрони. При отсутствии нормального распределения вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна-Уитни. При сопоставлении зависимых переменных использовался Т-критерий Уилкоксона. Для сравнения зависимых бинарных переменных использовался критерий χ^2 – Макнемара. Связи между признаками оценивались вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона, для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для определения сопряжённости дихотомических переменных использовался χ^2 по критериям Пирсона или Фишера.

Независимый характер связи между переменными определялся путем вычисления парциальных корреляций. Для оценки зависимости одного признака от нескольких использовался многофакторный регрессионный анализ. Для оценки зависимости клинических и лабораторных параметров от типа СД использовалась бинарная логистическая регрессия. В таблице результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом. Между независимыми переменными отсутствовала мультиколлинеарность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Гендерные и возрастные характеристики групп. Группа MODY включала 85 пациентов: 40 пробандов и 45 родственников, лиц женского пола было больше, чем мужского: 52 (61,2 %) и 33 (38,8 %) соответственно ($p = 0,077$). Средний возраст пациентов при обнаружении гипергликемии был ($24,3 \pm 14,6$) лет, возраст на момент осмотра – ($29,2 \pm 17,4$) лет, медиана продолжительности НУО – 1,0 [0,0; 7,0] лет. У трети – 28 (32,9 %) возраст при диагностировании НУО был менее 18 лет, у 57 (67,1 %) – более 18 ($p = 0,020$). Группу с СД2 составили 42 представителя мужского пола (44,7 %) и 52 (55,3 %) – женского ($p = 0,249$). Средний возраст пациентов при выявлении гипергликемии был ($25,4 \pm 11,8$) лет, возраст на момент осмотра – ($30,2 \pm 13,9$) лет, медиана продолжительности НУО – 2,0 [1,0; 6,0] лет. У 29 (30,9 %) пациентов возраст при диагностировании СД был менее 18 лет, у 65 (69,1 %) – более 18 ($p = 0,030$). Группы пациентов с MODY и с СД2 сопоставимы по полу и возрасту при диагностировании гипергликемии.

До проведения МГИ 3 (7,5 %) из 40 пробандов ранее наблюдались с диагнозом СД1; 24 (60,0 %) – СД2; 11 (27,5 %) – с НГН; 2 (5,0 %) – с НТГ (таблица 1). У всех лиц с НГН при проведении МГИ верифицированы мутации в гене *GCK* (11 из 27; 40,7 %). У двоих из них (18,2 %) при проведении динамического наблюдения в течение трёх лет показатели

углеводного обмена достигли диабетических значений. Двое пациентов с НТГ имели мутации в гене *HNF1A* и в течение трёх лет показатели углеводного обмена достигли диабетических значений.

Таблица 1 – Характеристики лиц с фенотипическими признаками MODY и лиц с верифицированными мутациями в генах MODY

Характеристики		Пациенты с фенотипическими признаками MODY, n (%), (n = 122)	Пациенты с верифицированным и мутациями в генах MODY, n (%), (n = 40)
Диагноз до МГИ	СД1	15 (12,3)	3 (7,5)
	СД2	70 (57,4)	24 (60,0)
	НГН	23 (18,8)	11 (27,5)
	НТГ	14 (11,5)	2 (5,0)
Мужчины/женщины, n (%)		60 (49,2 %) / 62 (50,8 %)	13 (32,5 %) / 27 (67,5 %)*
Гипергликемия выявлена до 18/после 18 лет, n (%)		47 (38,5 %) / 75 (61,5 %)	17 (42,5 %) / 23 (57,5 %)
Имеют родственников 1, 2 и 3 степени родства с НУО, n (%)		110 (90,2 %)	37 (92,5 %)
Примечание: *($p_{м-ж} = 0,025$)			

2. Результаты молекулярно-генетического исследования типов MODY. У четверти (40 (24,7 %)) из 162 обследованных пробандов верифицированы мутации, ассоциированные с развитием различных типов MODY. Частота MODY в СФО среди лиц с фенотипическими проявлениями данного типа СД и началом заболевания до 35 лет составила 24,7 %. После верификации MODY у пробандов поиск аналогичных мутаций проведён 82 родственникам с НУО и 14 – первой степени родства с нормогликемией (всего обследовано 96 родственников). У 27 из 40 (67,5 %) пробандов выявлены родственники с идентичными мутациями. У 3 (7,5 %) пробандов не было родственников с НУО и при проведении МГИ мутации не выявлены у родственников первой степени родства; у 6 (15,0 %) пробандов семьи были недоступны для исследования и у 4 (10,0 %) – у родственников с гипергликемией мутации не верифицированы. Всего у 45 (46,9 %) из 96 обследованных родственников были обнаружены мутации, ассоциированные с развитием различных типов MODY.

В СФО, как и в Российской Федерации, превалирует GCK-MODY – 67,5 % (27 пробандов), HNF1A-MODY определён у 27,5 % (11 пробандов), редкие типы – у 5,0 % (2 пробанда). Среди редких типов MODY верифицированы HNF1B-MODY (MODY5) – 1 (2,5 %) пробанд и ABCC8-MODY (MODY12) – 1 (2,5 %) пробанд.

Развитие типов MODY обусловлено патогенными мутациями в генах, ассоциированных с MODY, что приводит к различным фенотипическим и лабораторным проявлениям данной формы СД. Для подробного изучения клинического течения этиологически разных типов MODY группа пациентов с этой формой СД (85 пациентов) разделена на 2 подгруппы с наиболее частыми типами MODY: GCK-MODY (59 пациентов (69,4 %) и HNF1A-MODY (20 пациентов (23,5 %)). Редко встречающиеся типы в анализе не учитывались из-за их незначительного количества (6 пациентов (7,1 %): по три человека каждого типа).

3. Характеристики отягощённого семейного анамнеза по нарушениям углеводного обмена пробандов с MODY. Среди пациентов с GCK-MODY и с HNF1A-MODY было 27 (45,8 %) и 11 (55,0 %) пробандов соответственно. Таким образом, для анализа наследственного анамнеза в зависимости от типа СД все пробанды разделены на 3 группы: 1-я – лица с GCK-MODY (27 пациентов); 2-я – HNF1A-MODY (11) и 3-я – СД2 (94).

При сравнении семейного анамнеза при GCK-MODY, HNF1A-MODY и СД2 определено, что при GCK-MODY достоверно чаще выявляется наличие родственников 2–3-й степени родства с СД, чем при HNF1A-MODY (14 пациентов – 51,9 % и 1 пациент – 9,1 % соответственно), ($p = 0,019$); чаще отягощённая наследственность более чем в трёх поколениях, по сравнению с СД2 (15 пациентов – 55,6 % и 28 пациентов – 29,8 % соответственно), ($p = 0,009$). НУО у родственников пробандов с GCK-MODY чаще верифицируется до 35 лет (13 пациентов – 48,1 % и 23 пациента – 24,5 %), ($p = 0,011$) и, в большинстве случаев, среди первой степени родства (25 пациентов – 92,6 % и 54 пациента – 57,4 %), ($p = 0,003$), чем при СД2. При HNF1A-MODY родственники с СД и ожирением определялись реже, чем при СД2 (ни у одного пациента, и у 32 пациентов – 34,0 %), ($p = 0,018$).

Таким образом, определено, что среди лиц с MODY чаще НУО диагностируются у родственников первой степени родства, более чем в трёх поколениях и у большего количества родственников в возрасте до 35 лет, чем при СД2. При СД2 достоверно чаще у родственников пробандов определяется избыточная масса тела и ожирение. Полученные данные об особенностях семейного анамнеза по НУО у пробандов следует учитывать при проведении дифференциального диагноза типа СД у лиц молодого возраста.

4. Клинические характеристики пациентов с MODY. Так как у детей и у взрослых различаются некоторые клинические и лабораторные показатели (определение избыточной массы тела, АГ, распространённость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), дислипидемии и т.д.), все пациенты с MODY и с СД2 в зависимости от возраста при диагностике гипергликемии разделены на группы до 18 и после 18 лет. Для изучения клинических характеристик начала каждого типа MODY обследованные лица, возраст которых при верификации гипергликемии был старше 18 лет, поделены еще на 3 группы (5 пациентов с редкими типами не входят в анализ по типам MODY): 1-я – с GCK-MODY (36 пациентов); 2-я – с HNF1A-MODY (16 пациентов); 3-я – с СД2 (65 пациентов).

У лиц с GCK-MODY достоверно чаще при обнаружении гипергликемии отсутствовали клинические признаки диабета в сравнении с HNF1A-MODY и СД2 ($p = 0,009$), ($p = 0,047$) соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические характеристики различных типов СД при диагностировании гипергликемии

Характеристика	GCK-MODY n (%), (n = 36) (1)	HNF1A-MODY n (%), (n = 16) (2)	СД2 n (%), (n = 65) (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Отсутствие симптомов гипергликемии	32 (88,9)	7 (43,8)	46 (70,8)	0,001	0,047	0,028
Глюкозурия	1 (2,8)	0 (0)	1 (1,8)	0,511	0,769	0,634
Снижение веса	1 (2,8)	1 (6,3)	0 (0)	0,423	0,443	0,164
Полидипсия	2 (5,6)	3 (18,8)	12 (18,5)	0,008	0,040	0,446
Полиурия	2 (5,6)	2 (12,5)	12 (18,5)	0,095	0,040	0,137
Инфекционное заболевание в дебюте	2 (5,6)	3 (18,8)	6 (9,2)	0,356	0,512	0,604
Преобладание гипергликемии натощак	28 (77,8)	1 (6,3)	18 (34,0)	0,001	0,001	0,029
Преобладание постпрандиальной гипергликемии	1 (2,8)	2 (12,5)	9 (13,8)	0,640	0,435	0,294
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	7 (19,4)	13 (81,3)	38 (58,5)	0,001	0,001	0,047

У лиц с GCK-MODY достоверно чаще, чем в других группах, выявлялась гипергликемия натощак при диагностировании НУО ($p_{GCK-MODY-HNF1A-MODY} = 0,001$); (p_{GCK-

MODY-СД2 = 0,001), тогда как при HNF1A-MODY реже, чем при СД2 ($p_{\text{HNF1A-MODY-СД2}} = 0,029$). Но при HNF1A-MODY чаще, чем при GCK-MODY и СД2, определялись оба типа гипергликемии: натощак и постпрандиальная ($p_{\text{HNF1A-MODY-GCK-MODY}} = 0,001$); ($p_{\text{HNF1A-MODY-СД2}} = 0,047$).

При GCK-MODY снижение веса определялось реже при отсутствии симптомов гипергликемии ($\chi^2 = 9,478$), ($p = 0,003$), отсутствие клинических проявлений гипергликемии было чаще при определении гипергликемии натощак ($\chi^2 = 8,449$), ($p = 0,006$).

При изучении частоты сопутствующих заболеваний среди лиц старше 18 лет с распространёнными типами MODY выявлено, что при GCK-MODY достоверно реже определяется избыточный вес, АГ, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чем при СД2, а при HNF1A-MODY реже избыточный вес, чем при СД2 (таблица 3). Медиана ИМТ у лиц с GCK-MODY составляла 23,4 [21,6; 24,6] кг/м²; при HNF1A-MODY – 23,5 [22,0; 24,3] кг/м² ($p_{\text{GCK-MODY-HNF1A-MODY}} = 0,645$); при СД2 – 24,6 [22,3; 29,4] кг/м² ($p_{\text{GCK-MODY-СД2}} = 0,018$), ($p_{\text{HNF1A-MODY-СД2}} = 0,037$).

При GCK-MODY АГ чаще определялась при заболеваниях мочевыделительной системы (МВС) ($\chi^2 = 3,478$), ($p = 0,003$), избыточный вес чаще при заболеваниях дыхательной системы ($\chi^2 = 4,697$), ($p < 0,001$). При HNF1A-MODY аллергический процесс чаще был при заболеваниях дыхательной системы ($\chi^2 = 3,679$), ($p = 0,008$).

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики типа СД следует учитывать, что избыточный вес и заболевания ЖКТ чаще выявляются при СД2, чем при MODY.

Среди хронических диабетических осложнений у пациентов молодого возраста с GCK-MODY были диагностированы: диабетическая полинейропатия (ДПН) у 3 (8,3 %) пациентов; диабетическая ретинопатия, непролиферативная форма – у 2 (5,6 %) пациентов; нефропатия, категория А1 – у 1 (2,8 %). У пациентов с HNF1A-MODY выявлены: ДПН у 5 (31,3 %) пациентов ($p_{\text{GCK-MODY-HNF1A-MODY}} = 0,051$); диабетическая ретинопатия, непролиферативная форма – у 1 (6,3 %) пациента ($p_{\text{GCK-MODY-HNF1A-MODY}} = 0,902$); препролиферативная форма – также у 1 (6,3 %) ($p_{\text{GCK-MODY-HNF1A-MODY}} = 0,902$); нефропатия, категория А1 – у 2 (12,5 %) ($p_{\text{GCK-MODY-HNF1A-MODY}} = 0,642$). Достоверные различия между группами пациентов с MODY и с СД2 по частоте хронических диабетических осложнений не получены.

Таблица 3 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с различными типами СД

Характеристика	GCK-MODY n (%), n = 36 (1)	HNF1A-MODY n (%), n = 16 (2)	СД2 n (%), n = 65 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Избыточный вес и ожирение	2 (5,6)	0 (0)	21 (32,3)	0,068	0,014	0,005
Полиморфные кожные высыпания	5 (13,9)	2 (12,5)	15 (23,1)	0,975	0,221	0,404
Аллергия	8 (22,2)	2 (12,5)	19 (29,2)	0,547	0,438	0,235
Частые простудные заболевания	0 (0)	0 (0)	2 (3,1)	1,000	0,230	0,094
Артериальная гипертония	4 (11,1)	5 (31,3)	19 (29,2)	0,201	0,045	0,871
Заболевания ЖКТ	1 (2,8)	3 (18,8)	15 (23,1)	0,296	0,007	0,422
Заболевания дыхательной системы	1 (2,8)	2 (12,5)	3 (4,6)	0,442	0,905	0,462
ССЗ	2 (5,6)	2 (12,5)	12 (18,5)	0,397	0,061	0,721
Заболевания МВС	1 (2,8)	1 (6,3)	8 (12,3)	0,630	0,094	0,498
Патология ЩЖ	3 (8,3)	2 (12,5)	14 (21,5)	0,615	0,098	0,648
Заболевания ОДС	0 (0)	0 (0)	6 (9,2)	1,000	0,052	0,159
Заболевания ЦНС	0 (0)	1 (6,3)	2 (3,1)	0,161	0,582	0,283
Анемия	1 (2,8)	0 (0,0)	2 (3,1)	0,574	0,891	0,487

5. Лабораторные показатели при MODY у лиц старше 18 лет. При изучении показателей углеводного обмена у лиц с различными типами MODY определено, что при GCK-MODY достоверно меньше уровень ГПН (6,1 [5,8; 7,0] ммоль/л) и HbA1c (6,1 [6,0; 6,7] %), чем при HNF1A-MODY (7,0 [6,9; 8,3] ммоль/л), ($p = 0,004$) и 7,0 [6,6; 7,6] %, ($p = 0,010$)) соответственно. У лиц с мутациями в гене *HNF1A* выявлены выше показатели ГПН и HbA1c, чем при GCK-MODY и СД2.

При проведении суточного мониторинга глюкозы у лиц с GCK-MODY определён ровный гликемический профиль в течение суток, низкая вариабельность глюкозы (MAGE = 2,5) ммоль/л, референсные значения – 0 – 2,8 ммоль/л, что вероятно обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах MODY.

Медианы печёночных трансаминаз, СРБ, кальция, средний уровень ТТГ были в пределах референсных значений. Более высокие значения медианы ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП определены в группе пациентов с HNF1A-MODY, что подтверждает связь данного типа СД с дислипидемией и, как следствие этого, с ССЗ. Достоверные различия наблюдались между

медианами ХС-ЛПНП у пациентов с GCK-MODY (2,0 [1,7; 2,9] ммоль/л) с HNF1A-MODY (3,0 [2,4; 3,1] ммоль/л), ($p = 0,022$) и с СД2 (2,9 [2,1; 3,6] ммоль/л), ($p = 0,004$).

Повышение ОХС выявлено: у 9 (25,0 %) пациентов старше 18 лет с GCK-MODY; у 9 (56,3 %) – с HNF1A-MODY; у 25 (38,5 %) – с СД2 ($p_{GCK-MODY - HNF1A-MODY} = 0,032$), ($p_{GCK-MODY - СД2} = 0,228$), ($p_{HNF1A-MODY - СД2} = 0,056$). Повышение ХС-ЛПНП отмечалось: у 7 пациентов (19,4 %) с GCK-MODY диабетом; у 3 (18,8 %) – с HNF1A-MODY; у 20 (30,8 %) – с СД2 ($p_{GCK-MODY - HNF1A-MODY} = 0,886$), ($p_{GCK-MODY - СД2} = 0,300$), ($p_{HNF1A-MODY - СД2} = 0,560$). Гипертриглицеридемия определена: у 2 (5,6 %) пациентов с GCK-MODY; у 1 (6,3 %) – с HNF1A-MODY и у 8 (12,3 %) – с СД2 ($p_{GCK-MODY - HNF1A-MODY} = 0,855$), ($p_{GCK-MODY - СД2} = 0,322$), ($p_{HNF1A-MODY - СД2} = 0,612$). Снижение ХС-ЛПВП не выявлено у лиц с GCK-MODY, верифицировано у 5 (31,3 %) – с HNF1A-MODY; у 15 (23,1 %) – с СД2 ($p_{GCK-MODY - HNF1A-MODY} = 0,005$), ($p_{GCK-MODY - СД2} = 0,003$), ($p_{HNF1A-MODY - СД2} = 0,224$). Достоверные различия получены между повышением уровня ОХС среди пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY и снижением уровня ХС-ЛПВП у пациентов с GCK-MODY с HNF1A-MODY и с СД2. Четыре пациента (25,0 %) с HNF1A-MODY и 3 с СД2 (4,6 %) использовали в лечении дислипидемиилипидснижающую терапию.

Таким образом, исследуемые биохимические показатели, кроме липидного профиля, не отличались между группами с различными типами MODY и СД2. Наиболее низкие значения липидов крови определялись при GCK-MODY, высокие – при HNF1A-MODY, что может быть ассоциировано с повышенным риском развития ССЗ.

6. Использование сахароснижающей терапии у лиц с диагностированием MODY после 18 лет. При изучении использования антигипергликемической терапии определено, что 10 человек из 57 (17,5 %) до верификации типа MODY применяли инсулинотерапию: 5 – с GCK-MODY (50,0 %), 5 – с HNF1A-MODY (50,0 %). Средняя доза инсулина в зависимости от веса пациента составляла 0,1 ЕД на килограмм.

Двадцать один пациент с MODY старше 18 лет до верификации диагноза использовал ПССП: 15 (71,4 %) – метформин; 7 (33,3 %) – ПСМ; 7 (33,3 %) – ингибиторы ДПП-4 и 2 (9,5 %) – ингибиторы НГЛТ2. Одиннадцать пациентов (45,8 %) из 24 с СД2 старше 18 лет использовали метформин; 6 (25,0 %) – ПСМ; 7 (29,2 %) – ингибиторы ДПП-4. У пациентов с MODY, которые для лечения СД применяют ПССП, определяется сниженный уровень С-пептида по сравнению с группой с СД2 (0,7 [0,6; 1,0] нг/мл и 1,0 [0,9; 1,4] нг/мл соответственно, ($p_{MODY-СД2} = 0,003$). При СД2 на начальных этапах течения заболевания определяются нормальные или незначительно повышенные значения С-пептида, а при GCK-MODY наблюдается сохранная или незначительно сниженная функция β -клеток, что и

характеризует достоверную разницу по данному показателю между двумя группами при использовании патогенетической терапии.

Один пациент (1,8 %) с MODY старше 18 лет использовал комбинированную терапию инсулином и ингибитором ДПП-4; 6 (9,2 %) с СД2 использовали комбинированную терапию инсулином и метформином ($p = 0,081$). 25 пациентов (43,9 %) с MODY и 25 (38,5 %) с СД2 ($p = 0,654$) использовали низкоуглеводную диету для достижения нормогликемии.

При GCK-MODY (20 пациентов – 55,5 %) достоверно чаще, чем при HNF1A-MODY (3 пациента – 18,8 %), ($p = 0,013$), для достижения нормогликемии использовалась низкоуглеводная диета и коррекция образа жизни (таблица 4).

Таблица 4 – Использование сахароснижающей терапии у лиц с различными типами СД

Сахароснижающая терапия	GCK-MODY, n (%), n = 36 (1)	HNF1A-MODY, n (%), n = 16 (2)	СД2, n (%), n = 65 (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Инсулин	5 (13,9)	5 (31,3)	10 (15,4)	0,074	0,781	0,087
ПССП	11 (30,6)	7 (43,8)	24 (36,9)	0,422	0,629	0,608
Комбинированная терапия	0 (0)	1 (6,3)	6 (9,2)	0,328	0,052	0,711
Диета	20 (55,5)	3 (18,8)	25 (38,5)	0,013	0,099	0,091

7. Регрессионный анализ характеристик MODY у лиц с началом заболевания до 35 лет. На первом этапе была построена регрессионная модель для определения наиболее значимых факторов при отягощённом семейном анамнезе по СД. Среди наследственных факторов наиболее значимые были: наличие родственников с диагностированным СД до 35 лет (чаще при MODY) и наличие родственников с СД и с ожирением (чаще при СД2).

На втором этапе была построена регрессионная модель для определения наиболее значимых клинических и лабораторных факторов течения СД. При построении регрессионной модели проведена классификационная оценка ассоциированных с типом СД клинических и лабораторных показателей. В бинарную логистическую регрессию в качестве зависимой была введена переменная «Тип СД» (MODY и СД2), а как ковариации – переменные «преобладание гипергликемии натощак», «уровень ХС-ЛПНП», «избыточный вес и ожирение», «заболевания ЖКТ». Между независимыми переменными отсутствовала мультиколлинеарность. Среди клинических и лабораторных факторов, ассоциированных с типом СД, статистически значимым было только наличие избыточного веса и ожирения (чаще при СД2).

Для определения значимости полученных факторов построена третья регрессионная модель. В бинарную логистическую регрессию в качестве зависимой была введена переменная «Тип СД» (MODY и СД2), а как ковариации – переменные «наличие родственников с диагностированным у них СД до 35 лет», «наличие СД более чем в трёх поколениях», «наличие родственников с нарушением углеводного обмена и ожирением», «избыточный вес и ожирение».

Определено, что качество созданной регрессионной модели достаточно высоко, было корректно сгруппировано 79,5 % наблюдений. Среди анализируемых факторов статистически значимыми были все четыре (таблица 5).

Таблица 5 – Значимость переменных, включенных в уравнение модели бинарной логистической регрессии, созданной для оценки взаимосвязей наследственных и клинических факторов с MODY, n = 85 (в сравнении с СД2, n = 94)

Предиктор развития СД		ОШ	95 % ДИ	p
Наличие СД более, чем в трёх поколениях	нет	1		
	есть	3,567	1,658; 7,672	0,001
Наличие родственников с диагностированным у них СД до 35 лет	нет	1		
	есть	4,563	2,124; 9,807	0,0001
Наличие родственников с нарушением углеводного обмена и ожирением	нет	1		
	есть	0,416	0,169; 1,025	0,047
Наличие избыточного веса и ожирения	нет	1		
	есть	0,116	1,030; 0,444	0,002

Таким образом, при изучении влияния наследственного анамнеза, клинических и лабораторных факторов при MODY и СД2 при построении моделей бинарной регрессии определено, что при MODY чаще выявляется наличие родственников с верификацией гипергликемии до 35 лет, более чем в 3 поколениях, а при СД2 – наличие у пациентов избыточного веса и ожирения, а также родственников с СД и ожирением. Данные результаты следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики типа СД у лиц с диагностированной гипергликемией до 35 лет.

8. Трёхлетнее наблюдение пациентов с MODY. Пациентам старше 18 лет, у которых данные типы MODY были верифицированы в 2015 году и ранее (31 – с GCK-MODY, 14 – с HNF1A-MODY), в течение трёх лет проводилось динамическое наблюдение.

У большинства пациентов (27 пациентов – 87,1 % и 30 пациентов – 96,8 % соответственно) ($p = 0,562$) с GSK-MODY отсутствовали клинические проявления НУО при диагностировании заболевания и через три года после верификации заболевания, сохранялись стабильные показатели АД, ИМТ. Среди сопутствующих патологий преобладали гиперхолестеринемия (8 пациентов – 25,8 %), полиморфные кожные высыпания (5 пациентов – 16,1 %) и аллергические реакции (7 пациентов – 22,6 %). У пациентов с GSK-MODY определяется сохранённая секреция β -клеток (медиана С-пептида при первом осмотре – 0,9 [0,6; 1,1] нг/мл; 0,8 [0,6; 1,9] нг/мл – через три года ($p = 0,864$); достигнуты целевые показатели HbA1c (медиана 6,3 [6,0; 6,9] % – при первом осмотре; 6,5 [6,1; 7,0] % – через три года ($p = 0,130$)). При данном типе СД преобладает невысокая гипергликемия натощак, которая сохраняется даже при коррекции терапии.

Среди характеристик углеводного обмена, биохимических, липидных и гормональных показателей при верификации GSK-MODY и через три года наблюдения достоверных различий не получено, что показывает стабильное течение заболевания. Половина пациентов (15 пациентов – 48,4 %) достигают нормогликемии низкоуглеводной диетой, двое лиц с GSK-MODY в течение трёх лет после определения диагноза переведены с инсулинотерапии на ПССП, что значительно улучшило их качество жизни и снизило финансовые расходы на лечение СД. Среди ПССП до верификации GSK-MODY большинство пациентов использовали метформин (9 пациентов – 81,8 % и 3 – 25,0 % – через три года) ($p = 0,010$); после – ингибиторы ДПП-4 (2 пациента – 18,2 % при первом осмотре и 5 пациентов – 41,7 % – через три года) ($p = 0,040$). Незначительная гипергликемия натощак через три года наблюдения сохранялась и была сопоставимой у лиц, применяющих в терапии ПССП и находящихся на низкоуглеводной диете.

Полученные результаты трёхлетнего наблюдения за группой пациентов с GSK-MODY демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через три года наблюдения невысокой гипергликемией натощак.

У большинства пациентов (8 пациентов – 57,1 %) с HNF1A-MODY определялись клинические симптомы НУО при диагностировании заболевания, которые уменьшились (2 пациента – 14,2 %) ($p = 0,062$) через три года после верификации заболевания. При изучении течения данного типа СД выявлено наличие у пациентов обоих видов гипергликемии: натощак и постпрандиальной. Глюкозурия, ассоциированная с данным типом MODY, не определялась ни у одного пациента. Среди сопутствующих патологий преобладала гиперхолестеринемия (у 9 пациентов – 64,3 % при первом осмотре; у 6 пациентов – 46,2 % через три года) ($p = 0,180$) и АГ (у 4 пациентов – 28,6 % при первом осмотре и через три года

наблюдения) ($p = 1,000$). У пациентов с HNF1A-MODY определяется сохранённая секреция β -клеток (медиана С-пептида при первом осмотре – 0,8 [0,6; 1,0] нг/мл, через три года – 0,6 [0,5; 1,0] нг/мл ($p = 0,840$); уровень HbA1c незначительно увеличился через три года (7,0 [6,6; 7,6] % – при первом осмотре и 7,2 [6,7; 7,5] % – через три года ($p = 0,102$)).

Среди характеристик углеводного обмена, биохимических, гормональных показателей при верификации HNF1A-MODY и через три года наблюдения достоверных различий не получено. При верификации данного типа СД достоверно чаще определялось гиперХС-ЛПНП, чем через 3 года (у 3 пациентов – 21,4 % и у 1 пациента – 7,1 % соответственно) ($p = 0,040$). Большая часть пациентов достигает нормогликемии ПССП (6 пациентов – 42,9 % при первом осмотре и 7 пациентов – 50,0 % через три года) ($p = 0,668$), среди которых до верификации HNF1A-MODY большинство пациентов использовали метформин (4 пациента – 66,7 % при первом осмотре и 2 пациента – 28,6 % через три года) ($p = 0,005$), после – ингибиторы ДПП-4 (3 пациента – 50,0 % при первом осмотре и 4 пациента – 57,1 % через три года) ($p = 0,240$).

Полученные результаты трёхлетнего наблюдения за группой пациентов с HNF1A-MODY демонстрируют стабильное течение данного типа СД с незначительным увеличением HbA1c. При диагностировании гипергликемии у большей части лиц с мутациями в HNF1A-MODY определяется повышение ОХС, у трети – гиперХС-ЛПНП, через три года количество лиц с дислипидемией было ниже (проведена коррекция питания и образа жизни и назначение липидснижающей терапии). Большинству пациентов с HNF1A-MODY, в отличие от GCK-MODY, необходима сахароснижающая терапия.

9. Клинические и лабораторные характеристики MODY при беременности. В городе Новосибирске MODY был верифицирован у 9 из 23 (39,1 %) обследованных женщин во время беременности: у 7 диагностированы мутации в гене *GCK* (MODY2), по одной – в генах *HNF1A* (MODY3), *HNF1B* (MODY5). Группа сравнения сформирована из женщин с ГСД (13 пациенток), у которых не выявлены мутации в генах, ассоциированных с MODY1-14, сопоставимая по возрасту.

При сравнении наследственного анамнеза беременных женщин с подтверждённым MODY и с ГСД определено, что в первой группе у 8 пациенток (88,9 %) была отягощённая наследственность по СД, во второй группе – у 10 (76,9 %) ($p = 0,585$), достоверно чаще НУО диагностировано у родственников в возрасте до 35 лет (7 пациенток – 77,8 % и 3 пациентки – 23,1 % соответственно) ($p = 0,045$). При ГСД достоверно чаще у родственников определялась избыточная масса тела и ожирение, чем при MODY (6 пациенток – 42,6 % и 1 пациентка – 11,1 % соответственно) ($p = 0,039$).

При выявлении MODY у беременных женщин у 8 (88,9 %) отсутствовали клинические проявления НУО, а гипергликемия диагностирована при плановом проведении ПГТТ. Клинические проявления гипергликемии, такие как полиурия, полидипсия определены у 1 беременной (11,1 %) с MODY, снижение массы тела, глюкозурия, инфекционное заболевание при диагностировании заболевания не выявлены. Статистически значимых различий в клинических проявлениях гипергликемии при диагностировании MODY и ГСД не получено.

Среди сопутствующей патологии у беременных женщин с MODY преобладали аллергические реакции – у 3 (33,3 %) и заболевания щитовидной железы – у 2 (22,2 %) (рак в анамнезе с тиреоидэктомией, использует гормональную заместительную терапию; аутоиммунный тиреоидит без нарушения функции щитовидной железы). Среди хронических диабетических осложнений у женщин при диагностировании MODY при беременности верифицирована ДПН, которая была определена у 1 пациентки (11,1 %). Статистически значимых различий по частоте сопутствующих патологий и диабетических осложнений у беременных женщин с MODY и с ГСД не получено.

У беременных женщин с MODY, диагностированным во время беременности, медиана HbA1c составляла 6,2 [6,0; 7,0] %; С-пептида – 0,8 [0,7; 0,9] нг/мл. ГПН была 6,0 [5,3; 6,7] ммоль/л; глюкоза плазмы через 1 час – 9,7 [8,5; 10,3] ммоль/л, через 2 часа – 8,8 [7,8; 9,2] ммоль/л. Таким образом, у беременных женщин при диагностике MODY диабета определялось незначительное повышение уровня глюкозы и HbA1c, а уровень С-пептида был в пределах референсных значений.

У беременных женщин с MODY медиана уровней печёночных трансаминаз, СРБ и ТТГ определялись в пределах референсных значений. Достоверных различий в показателях углеводного обмена, биохимических и гормональных характеристик при диагностике MODY и ГСД при беременности не выявлено.

Семи (77,8 %) из 9 пациенток с MODY (5 – с GCK-MODY, 1 – с HNF1A-MODY и 1 – с HNF1B-MODY) во время беременности была назначена инсулинотерапия, так как целевые показатели углеводного обмена не достигались соблюдением диеты. У 7 пациенток родились дети с идентичными мутациями и все эти пациентки использовали инсулинотерапию при беременности (p при мутации + - мутации - = 0,023). Через год после родов 1 (11,1 %) женщина использовала инсулинотерапию; 4 (44,4 %) – ПССП; 4 (44,4 %) – низкоуглеводную диету. Значимых различий между женщинами с MODY и с ГСД во время беременности и после родов в использовании сахароснижающей терапии не выявлено.

Медиана веса рожденных детей от матерей с MODY составляла 3300 [3000; 3900] грамм; от матерей с ГСД – 3500 [2850; 3650] грамм ($p = 0,324$); более 4000 грамм вес

был у одного ребёнка (11,1 %) с идентичной мутацией от матери с MODY и у 4 (30,8 %) – от матерей с ГСД ($p = 0,293$). У 7 (77,8 %) пациенток с MODY беременность закончилась самопроизвольными родами; у 2 (22,2 %) – оперативным родоразрешением ($p = 0,020$). При ГСД у 6 (46,2 %) пациенток были самопроизвольные роды; у 7 (53,8 %) – оперативное родоразрешение ($p = 0,556$).

Таким образом, беременные женщины с патогенными мутациями в генах, ассоциированных с MODY, и без мутаций достоверно различались по характеристикам отягощённого семейного анамнеза по гипергликемии и использованию инсулинотерапии при беременности в зависимости от наличия мутаций у детей (все беременные женщины, дети которых являлись носителями идентичных мутаций, использовали инсулинотерапию). Различия в клинических проявлениях гипергликемии при диагностировании СД, в частоте сопутствующих заболеваний, в показателях углеводного обмена, в течении беременности не получены. На основании полученных данных по значимым различиям течения беременности у женщин с MODY и с ГСД показано, что наиболее важны при верификации MODY характеристики отягощённого семейного анамнеза по СД.

ВЫВОДЫ

1. Среди лиц с началом сахарного диабета до 35 лет и фенотипическими проявлениями MODY частота MODY в Сибирском Федеральном округе России составила 25 %. Чаще всего MODY был верифицирован у лиц с ранее выявленными нарушениями углеводного обмена, которые наблюдались с диагнозами сахарного диабета 2 типа – 60 % и нарушенной гликемией натощак – 27 %.

2. Наиболее распространёнными типами MODY у лиц с началом сахарного диабета до 35 лет в Сибирском Федеральном округе России являются GCK-MODY – 68 % и HNF1A-MODY – 28 %.

3. У лиц молодого возраста с GCK-MODY определена низкая вариабельность глюкозы по данным суточного непрерывного мониторинга глюкозы, что обуславливает невысокую частоту диабетических осложнений (нефропатии, ретинопатии, периферической нейропатии).

4. Для лиц молодого возраста с HNF1A-MODY, в большинстве случаев, характерны симптомы сахарного диабета (полидипсия, полиурия); наличие гипергликемии натощак и постпрандиальное повышение глюкозы. Глюкозурия, ассоциированная с мутациями в гене *HNF1A*, не определялась.

5. По результатам трёхлетнего наблюдения для большинства лиц молодого возраста с GCK-MODY характерно бессимптомное течение заболевания с умеренной, не

прогрессирующей гипергликемией натощак; у 18 % пробандов выявлено повышение гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак, уровни которых достигли диабетических значений.

6. У лиц молодого возраста с HNF1A-MODY на фоне антигипергликемической терапии сохранялись стабильные показатели углеводного обмена при проведении динамического наблюдения. Определён неблагоприятный метаболический профиль у данной категории пациентов в сравнении с сахарным диабетом 2 типа и GCK-MODY: более высокие показатели гликированного гемоглобина; глюкозы плазмы натощак; наличие артериальной гипертензии и дислипидемии (гиперхолестеринемии, гиперХС-ЛПНП, гипоХС-ЛПВП).

7. При GCK-MODY половина пациентов молодого возраста достигает целевых показателей углеводного обмена на фоне низкоуглеводной диеты, коррекции образа жизни. По результатам трёхлетнего наблюдения у лиц с HNF1A-MODY применение ингибиторов ДПП-4 и препаратов сульфонилмочевины позволяет достигнуть стабильных показателей углеводного обмена.

8. Основными фенотипическими и лабораторными маркерами GCK-MODY и HNF1A-MODY у лиц до 35 лет являются: бессимптомное или малосимптомное начало сахарного диабета; нормальный индекс массы тела; выявленные нарушения углеводного обмена различной степени выраженности у кровных родственников в возрасте до 35 лет более чем в трёх поколениях, имеющих нормальную массу тела; умеренная гипергликемия натощак (для GCK-MODY); гипергликемия натощак и постпрандиальное повышение глюкозы (для HNF1A-MODY); отсутствие антител к GAD, ICA, IA-2A; низконормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида.

9. У женщин с гестационным сахарным диабетом, с мутациями и без мутаций в генах, ассоциированных с развитием MODY, не выявлено различий в клинических и метаболических характеристиках. Однако у большинства (89 %) беременных женщин с подтверждённым MODY имеется отягощённый наследственный анамнез по нарушениям углеводного обмена; гипергликемия выявлялась у родственников до 35 лет, не имеющих избыточную массу тела и ожирение. У 78 % рождённых детей подтверждены аналогичные патогенные мутации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании данных литературы и полученных результатов сформированы показания для проведения молекулярно-генетического исследования MODY и его наиболее частых типов:

- а) возраст пациентов на момент диагностирования заболевания моложе 35 лет;

б) отягощённый по нарушениям углеводного обмена семейный анамнез у родственников 1-й и 2-й степени родства с началом заболевания до 35 лет, гипергликемия более чем в 3 поколениях;

в) отсутствие ожирения;

г) отсутствие антител к GAD, ICA, IAA, IA-2A, к транспортеру цинка;

д) нормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида.

Дополнительные показания для МГИ GSK-MODY:

– преобладание гипергликемии натощак с бессимптомным или малосимптомным началом предиабета или сахарного диабета.

Дополнительные показания для МГИ HNF1A-MODY:

– наличие гипергликемии натощак и постпрандиальное повышение глюкозы.

На основании «Алгоритма дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей и подростков» И.И. Дедова и соавторов [Дедов И.И. и др., 2019], калькулятора для клинической диагностики MODY [Shields В.М. et al., 2012] и собственных результатов разработана схема дифференциальной диагностики типа СД у пациентов с началом заболевания до 35 лет (рисунок 2).

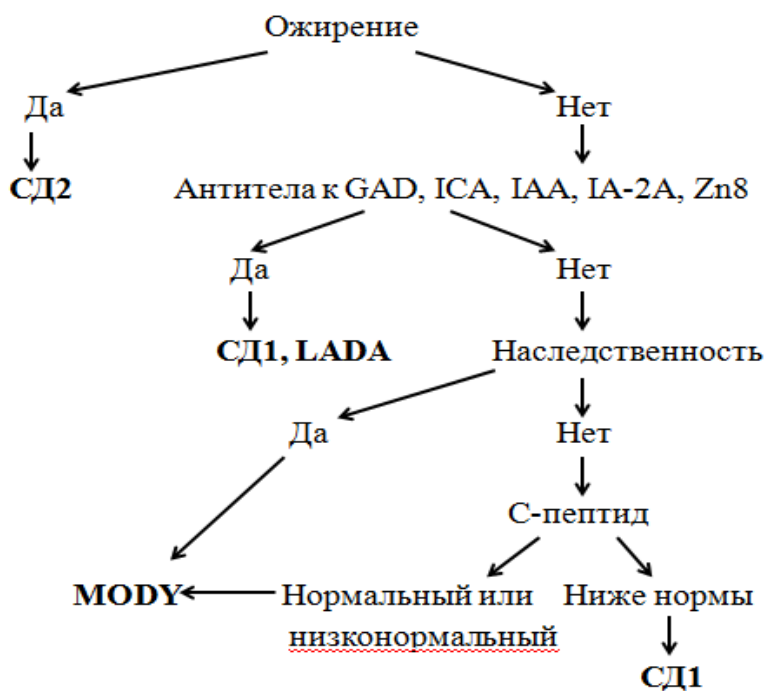


Рисунок 2 – Схема дифференциальной диагностики типа СД у пациентов с началом заболевания до 35 лет

У лиц молодого возраста с мутациями в гене *HNF1A* необходимо проводить определение показателей липидного обмена и АД при диагностировании заболевания и ежегодно, при выявлении дислипидемии показано назначение липидснижающей терапии для профилактики развития ССЗ.

Для лиц молодого возраста с диагностированным MODY рекомендовано изучение стоматологического статуса для своевременного выявления заболеваний полости рта.

При выявлении ГСД у женщин с нормальной массой тела до беременности, отрицательными антителами, невысоким уровнем гипергликемии натощак, отягощенным по НУО наследственным анамнезом, рекомендовано проведение МГИ *GCK* для определения дальнейшей тактики наблюдения и лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Молекулярная генетика и клиника MODY-диабета : **монография** / М. И. Воевода, О. Д. Рымар, Е. В. Шахтшнейдер [и др., в том числе **А. К. Овсянникова**]; под ред. М. И. Воеводы. – Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2017. – 164 с. – ISBN: 978-5-7692-1520-9.

2. MODY : молекулярно-генетические детерминанты и персонализированный подход к ведению пациентов с моногенными формами сахарного диабета : **монография** / М. И. Воевода, Е. В. Шахтшнейдер, **А. К. Овсянникова** [и др.]. – Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2019. – 217 с. – ISBN: 978-5-7692-1634-3.

3. Клинико-генетические аспекты MODY диабета : учебно-методическое пособие / О.Д. Рымар, А.К. **Овсянникова** А.К., О.В. Сазонова [и др.]. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2015. – 43 с.

4. Диагностика и ведение пациентов с диабетом MODY: методические рекомендации для врачей / М.И. Воевода, О.Д. Рымар, Е.В. Шахтшнейдер, [и др., в том числе **А. К. Овсянникова**]. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2020 – 48 с.

5. Характеристика сахарного диабета у пациентов молодого возраста и семейной историей заболевания в городе Новосибирске / О. Д. Рымар, А. К. **Овсянникова**, О. В. Сазонова [и др.]. – Текст : электронный // **Медицина и образование в Сибири**. – 2014. – № 3. – URL:http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1405 (дата обращения: 25.07.2020).

6. **Овсянникова, А. К.** Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с сахарным диабетом / **А. К. Овсянникова**, О. Д. Рымар, М. И. Воевода // **Атеросклероз**. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 37–40.

7. Молекулярная генетика MODY / М. И. Воевода, А. А. Иванова, Е. В. Шахтшнейдер [и др., в том числе **А. К. Овсянникова**] // **Терапевтический архив**. – 2016. – Т. 88, № 4. – С. 117–124.
8. Полиморфизм генов липидного метаболизма у пациентов с моногенными формами сахарного диабета / М. И. Воевода, Е. В. Шахтшнейдер, **А. К. Овсянникова** [и др.] // **Атеросклероз**. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 5–11.
9. MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления / **А. К. Овсянникова**, О. Д. Рымар, Е. В. Шахтшнейдер [и др.] // **Сахарный диабет**. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 5–12.
10. Распространённость компонентов метаболического синдрома при сахарном диабете 2 типа и типа MODY у молодых жителей Новосибирска / С. В. Мустафина, **А. К. Овсянникова**, М. И. Воевода [и др.] // **Терапевтический архив**. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 55–59.
11. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / **А. К. Овсянникова**, Л. В. Щербакова, С. В. Мустафина [и др.] // **Атеросклероз**. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 39–44.
12. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена *ABCC8* (MODY 12): особенности клинического течения и терапии / **А. К. Овсянникова**, О. Д. Рымар, Е. В. Шахтшнейдер [и др.] // **Сахарный диабет**. – 2019. – Т. 22 № 1. – С. 88–94.
13. Состояние полости рта у пациентов с типом MODY / Т. Г. Петрова, Н. А. Морева, С. Д. Рымар [и др., в том числе **А. К. Овсянникова**] // **Journal of Siberian medical sciences**. – 2019. – № 3. – С. 74–84.
14. Редкий вариант мутации сайта сплайсинга гена, кодирующего глюкокиназу/гексокиназу 4, у пациента с MODY, подтип 2 / Д. Е. Иванощук, Е. В. Шахтшнейдер, **А. К. Овсянникова** [и др.] // **Вавиловский журнал генетики и селекции**. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 299–305.
15. **Овсянникова, А. К.** Возможности использования непрерывного мониторинга гликемии для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом / **А. К. Овсянникова**, М. В. Рябец, О. Д. Рымар // **Медицинский совет**. – 2020. – № 7. – С. 26–31.
16. База данных. Молекулярно-генетические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с MODY диабетом / **А. К. Овсянникова** (RU), О. Д. Рымар (RU), Е. В. Шахтшнейдер (RU) [и др.]; правообладатель: ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) (RU). – № 2016620109; заявл. 29.10.2015; опубл. 20.02.2016. – Тип реализующей ЭВМ: IBM PC - совмест. ПК. – Вид и

версия системы управления базой данных: SPSS 13. – Вид и версия операционной системы: Windows XP. – Объем 28 Кб.

17. Программа для ЭВМ. Определение индексов вариабельности гликемии у лиц молодого возраста с MODY диабетом (GLINVA) / **А. К. Овсянникова** (RU), М. В. Рябец (RU), Д. А. Шишлянников (RU), О. Д. Рымар (RU); правообладатель: ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН) (RU). – № 2019660636; зарегистрирована и опублик. 09.08.2019. – Язык программирования: Python 3. – Объем 32,5 Мб.

18. База данных. Экзомы пациентов с моногенными формами сахарного диабета (ЭМСД) / Е. В. Шахтшнейдер (RU), Д. Е. Иваношчук (RU), **А. К. Овсянникова** (RU) [и др.]; правообладатель: ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН) (RU). – № 2020620959; заявл. 28.05.2020; опублик. 15.06.2020. – Вид и версия системы управления базой данных: SPSS 13. – Объем 1,4 Гб.

19. *ABCC8*-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective / **A. Ovsyannikova**, O. Rymar, E. Shakhtshneider [et al.] // *Diabetes Therapy*. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 591–600.

20. A case of maturity-onset diabetes of the young in a family with a novel *HNFI A* gene mutation in five generations / **A. Ovsyannikova**, O. Rymar, D. Ivanoshchuk [et al.] // *Diabetes Therapy*. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 413–420.

21. Polymorphism of the *GLIS3* gene in a Caucasian population and among individuals with carbohydrate metabolism disorders in Russia / E. V. Shakhtshneider, S. V. Mikhailova, D. E. Ivanoshchuk [et al. incl. **A. K. Ovsyannikova**] // *BMC Research Notes*. – 2018. – Vol. 11. – P. 211–216.

22. Analysis of *APPL1* Gene Polymorphisms in Patients with a Phenotype of Maturity Onset Diabetes of the Young / D. E. Ivanoshchuk, E. V. Shakhtshneider, O. D. Rymar [et al. incl. **A. K. Ovsyannikova**]. – Text : electronic // *J. Pers. Med.* – 2020. – Vol. 10, № 3. – URL : <https://www.mdpi.com/2075-4426/10/3/100> (date of the application: 28.08.2020). – DOI: doi:10.3390/jpm10030100.

23. **Ovsyannikova, A.** Clinical and genetic features of diabetes mellitus in young patients in Siberia / **A. Ovsyannikova**. – Text : electronic // 5th World Congress on Diabetes & Metabolism (Las Vegas, USA, November 03–05, 2014) // *Diabetes Metab. J.* – 2014. – URL : <https://www.omicsonline.org/abstract/clinical-and-genetic-features-of-diabetes-mellitus-in-young-patients-in-siberia/> (date of the application: 24.07.2020).

24. **Ovsyannikova, A. K.** Association of various types of diabetes mellitus with thyroid disease in young patients / **A. K. Ovsyannikova**, O. D. Rymar, M. I. Voevoda // The 18th AFES Congress (Kuala Lumpur Convention Center, Malaysia, 10–13 December 2015) // J. ASEAN Fed. Endocrine Soc. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P 221.

25. MODY 2 diabetes in Siberia: three years of follow up / **A. Ovsyannikova**, O. Rymar, E. Shakhtshneider, M. Voevoda // 13th Global Diabetes Conference & Medicare Expo (Birmingham, UK, August 08–10, 2016) // Diabetes Metab. J. – 2016. – Vol. 7, № 7. – P. 38. 13.

26. Description of the clinical case of the patient HNF1A (MODY3) with familial segregation of the disease in five generations / **A. Ovsyannikova**, O. Rymar, E. Shakhtshneider, M. Voevoda // 27th European Diabetes Congress (Rome, Italy, 20–21 June 2018) // Diabetes Metab. J. – 2018. – Vol. 9, № S. – P. 68.

27. Characteristics of MODY-GCK Diabetes in Children and Adolescents in Siberia / **A. Ovsyannikova**, O. Rymar, E. Shakhtshneider [et al.] // 57th Annual Meeting of the ESPE // Horm. Res. Paediat. – 2018. – Vol. 90. – P. 254.

28. The main phenotypic parameters in the differential diagnosis of monogenic forms of diabetes mellitus and type 2 diabetes in young people / **A. Ovsyannikova**, O. Rymar, D. Ivanoshchuk, E. Shakhtshneider // The 12th International conference on bioinformatics of genome regulation and structure\systems biology: BGRS\SB-2020. – (Novosibirsk, Russia, 06–10 July 2016). – Novosibirsk, 2020. – P. 496.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ВГ	– вариабельность глюкозы
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ГипоХС-ЛПВП	– гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности
ГиперХС-ЛПНП	– гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности
ГПН	– глюкоза плазмы натощак
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДПН	– диабетическая полинейропатия
ДПП-4	– дипептидилпептидаза 4
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ

МВС	– мочевыделительная система
МГИ	– молекулярно-генетическое исследование
НГЛТ2	– натрий-глюкозный-котранспортер-2
НГН	– нарушение гликемии натощак
НМГ	– непрерывное мониторирование глюкозы
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
НУО	– нарушение углеводного обмена
ОДС	– опорно-двигательная система
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
ПСМ	– препараты сульфонилмочевины
ПССП	– пероральные сахароснижающие препараты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СД1	– сахарный диабет 1 типа
СД2	– сахарный диабет 2 типа
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СФО	– Сибирский Федеральный округ
ТГ	– триглицериды
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦНС	– центральная нервная система
ЩЖ	– щитовидная железа
GAD	– glutamic acid decarboxylase antibodies
GCK	– glucokinase
HbA1c	– гликированный гемоглобин
HbGI	– (High Blood Glucose Index) – индекс риска гипергликемии
HNF1A	– Hepatocyte nuclear factor 1
IDF	– Международная диабетическая ассоциация

IA-2A	– cytoplasmic islet cell antibody 512
ICA	– islet cell antibodies
MAGE	– Средняя амплитуда колебаний гликемии
MODY	– Maturity Onset Diabetes of the Young