НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Овсянникова Алла Константиновна

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

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Воевода Михаил Иванович;
доктор медицинских наук
Рымар Оксана Дмитриевна

Новосибирск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….. 6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… 17
1.1 Сахарный диабет: определение, основные принципы классификации и диагностики……..... 17
1.2 Определение MODY …….…… 21
1.3 Эпидемиология MODY ……..……... 23
1.4 Генетические, патогенетические и клинические аспекты MODY……..……..... 26
1.5 Дифференциальная диагностика MODY и других типов сахарного диабета……... 55
1.5.1 Дифференциальная диагностика MODY и сахарного диабета 1 типа…… 56
1.5.2 Дифференциальная диагностика MODY и сахарного диабета 2 типа……..... 60
1.5.3 Схемы проведения дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста…… 65
1.6 Беременность при MODY …….. 68
1.6.1 Мутации в факторах транскрипции и беременность…….. 70
1.6.2 Мутации в гене *GCK* и беременность…….. 72
1.6.3 Мутации, ассоциированные с редкими формами MODY при беременности…… 73
1.7 Современные аспекты сахароснижающей терапии у лиц с MODY..…… 74
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……. 78
2.1 Дизайн исследования…… 78
2.2 Методы исследования…… 81
2.2.1 Клиническое обследование…… 81

2.2.2 Биохимическое и гормональное исследование крови……. 83
2.2.3 Непрерывное мониторирование глюкозы……. 85
2.2.4 Молекулярно-генетическое исследование……..…. 87
2.2.5 Статистическая обработка полученных данных…… 88
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 90
3.1 Клинические и генетические аспекты MODY……..…….. 90
3.1.1 Гендерные и возрастные характеристики лиц с MODY…… 90
3.1.2 Результаты молекулярно-генетического исследования типов MODY……..……...……..... 93
3.1.3 Характеристики наследственного анамнеза по нарушениям углеводного обмена у пробандов с MODY……..…..... 94
3.1.4 Клинические характеристики MODY у лиц с диагностированием заболевания после 18 лет……. 101
3.2. Лабораторные показатели при MODY у лиц с диагностированием заболевания после 18 лет……. 115
3.2.1 Показатели углеводного обмена у лиц с MODY……..…….…..... 116
3.2.2 Показатели суточного мониторирования глюкозы у лиц с GCK-MODY ……...…… 117
3.2.3 Биохимические и гормональные показатели у лиц с диагностированием MODY после 18 лет……..……. 120
3.3 Использование сахароснижающей терапии у лиц с диагностированием MODY после 18 лет……... 125
3.4 Характеристики течения MODY у лиц с диагностированием заболевания до 18 лет…… 128
3.5 Анализ ассоциаций клинических и лабораторных показателей у лиц

с началом MODY до 18 лет…… 137
3.6 Использование сахароснижающей терапии у лиц с диагностированием MODY до 18 лет…… 139
3.7 Регрессионный анализ характеристик MODY у лиц с началом заболевания до 35 лет…….. 142
3.8 Трёхлетнее наблюдение пациентов с MODY в городе Новосибирске…… 146
3.8.1 Трёхлетнее наблюдение пациентов с GCK-MODY старше 18 лет в городе Новосибирске…….. 146
3.8.2 Трёхлетнее наблюдение пациентов с HNF1A-MODY старше 18 лет в городе Новосибирске……..……..…… 154
3.9 Клинические и лабораторные характеристики MODY при беременности……...……. 162
3.10 Описание клинических случаев при различных типах MODY……..……. 179
3.11 Заключение по главе 3……. 195
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……. 198
4.1 Обсуждение результатов клинических и генетических характеристик MODY ……..……. 199
4.2 Обсуждение результатов лабораторных показателей при MODY..…….. 206
4.3 Обсуждение результатов использования сахароснижающей терапии……..... 210
4.4 Обсуждение результатов трёхлетнего наблюдения за лицами с MODY ……..……. 211
4.5 Обсуждение результатов течения беременности при MODY…….…… 213
4.6 Обсуждение результатов описания редких случаев MODY……...……. 214

ВЫВОДЫ…… 218
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…… 220
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ…...…… 222
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 225
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА…… 262

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научно-исследовательской работы

Во всём мире наблюдается тенденция к увеличению количества молодых пациентов с сахарным диабетом (СД) (возраст дебюта до 45 лет) [38; 173]. 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 [14, 15]. 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 [263; 106].

Не всегда удаётся безошибочно выявить тип СД на основании клинических признаков, тогда следует рассмотреть возможность использования гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов обследования [32]. 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 данном 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 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 [300].

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 [12], 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 мониторирования 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 диссертации

Распространённость сахарного диабета во всём мире увеличивается в эпидемических масштабах, так же 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 так же 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 достиг диабетических значений). У пациентов с GCK-MODY по результатам непрерывного мониторирования 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 гипертонии (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 подтверждённым MODY имелся отягощённый 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 [3; 12].

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, 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-х 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 гипертонии, 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:

$$Nmin = 15.4*(p*(1-p))/W^2$$

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).

Апробация работы

Результаты работы представлены и обсуждены автором на: 32-м Мировом конгрессе по внутреннем 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 гипертонии» (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 Конгресс 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 мониторирования 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сахарный диабет: определение, основные принципы классификации и диагностики

Распространённость СД увеличивается в эпидемических масштабах. По данным международной диабетической федерации (IDF), в мире распространенность СД в 2019 г. в возрастной группе 20–79 лет составила 9,3 % (463 миллиона человек). Ожидаемое количество лиц с гипергликемией к 2030 г. составит 578 млн человек [173]. По опубликованным в 2016 г. данным первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования, проведенного на территории Российской Федерации по выявлению распространенности СД2 среди взрослого населения России 20–79 лет, у 19,3 % выявлен предиабет, у 5,4 % – СД [8]. Новосибирские авторы определили, что более трети (31,7 %) взрослого населения г. Новосибирска имеют средний, высокий и очень высокий риск развития СД2 в ближайшие 10 лет по шкале FINRISK [4].

В клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (9-й выпуск) представлено следующее определение СД: «Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов». Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. На рисунках 1.1 и 1.2 представлена классификация сахарного диабета [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ СД
(ВОЗ, 1999, с дополнениями)

СД 1 типа **• Иммуноопосредованный** **• Идиопатический**	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью **или** • с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	• Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*

* Кроме манифестного СД

Рисунок 1.1 – Классификация СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

Известный американский диабетолог, профессор Vivian A. Fonseca формулирует такое определение: «Сахарный диабет – это прогрессирующее заболевание, при котором риск развития инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых заболеваний и смертности сильно ассоциированы с гипергликемией (Vivian A. Fonseca, 2009)».

СД1 – деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. СД2 – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) и относительной инсулиновой недостаточностью, или преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без нее.

MODY (от англ. Maturity Onset Diabetes of the Young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых – термин, впервые введен R. Tattersall, объединяет гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, приводящих к дисфункции β-клеток, что проявляется НУО [319]. В современной классификации сахарного диабета, по версии ВОЗ, MODY относят к типам СД, «связанным с генетическим дефектом функционирования β-клеток», с

делением на подтипы в соответствие с конкретным повреждённым геном (MODY1- MODY14) [90; 200; 210; 241].

Другие специфические типы СД:

• Генетические дефекты функции β-клеток	
– MODY-1	– Транзиторный неонатальный СД*
– MODY-2	– Перманентный неонатальный СД*
– MODY-3	– Мутация митохондриальной ДНК
– Очень редкие формы MODY	– Другие
• Генетические дефекты действия инсулина	
– Инсулинорезистентность типа А	– Синдром Рабсона – Менденхолла
– Лепречаунизм	– Липоатрофический СД
	– Другие
• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы	
– Панкреатит	– Гемохроматоз
– Травма/ панкреатэктомия	– Фиброкалькулезная панкреатопатия
– Опухоли	– Другие
– Муковисцидоз	
• Эндокринопатии	
– Акромегалия	– Гипертиреоз
– Синдром Кушинга	– Соматостатинома
– Глюкагонома	– Альдостерома
– Феохромоцитома	– Другие
• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	
– Никотиновая кислота	– Диазоксид
– Глюкокортикоиды	– Дилантин
– Тиреоидные гормоны	– Пентамидин
– α-адреномиметики	– Вакор
– β-адреномиметики	– α-интерферон
– β-адреноблокаторы	– Другие (в т.ч. лечение ВИЧ, посттрансплантационный СД)
– Тиазиды	

• Инфекции:	
– Врожденная краснуха	
– Цитомегаловирус	
– Другие	
• Необычные формы иммунологически опосредованного СД	
– Антитела к инсулину	– Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа
– Антитела к рецепторам инсулина	– IPEX-синдром
– «Stiff-man» –синдром (синдром «ригидного человека»)	– Другие
• Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД	
– Синдром Дауна	– Порфирия
– Атаксия Фридрейха	– Синдром Прадера-Вилли
– Хорея Гентингтона	– Синдром Тернера
– Синдром Клайнфельтера	– Синдром Вольфрама
– Синдром Лоренса-Муна-Бидля	– Другие
– Миотоническая дистрофия	

* Диагноз неонатального СД обычно ставится в возрасте до 6 мес.

Рисунок 1.2 – Классификация других типов СД (ВОЗ,1999, с дополнениями)

Таким образом, независимо от существующих классификаций СД представляет гетерогенную группу различных патологий, характеризующихся этиологическими, патогенетическими и клиническими особенностями. В связи с этим не существует стандартных критериев по ведению пациентов с СД

универсальных для каждого больного.

СД диагностируется при уровне глюкозы крови натощак, определённого двукратно в лаборатории, равному или больше 6,1 ммоль/л для капиллярной крови (7,0 ммоль/л для ГПН) и/или через 2 часа после перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) или при случайном определении глюкозы в капиллярной крови более или равном 11,1 ммоль/л (в венозной крови – 11,1 ммоль/л) (ВОЗ 1999–2013) (рисунок 1.3) [3].

2.1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СД И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ ГЛИКЕМИИ (ВОЗ, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л[1]	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма[2]
НОРМА		
Натощак и	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет[3]		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
или Случайное определение[4]	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
и Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 < 11,1	≥ 7,8 < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8
Норма у беременных		
Натощак и		< 5,1
Через 1 час после ПГТТ и		< 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		< 8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или		≥ 5,1 < 7,0
Через 1 час после ПГТТ или		≥ 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		≥ 8,5 < 11,1

[1] Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии.
[2] Возможно использование сыворотки.
[3] Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.
Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.
[4] При наличии классических симптомов гипергликемии.

Рисунок 1.3 – Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД (рисунок 1.3). В качестве диагностического критерия СД выбран уровень (HbA1c ≥ 6,5 %) (48 ммоль/моль). Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Согласно российским стандартам нормальным считается уровень HbA1c до 6,0 % (42 ммоль/моль) [2; 148], по данным американских учёных – менее 5,7 % (39 ммоль/моль) [284].

1.2 Определение MODY

MODY (maturity-onset diabetes of the young, «диабет взрослого типа у молодых») – гетерогенная аутосомно-доминантно наследуемая группа заболеваний, обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β-клеток поджелудочной железы [28]. MODY характеризуется диагностированием заболевания в молодом возрасте и отсутствием специфических панкреатических антител к островковым клеткам (islet cell antibodies, ICA), глутаматдекарбоксилазе (glutamic acid decarboxylase antibodies, GAD), тирозинфосфатазе (cytoplasmic islet cell antibody 512, IA-2A), инсулину (insulin antibodies, IAA). При данном типе СД определяется выраженная вариабельность клинических проявлений, которую можно выявить даже в одной семье: от непрогрессирующей НГН до тяжелого СД с сосудистыми осложнениями.

Впервые термин «maturity-onset diabetes of the young» и аббревиатуру «MODY» начали использовать Tattersall и Fajans [292] с 1975 г. для определения наследственного непрогрессирующего инсулиннезависимого СД у молодых лиц, а ранее (1974 г.) Tattersall R. B. [293] описал 3 семьи с аутосомно-доминантной формой СД, характеризующейся ранним началом и мягким течением. В России работы по исследованию MODY публикуются с 1997 г., однако, первое

систематизированное сообщение по MODY опубликовано в 2000 г. Дедовым И. И. и соавт. [7]. Термин «MODY» в настоящее время устаревает и корректнее использовать моногенное название различных форм диабета у молодых, подтвержденное МГИ.

Для MODY характерны гетерозиготные инактивирующие мутации в генах-кандидатах. Первый ген-кандидат (*GCK*), ассоциированный с развитием MODY, верифицирован в 1992 г. Floguel P. et al. [96]. К настоящему времени известно 14 генов-кандидатов MODY (*HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11,CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, APPL1*) и, соответственно, 14 типов MODY **(**таблица 1.1**).**

Таблица 1.1 – Типы MODY

Тип MODY	Ассоциированный ген	Кодируемый белок
MODY1	*HNF4A*	Hepatocyte nuclear factor 4-alpha / гепатоцитарный ядерный фактор 4-альфа
MODY2	*GCK*	Glucokinase / глюкокиназа
MODY3	*HNF1A*	Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A / ядерный фактор гепатоцитов 1 гомеобокс А
MODY4	*PDX1*	Pancreatic and duodenal homeobox1 or Insulin promoter factor-1 / панкреатический дуоденальный гомеобокс 1 или инсулиновый промоторный фактор
MODY5	*HNF1B*	Hepatocyte nuclear factor 1-beta / ядерный фактор гепатоцитов 1 гомеобокс В
MODY6	*NEUROD1*	Neurogenic differentiation 1 or β2 / Фактор нейрогенной дифференцировки 1, так же называемый β2
MODY7	*KLF11*	Kruppel-like factors 11 / Kruppel-подобный фактор 11
MODY8	*CEL*	Carboxyl Ester Lipase / карбоксилэстергидролаза / липаза
MODY9	*PAX4*	Paired box gene 4 / фактор транскрипции PAX4
MODY10	*INS*	Insulin / инсулин
MODY11	*BLK*	Tyrosine-protein kinase BLK or B lymphocyte kinase / Протеиновая терозин киназа BLK или В лимфоидная киназа

Продолжение таблицы 1.1

Тип MODY	Ассоциированный ген	Кодируемый белок
MODY12	*ABCC8*	SUR1 / вторая субъединица АТФ-чувствительных калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы – рецептора к сульфонилмочевине 1
MODY13	*KCNJ11*	Kir6.2 (Potassium inward rectifier 6.2)
MODY14	*APPL1*	Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1 / адаптерный протеин, содержащий фосфотирозин-связывающий домен, плекстрин-гомологичный (PH) домен и белковый мотив лейциновой застежки 1-го типа

Ряд генов (*HNF4A, HNF1A, HNF1B, PDX1, NEUROD1, KLF11, PAX4* и *BLK*), ассоциированных с MODY, являются генами факторов транскрипции, играющих важную роль в дифференцировке и развитии β-клеток поджелудочной железы. Из перечисленных генов первые три – гены гепатоцитарных ядерных факторов транскрипции, играющих важную роль в регуляции транскрипции специфических печеночных генов. Белки-факторы транскрипции путем связывания со специфичными участками ДНК [208] контролируют процесс синтеза мРНК на матрице ДНК и обеспечивают снижение (репрессоры) или повышение (активаторы) константы связывания РНК – полимеразы с регуляторными последовательностями регулируемого гена [142]. Белки HNF1A, HNF4A и HNF1B относятся к семье факторов транскрипции, совместно управляющих экспрессией генов в период эмбрионального развития и в течение всей жизни.

1.3 Эпидемиология MODY

Распространённость MODY показана в единичных популяционных исследованиях, в Великобритании она составила 84 случая на миллион [265]. В крупном исследовании в США (2013 г.) [265] оценивалась частота и распространенность наиболее частых типов MODY (1–3) среди пациентов с СД,

диагностированным в возрасте до 20 лет (n = 5963). Критерии для проведения МГИ генов *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A* были: негативные АТ (GAD, IA-2A), базальный уровень С-пептида в сыворотке более 0,8 нг/мл, продолжительность СД более 3 лет, дополнительно для исследования гена *GCK* – уровень HbA1c ниже 7,5 %. МГИ проведено 586 пробандам, MODY верифицирован у 8 %, частота MODY составила 1,2 %, распространенность – 2,1/100 000 [265].

Распространённость по данным Диагностического центра MODY в Великобритании варьировала от 68 до 108 случаев на миллион [209]. Три независимых исследования по изучению частоты MODY у детей с СД в США, Норвегии и Польше выявили 1,1–4,2 % случаев MODY в этой возрастной группе [263; 264; 267]. В Норвегии обследовали детей с СД1, негативных по антителам GAD, IA-2A [291]. Частота возможно патогенных и патогенных мутаций в генах-кандидатах MODY в Норвегии составила 6,5 % [279]. В Италии частота MODY среди лиц с СД и НГН до 18 лет была 4,7 % [287].

В исследовании E. Schober et al. 339 пациентов в возрасте до 20 лет, включенных в регистр СД Германии и Австрии DPV-Wiss (Diabetes-Patienten-Verlaufsdaten) (n = 40757), были классифицированы как MODY на основании фенотипических признаков (отягощенный семейный анамнез в 2 и более поколениях, диагностика гипергликемии до 18 лет, отсутствие или низкая потребность в инсулине, отсутствие ИР и выраженного ожирения). 272 пациентам выполнено МГИ генов *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A*, в результате которого GCK-MODY был верифицирован у 62 % детей и подростков (n = 169), HNF1A-MODY – у 31 % (n = 84), HNF4A-MODY – у 4 % (n = 10). Частота MODY в данном исследовании составила 0,65 % от всех форм СД, однако, учитывая строгие критерии включения, можно предполагать, что многие случаи MODY не были диагностированы [251].

Самое большое исследование по определению MODY проведено в Великобритании с 1996 по 2015 гг., 4688 пробандам с нетипичным течением СД выполнено МГИ, у 1180 подтверждены наиболее частые типы MODY (1–3 и 5) [282]. В данном исследовании показано, что частота MODY варьирует даже

между различными этническими группами одной страны. Частота мутаций у белых европейцев была значимо выше (29,1 %), чем у азиатов (12,6 %), ($p < 0,001$). Но данные различия отсутствовали у детей до 12 лет. Частота различных вариантов MODY среди 60 детей с «сахарным диабетом не 1-го типа» по данным полноэкзомного секвенирования в России составляет 55 % [322]. Полученные данные показывают, что истинная частота MODY намного выше, чем этот тип СД выявляется.

Частота типов MODY также зависит от этнической принадлежности исследуемой выборки и возрастных характеристик. Самыми частыми типами являются GCK-MODY, HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, на которые приходится 90 % выявленных случаев [301]. Во многих странах, таких как Великобритания, Нидерланды, Дания, наиболее распространенной формой моногенного диабета является HNF1A-MODY, однако, в Испании, Италии, Франции, Германии, Чехии преобладает GCK-MODY [180]. По данным Кураевой Т. Л. (2015), Зубковой Н. А. (2017) в России превалирует GCK-MODY [21; 28]. При изучении MODY среди взрослого населения в Великобритании преобладал HNF1A-MODY, который диагностирован в 62 %, GCK-MODY – в 32 % от всех случаев MODY [209].

Распространённость «редких типов MODY» (MODY4-14) не известна. В большинстве исследований проводилось МГИ только MODY1-3. Среди MODY4-14 описаны единичные клинические случаи. Ведущим типом среди данной группы MODY является HNF1B-MODY – частота около 0,8–10 % среди других форм MODY, частота остальных типов – менее 1 % [171; 186]. В России были описаны единичные случаи редких типов MODY: NEUROD1-MODY (MODY6) [24], PAX4-MODY (MODY9) [23], ABCC8-MODY (MODY12) [20; 36]

Много случаев остаются не диагностированными из-за отсутствия единых критериев для проведения МГИ, высокой стоимости данного метода обследования. Критерии, по которым пациенты направлены на изучение генов, ассоциированных с развитием MODY, отличаются. В некоторых исследованиях определяют только распространённые формы MODY (MODY1-3), в других – оценивают совместно не только все формы MODY, но и случаи неонатального

СД. Поэтому разработка единых критериев для проведения МГИ генов, ассоциированных с MODY, очень важна. Вышеописанные причины, а также возраст пациентов на момент включения в исследование, определяют вариабельность данных о частоте и распространенности MODY в разных популяциях.

1.4 Генетические, патогенетические и клинические аспекты MODY

Согласно консенсусу ISPAD (2018 г.) [183], основными критериями MODY являются:

а) отягощенная наследственность по нарушениям углеводного обмена, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу;

б) отрицательный титр антител, характерный для СД1 типа: к GAD, ICA, IA-2A, IAA;

в) отсутствие абсолютной потребности в инсулине или низкая потребность в инсулине в течение 5 лет после верификации СД;

г) отсутствие признаков, характерных для СД2 типа (ожирение и ИР).

Кроме того, в консенсусе выделены ориентировочные маркеры разных типов MODY. Стабильная непрогрессирующая НГН с большой вероятностью указывает на наличие мутации в гене *GCK* (GCK-MODY), сопутствующий диабету порок развития почек может быть ассоциирован с мутациями в гене *HNF1B* (HNF1B-MODY), макросомия и/или неонатальная гипогликемия характерна для мутаций в гене *NHF4A* (MODY1), для мутаций в гене *HNF1A* (HNF1A-MODY) типичным признаком является глюкозурия.

Клинические симптомы могут не укладываться в типичную характеристику моногенного диабета, только у 50 % пациентов с генетически подтвержденным MODY течение заболевания соответствует его классическим критериям [209]. Только молекулярно-генетическое подтверждение варианта MODY является абсолютным критерием для верификации диагноза.

Отягощенная наследственность по СД по аутосомно-доминантному типу

считается одним из основных критериев направления на МГИ, до 90 % родственников первой степени родства пробандов с MODY имеют НУО [300]. Однако в популяционном исследовании SEARCH было показано, что семейная концентрация СД не является достаточно чувствительным критерием. Только в 50 % случаев участники исследования сообщали о СД в семье, однако, в данном исследовании родственники не обследовались, поэтому вероятны случаи недиагностированного СД [267]. При возникновении мутаций de novo в генах, ассоциированных с развитием MODY, в анамнезе не будет прослеживаться доминантное наследование СД в семье. В исследовании, проведенном в двух национальных центрах Словакии и Чехии, выполнено исследование генов *GCK, HNF1A, HNF4A* у 150 пробандов без аутоантител, ожирения и без отягощенного семейного анамнеза. Дополнительными критериями отбора для HNF1A-MODY являлись диагностирование СД до 25 лет и определяемый уровень С-пептида через 3 года после диагностики гипергликемии. В изучаемой когорте пациентов диагноз MODY был подтвержден в 39 % случаев (58 пробандов), HNF1A-MODY – в 8,6 % (13 пробандов), из них в 1 случае – бессимптомное носительство мутации родителей, 4 случая – мутации de novo, в 8 – генетический материал родителей был не доступен [107].

Возраст начала диабета MODY зависит от родителей, от которых получен мутантный аллель. Дебют в более раннем возрасте происходит, если мутантный аллель получен от матери, особенно если у неё развивался ГСД. Это может быть из-за воздействия гипергликемии матери на плод, что влияет на экспрессию генов MODY в потомстве. MODY может развиться в любом возрасте. У женщин с MODY заболевание часто впервые диагностируется во время первой беременности.

Далее представлены основные молекулярно-генетические, патогенетические и клинические аспекты каждого типа MODY.

HNF4A-MODY (MODY1)

Мутации в гене *HNF4A* составляют примерно 5 % случаев от всех типов

MODY [78; 266]. Первой была описана мутация Q268X гена *HNF4A* в семье, у пробанда и родственников которой первичный дефект проявлялся в виде уменьшенной секреции инсулина β-клетками с нормальной чувствительностью к инсулину и снижением функции α- и δ-клеток. В последующем были описаны и другие мутации в гене, которые также ассоциированы с развитием MODY.

Ген *HNF4A* локализован на длинном плече 20-й хромосомы (20q13.12) и включает 10 экзонов, кодирующих гомеодомен-содержащий белок. HNF4A играет ключевую роль в развитии, дифференциации и функционировании β-клеток поджелудочной железы, участвует в регуляции секреции инсулина, глюконеогенеза, осуществляет регуляцию генов, отвечающих за синтез желчных кислот и липидного обмена [324]. Снижение функции HNF4A приводит к ухудшению функции β-клеток, что проявляется как изменения в дозозависимых связях между концентрацией глюкозы в плазме и уровнем секреции инсулина. Так же описано снижение инкретинового эффекта и наличие аномалий в структуре глюкагона [176].

Клинический фенотип HNF4A-MODY вариабелен [6]. СД чаще выявляется в возрасте до 25–30 лет. Пик заболеваемости приходится на подростковый период (9–13 лет). У большинства лиц молодого возраста СД протекает бессимптомно. Однако у части пациентов на фоне интеркуррентных заболеваний развиваются классические клинические проявления гипергликемии и даже острая декомпенсация заболевания.

Проспективные наблюдения показали, что у одних больных HNF4A-MODY НУО носят непостоянный характер на протяжении многих лет, у других пациентов происходит быстрое ухудшение состояния, вплоть до развития СД с потребностью в инсулине [6]. HNF4A, как и HNF1A, экспрессируются в печени, кишечнике и островках поджелудочной железы. Вследствие этого HNF4A-MODY по клиническим характеристикам подобен HNF1A-MODY, но без нарушения почечного порога для глюкозы, уровень глюкозы плазмы крови натощак повышен умеренно, а через 2 часа после углеводной нагрузки намного превышает норму. Пациенты с HNF4A-MODY, как и с HNF1A-MODY, могут иметь все сосудистые

осложнения СД, особенно, ретино- и нефропатии [28]. Как при СД1 и СД2, микрососудистые осложнения у пациентов с HNF4A-MODY определяются степенью гликемического контроля. Мутации в гене *HNF4A* приводят к снижению уровня аполипопротеина крови [133].

Кроме MODY ряд мутаций в области P2 промотора гена *HNF4A* ассоциирован с повышенным риском развития СД2, увеличением массы тела при рождении и макросомией с гиперинсулинемическими гипогликемиями у новорожденных [203]. Это фенотипическое изменение парадоксально, так как нарушения при HNF4A-MODY характеризуются невозможностью β-клеток адекватно увеличивать секрецию инсулина в ответ на гипергликемию, в то время как макросомия и гипогликемия происходят вследствие повышенной секреции инсулина в период внутриутробного развития и в неонатальный период. Долгосрочные последующие наблюдения показали, что проявления гиперинсулинизма исчезают и у этих детей впоследствии развивается СД [302].

Мутации в гене *HNF4A* помимо изолированного HNF4A-MODY могут быть причиной рено-тубулярного синдрома Фанкони с HNF4A-MODY, который характеризуется гипогликемиями и гиперинсулинизмом в неонатальном периоде, почечной дисфункцией в раннем возрасте и СД в пубертате. Также для данного синдрома типична глюкозурия в сочетании с протеинурией, аминоацидурией, фосфатурией, кальциурией и низким уровнем уратов [304].

Кроме НУО *HNF4A* ассоциирован с язвенным колитом [144], раком кишечника [161] и раком печени [112]. Показано взаимодействие Wnt/b-catenin с *HNF4A* в эпителиальных клетках кишечника [159] и гепатоцитах [105], что предполагает действие *HNF4A* в качестве гена супрессора опухолей в обоих типах рака.

Таким образом, показано, что ген *HNF4A* является центральным компонентом нескольких сигнальных путей и контролирует важные аспекты клеточного гомеостаза. Обследование на мутации гена *HNF4A* следует проводить у пациентов с макросомией, неонатальным гиперинсулинизмом и аутосомно-доминантным диабетом. Обнаружение патогенных вариантов меняет подход к

ведению пациента [158].

GCK-MODY (MODY2)

GCK-MODY – один из самых распространённых вариантов MODY (40–60 %) в европейской популяции [250]. Ген *GCK* локализован на коротком плече хромосомы 7 (7p13) и состоит из 12 экзонов. Гексокиназы фосфорилируют глюкозу до образования глюкозо-6-фосфата (рисунок 1.4).

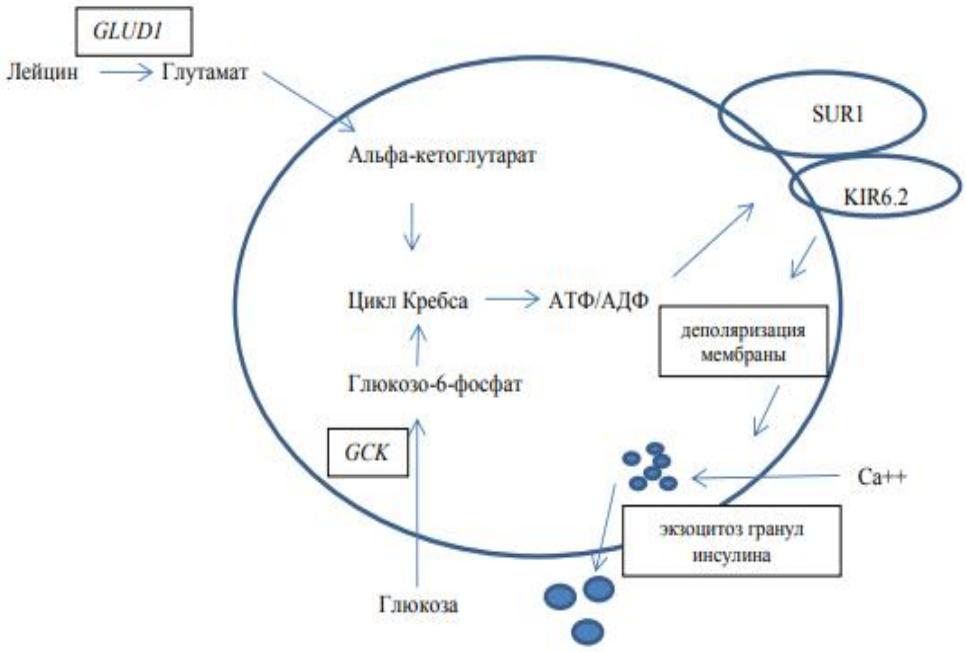

Рисунок 1.4 – Механизм секреции инсулина β-клеткой

Вследствие мутаций в гене *GCK* нарушается способность глюкокиназы фосфорилировать глюкозу и, как результат, увеличивается минимальная концентрация глюкозы, необходимая для стимуляции выброса инсулина, но секреторный ответ инсулина на стимуляцию глюкозой всегда сохранен. Кроме того, при мутациях в гене *GCK* нарушен процесс накопления гликогена в печени и увеличена скорость глюконеогенеза. Мутации в гене *GCK* в гетерозиготной форме являются причиной развития GCK-MODY, тогда как в гомозиготной форме они связаны с развитием таких состояний, как неонатальный сахарный

диабет и семейная гиперинсулинемическая гипогликемия [313]. Кроме того, мутации в гене ассоциированы с развитием СД2 и ГСД.

К настоящему времени выявлено более 800 различных мутаций в гене *GCK* среди 1441 семей [313]. Большинство мутаций описаны в экзонах 7 и 8. Чаще всего выявляются миссенс-мутации, в 3,5 % случаев имеют место частичные или полные делеции гена [243]. Клинические признаки у лиц с GCK-MODY схожи и не зависят от локализации и типа мутации.

Из-за большой распространенности и выраженной корреляции «фенотип-генотип» клиническая картина GCK-MODY изучена и описана достаточно хорошо. Несмотря на то, что при GCK-MODY изменена функция β-клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Тем не менее, НУО у носителей мутаций присутствуют с рождения [314] и могут быть выявлены уже в первые годы жизни, и, практически у всех к завершению полового развития [170]. Возраст диагностики гипергликемии при MODY в различных исследованиях варьирует и зависит от среднего возраста исследуемых лиц. При обследовании детской возрастной группы средний возраст составил (9,4 ± 5,4) года в Испании [227]; (11,2 ± 0,7) года в Польше [56]; во Франции при включении в исследуемую группу взрослых пациентов и детей – (24 ± 14) лет [64], в Великобритании от рождения до 43 лет [169].

Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно, уровень HbA1c у пациентов с GCK-MODY варьирует от 5,9 % до 7,3 % в возрастной группе до 40 лет и 5,9–7,6 % – после 40 лет [255]. Более агрессивное течение данного типа СД наблюдается в тех случаях, когда кроме мутации в *GCK* диагностируется ИР и ожирение [225]. В одном из исследований показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии у пациентов (в среднем 48,6 лет) с мутациями в гене *GCK*, распространенность микро- и макрососудистых осложнений диабета у них такая же, как и в общей популяции [225; 266]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с GCK-MODY идентичен популяционному [91].

Дебют этой формы СД у женщин наступает несколько раньше, чем у

мужчин, и часто отмечается во время беременности. В большинстве случаев при диагностировании GCK-MODY отсутствуют клинические проявления СД, а НУО диагностируются при рутинных обследованиях [271]. Как правило, только у пожилых лиц гипергликемия сопровождается клиническими симптомами диабета. Симптомы СД развиваются приблизительно у 40 % лиц, имеющих дефекты глюкокиназы. Избыточная масса тела и ожирение также не характерны для данного типа СД. Однако увеличение распространенности ожирения в популяции приводит к сочетанию GCK-MODY с ожирением. В исследовании Clement K. et al. [64] средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с GCK-MODY составил 22,4 кг/м^2, но у одного пациента (в возрасте 44 лет) было ожирение, ИМТ достигал 34,6 кг/м^2 [64]. В Италии в исследовании O. Massa также зафиксированы случаи GCK-MODY с ожирением среди детей (ИМТ > 97 перцентиля) [164]. Таким образом, ожирение может встречаться при GCK-MODY в единичных случаях, в связи с чем возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики GCK-MODY с ожирением и СД2. Развитие кетоацидоза не определяется у пациентов с GCK-MODY [6].

Показано, что масса тела при рождении у дискордантных по мутации глюкокиназы сибсов достоверно различается, причем для новорожденных, имеющих данную мутацию, не характерно развитие макросомии. Это может быть связано с относительно низкими резервными возможностями β-клеток, у таких плодов в ответ на гипергликемию у женщины во время беременности.

Таким образом, фенотип GCK-MODY имеет следующие проявления:

а) умеренная гипергликемия натощак может быть, как непостоянной, так и стабильной в течение нескольких месяцев или даже лет;

б) уровень HbA1c в большинстве случаев находится в пределах нормы (5,5–5,7 %);

в) при ПГТТ прирост глюкозы крови составляет менее 3,5 ммоль/л, хотя данный тест не является абсолютным критерием в постановке диагноза;

г) у пациентов с GCK-MODY может диагностироваться глюкозурия;

д) в большинстве случаев течение GCK-MODY не имеет клинических

проявлений НУО, у 7 % пациентов выявляются психоневрологические нарушения.

Пациенты с диабетом типа GCK-MODY в детском и подростковом возрасте в большинстве случаев могут находиться только на диете, а возможность назначения сахароснижающей терапии следует рассматривать во время беременности [74].

Таким образом, мутации в гене *GCK* могут быть причиной развития как гипо- так и гипергликемии. Мутации в гене *GCK* в гетерозиготной форме являются причиной развития GCK-MODY со средними уровнями гипергликемии с рождения, но диагностирующиеся в старшем возрасте. Мутации в гене в гомозиготной форме являются причиной развития нескольких нозологических состояний, таких как неонатальный сахарный диабет и семейная гиперинсулинемическая гипогликемия.

HNF1A-MODY (MODY3)

Развитие HNF1A-MODY ассоциировано с инактивирующими мутациями в гене *HNF1A*. Ген *HNF1A* картирован на длинном плече хромосомы 12, включает 10 экзонов. В гене *HNF1A* выделяют три изомера, 5'-концы которых идентичны: HNF1A(A) включает экзоны 1–10, HNF1A(B) – экзоны 1–7, HNF1A(C) – экзоны 1–6 [182]. Все изомеры обладают активностью, но максимально активны изомеры HNF1A(B) и HNF1A(C). Для зрелой поджелудочной железы характерна активность изомера HNF1A(B). Ген *HNF1A* кодирует один из факторов транскрипции, который экспрессируется в β-клетках, печени, кишечнике, почках и регулирует липидный и углеводный обмен, синтез белков острой фазы воспаления. В β-клетках поджелудочной железы этот фактор играет важную роль в транскрипции генов, участвующих в секреции инсулина, транспорте и метаболизме глюкозы (GLUT2), транспорте аминокислот, а также синтезе нескольких митохондриальных ферментов, ассоциированных с синтезом инсулина [104; 267]. Появляется все больше данных, что ядерные факторы гепатоцитов играют ключевую роль в развитии, регулировании пролиферации и

метаболизме β-клеток. Сочетание этих факторов, вероятно, приводит со временем к прогрессированию дисфункции β-клеток [34]. В печени эти белки регулируют биосинтез липопротеинов, в том числе, аполипопротеинов, ферментов, синтезирующих холестерин и переносчиков желчных кислот [47]. Показана ассоциация вариантов гена *HNF1A* с уровенями С-реактивного белка (СРБ) [143; 211], γ-глютамилтрансферазы [198], N-связанного гликана [145], общего холестерина (ОХС) [80] и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [100]. Ген также ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе, инфарктом миокарда (ИМ) и с факторами риска развития данного состояния, включая дислипидемию [99; 235]. Показано, что одной из причин развития дислипидемии при HNF1A-MODY, является инактивирующая мутация в гене *HNF1A*, которая приводит к резкому снижению экспрессии мРНК PCSK9 (proproteinconvertase subtilisin/kexintype 9) [285].

Известно более 400 мутаций в гене *HNF1A*, наиболее распространенная из них – p.Gly292fs [229]. Гетерозиготные мутации в гене обнаруживаются примерно у 63 % семей с MODY в Великобритании [267]. Мутации могут быть локализованы по всей длине гена, но чаще встречаются в экзонах 2 и 4 (0,33 и 0,28 мутаций на нуклеотид, соответственно), реже – в экзонах 5 и 10 (0,11 и 0,07 мутаций на нуклеотид) [229].

Клиническая картина HNF1A-MODY достаточно вариабельна. Заболевание, в большинстве случаев, манифестирует в постпубертатный период, медиана возраста на момент диагностирования гипергликемии составляет от 21 до 26 лет [216]. Имеются данные, что локализация мутации в гене влияет на возраст верификации диагноза MODY. Так, при расположении мутации в 1–6-м экзонах гена средний возраст постановки диагноза MODY на 7 лет меньше, чем при носительстве мутации в 8–10-м экзонах гена [309]. По результатам некоторых исследований в детском и подростковом возрасте лица с мутациями гена *HNF1A* обычно имеют нормальную толерантность к глюкозе, что затрудняет постановку диагноза [40]. Однако после проведения ПГТТ у них выявляется значительный (более 4 ммоль/л) прирост гликемии и тип кривой, характерный для диабета [6].

По данным Сечко Е. А. и соавт., при HNF1A-MODY в 22 % определялся нормальный уровень гликемии натощак и уровень HbA1c ниже диагностического [1]. Нарушение глюкозо-индуцированной секреции инсулина обнаружено у носителей мутаций в гене *HNF1A* не только с диабетом, но и без него, что свидетельствует о снижении массы β-клеток у носителей мутаций [229]. Наиболее ранним клиническим маркером заболевания является глюкозурия, что связано с низким почечным порогом для глюкозы у пациентов с HNF1A-MODY в связи с экспрессией этого фактора транскрипции в почках [231]. Данный симптом обусловлен дефектом натрийзависимого переносчика глюкозы SGLT2 (белок HNF1A контролирует транскрипцию гена *SGLT2*) [231]. По данным Зубковой Н. А., у 58 % пациентов с HNF1A-MODY в анамнезе присутствовала глюкозурия, у большинства на фоне нормогликемии. В этой связи важно еще раз подчеркнуть, что именно сочетание глюкозурии с нормогликемией или пограничной гликемией натощак у пациентов без заболеваний почек должно стать причиной обращения к эндокринологу и началом диагностического поиска [28].

HNF1A-MODY характеризуется прогрессирующим клиническим течением, при котором возрастает уровень гликемии как постпрандиальной, так и натощак, также определяется снижение секреторной активности β-клеток [300]. По данным литературы, при HNF1A-MODY диагностируется также нарушения в секреции глюкагона и снижение инкретинового эффекта [176].

Клинические проявления HNF1A-MODY варьируют от малосимптомной гипергликемии до выраженной декомпенсации углеводного обмена между различными пробандами и, даже между родственниками одной семьи, имеющими идентичную мутацию [309]. Поэтому в 25 % случаев HNF1A-MODY диагностируется как СД1, но развитие кетоацидоза для данного типа нехарактерно [93]. Описаны единичные случаи, когда HNF1A-MODY сочетается с экстрапанкреатической патологией, например, с задержкой развития, умственной отсталостью, почечными кистами [216]. Риск развития микрососудистых осложнений у пациентов с HNF1A-MODY такой же, как и при других типах СД, а

риск развития макрососудистых осложнений выше, чем в популяции [174]. При изучении смертности, обусловленной ССЗ в 39 семьях у пациентов с мутациями в гене *HNF1A*, в сравнении со здоровыми родителями, детьми и супругами, показано, что при HNF1A-MODY смертность от ССЗ выше (66 % в сравнении с группой контроля – 43 %) [174].

Кроме развития СД мутации в гене *HNF1A* связаны с развитием новообразований в печени – гепатоцеллюлярных аденом, редких доброкачественных опухолей печени, как правило, встречающихся у молодых женщин, использующих оральные контрацептивы, и в редких случаях гепатоцеллюлярных карцином [146]. У пациентов с HNF1A-MODY риск развития аденоматоза печени составляет от 5 до 10 % [160]. Формирование данных новообразований у пациентов с HNF1A-MODY определяет целесообразность скрининга с помощью ультразвукового исследования печени и осторожное назначение эстрогенсодержащих контрацептивов, поскольку они могут способствовать развитию аденомы печени.

В литературе описаны единичные случаи сочетания HNF1A-MODY с другими типами СД у одного пациента. Так, например, в работе Bowden S. A., Hoffman R. P. показан клинический случай сочетания мутаций в гене, ассоциированном с развитием MODY3 и СД1 у подростка с ожирением [84]. Кураевой Т. Л. и соавт. опубликовано наблюдение мальчика 11 лет с отягощённым семейным анамнезом по СД, ожирением, дислипидемией, отсутствием ИР, у которого диагностированы СД2 и HNF1A-MODY [26]. Таким образом, диагноз HNF1A-MODY не исключает наличие у пациента «классического» типа СД, что усложняет проведение дифференциальной диагностики формы диабета и указывает на необходимость персонализированного подхода при верификации гипергликемии у лиц молодого возраста.

Последние исследования показали, что наличие ожирения не исключает диагноз HNF1A-MODY. По данным Сечко Е. А. и соавт., частота ожирения была значительно выше у пациентов с HNF1A-MODY, чем среди детей и подростков в

российской популяции: 33 % против 5,5 % детей, проживающих в сельской местности и 8,5 % детей в городах [25; 26]. В исследовании Bellanne-Chantelo C. et al. [93], 28 % пациентов с HNF1A-MODY также имели избыток массы тела, в среднем ИМТ составил 23,9 кг/м^2 (17,1–42,6) кг/м^2.

Носители мутаций в гене *HNF1A* более чувствительны к гипогликемическому действию препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), по сравнению с пациентами с СД2, что может привести к значимой симптоматической гипогликемии во время начала терапии. В низких дозах ПСМ являются терапией выбора у пациентов с HNF1A-MODY. С прогрессированием заболевания 50 % пациентов с HNF1A-MODY нуждаются в инсулинотерапии [117].

Таким образом, для HNF1A-MODY в большинстве случаев характерно развитие заболевания во второй и третьей декаде жизни, наличие умеренной гипергликемии натощак (а иногда и нормальной), но высокой постпрандиальной гипергликемии, глюкозурии, определение семейного анамнеза по НУО, верификация дислипидемии, -микро и, в особенности, макрососудистых осложнений. В редких случаях данная форма СД может сочетаться с ожирением и экстрапанкреатической патологией. При назначении лечения препаратами выбора являются ПСМ.

PDX1-MODY (MODY4)

Панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1, известный так же как инсулиновый промоторный фактор (insulin promoter factor-1 или IPF1) кодируется геном *PDX1*. Белок, кодируемый этим геном – транскрипционный активатор для нескольких генов, включая гены кодирующие инсулин, соматостатин, глюкокиназу, островковый амилоидный полипептид и транспортер глюкозы второго типа. Протеин вовлечен в развитие поджелудочной железы и играет значительную роль в глюкозозависимой регуляции экспрессии гена инсулина. В зрелой поджелудочной железе *PDX1* экспресиируется β и дельта-клетками, которые секретируют инсулин и соматостатин [79]. Продукт этого гена

представляет собой один из главных транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию гена инсулина. Ген *PDX1* локализован на длинном плече хромосомы 13 (13q12), состоит из 2 экзонов. Инактивирующие мутации в этом гене являются причиной развития агенезии поджелудочной железы, которая может привести к раннему развитию инсулинзависимого сахарного диабета, а также MODY4 [236].

Эта форма СД одна из наименее изученных вследствие ее редкости, манифестирует обычно в возрасте от 17 до 50 лет. Однако описаны единичные случаи, когда PDX1-MODY развился у пробанда и в дальнейшем у его сына, в возрасте 14 лет, и при этом наблюдалась частичная аплазия поджелудочной железы [249]. При PDX1-MODY показаны редкие случаи сочетания данного типа диабета с ожирением [237]. Пациенты с MODY4 могут иметь микрососудистые осложнения, в частности ретинопатию и нефропатию [237].

В большинстве случаев при лечении используется инсулинотерапия. Однако имеются единичные описания лечения PDX1-MODY ПССП, в том числе ситаглиптином [205].

PDX1 относится к онкогенам, его гиперэкспрессия определяется при раке поджелудочной железы. В исследовании на мышиной модели рака поджелудочной железы, инсулиномы и островковой неоплазии показано, что *PDX1* RNAi терапия контролирует гормональные симптомы и размер опухоли. Таким образом, *PDX1* является потенциальной терапевтической мишенью при лечении онкозаболеваний поджелудочной железы у человека [248]. Получены данные о критической роли *PDX1* для поддержания идентичности ацинарных клеток поджелудочной железы, что противодействует формированию панкреатической интраэпителиальной неоплазии. При неопластической трансформации роль *PDX1* меняется от супрессорной опухолевому процессу до онкогенной. Показано, что субпопуляции опухолевых клеток полностью теряют экспрессию гена *PDX1,* что является маркером неблагоприятного исхода заболевания [247].

HNF1B-MODY (MODY5)

HNF1B-MODY составляет до 5 % случаев среди всего MODY [275]. Ядерный фактор гепатоцитов 1 гомеобокс B (HNF1B), так же известный как фактор транскрипции 2 (TCF2), кодируется геном *HNF1B*. Ген *HNF1B* локализован на длинном плече хромосомы 17 в положении 21.3 (17q21.3). К настоящему времени выявлено более 130 мутаций в гене *HNF1B*. Большинство описанных мутаций (до 70 %) расположено в первых четырех экзонах. Самой частой локализацией мутаций признаны экзоны 2-й и 4-й, а экзоны 8-й и 9-й – самые редкие. Ген *HNF1B* кодирует фактор транскрипции, который экспрессируется в почечных канальцах, поджелудочной железе, перипортальных гепатоцитах, кишечнике, желудке, легких, желчных путях и половых путях, тимусе, что приводит к гетерогенности фенотипических проявлений. HNF1B-связанные заболевания представляют собой комбинацию почечных и экстраренальных симптомов [283].

В семьях, в которых диагностированы патогенные мутации в гене *HNF1B,* отмечается выраженная фенотипическая гетерогенность. В течение внутриутробного и детского периодов патология почек представлена гиперэхогенными почками плода или билатеральной ренальной кистозной гиподисплазией [166]. Во взрослом возрасте нарушения связаны с тубулоинтерстициальной компонентой и медленным снижением почечного клиренса (2 мл/мин/год). Патология почек может включать в себя почечные кисты (в основном несколько кист коркового слоя), одиночную почку, аномалии лоханки [166]. Лица, заболевание у которых прогрессирует до терминальной стадии хронической болезни почек, нуждаются в трансплантации почки или в комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки при наличии СД [167]. Среди родственников пробандов часто регистрируется почечная патология с возможным развитием почечной недостаточности.

Экстраренальные проявления включают СД (HNF1B-MODY), экзокринную недостаточность поджелудочной железы, часто субклиническую, панкреатическую атрофию, кальцификацию, изменения в параклинических

показателях функции печени, гиперурикемию, гипомагнийемию, подагру, желчекаменную болезнь, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин, а также незначительную умственную отсталость в отдельных случаях [75; 125; 156; 166].

В основе развития СД лежит комбинация печеночной инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток. Ухудшение функции β-клеток прогрессирует быстрее, чем при диабете, вызванном *HNF1A* мутациями, может встречаться диабетический кетоацидоз. Описан клинический случай, в котором наблюдалась быстрая декомпенсация углеводного обмена (уровень HbA1c повысился с 6,4 до 13,9 % менее, чем за два года) у пробанда с HNF1B-MODY в сочетании с почечными аномалиями [49]. При данном типе СД была верифицирована аномалия развития большой поджелудочной артерии в сочетании с аплазией головки и хвоста поджелудочной железы [242].

Нейропсихические изменения, особенно умственная отсталость и аутизм, отмечались у пациентов с HNF1B-MODY при делеции 17q12, но неизвестно, вызваны ли они делецией *HNF1B* или другими генами, затронутыми делецией [75]. К патологиям половых путей при мутациях в гене *HNF1B* относят «двурогую» матку, синдром Рокитанского, агенезию семявыносящего протока, нарушения спермограммы [303]. Кроме того, показано, что мутации в гене ассоциированы с развитием печёночной карциномы, карциномы поджелудочной железы, светлоклеточной карциномы яичников, рака эндометрия и простаты, но имеют протективное действие в развитие злокачественных новообразований почек [50; 168]. При HNF1B-MODY, так же как и при HNF1A-MODY и PDX1-MODY, опубликованы единичные описания сочетания данного типа СД с ожирением, при этом из почечной патологии отмечалась только диабетическая нефропатия [88].

В 2010 г. исследователями из Китая были проанализированы все публикации про HNF1B-MODY [290]. Мутации в гене *HNF1B* были диагностированы у 211 пациентов из 126 семей. У 204 из 211 пациентов с мутациями в гене *HNF1B* определялся СД и/или структурные аномалии почек.

При этом частота патологии почек и СД у одного пациента составила 37,9 % (80/211), только ренальных нарушений – 51,7 % (109/211), только СД – 7,1 % (15/211). Всего СД был описан в 45 % (95/211) случаев, средний возраст манифестации диабета составил 23,7 лет. Инсулинотерапию получали большинство (77 %) пациентов, из них 40 % в среднем через 3,5 года после верификации диагноза. В 63 % случаев диагноз был подтвержден до 25 лет, что свидетельствует о высоком риске развития СД у носителей мутации в гене *HNF1B* в молодом возрасте.

Лечение ПСМ может приводить к хорошему гликемическому контролю, но эффективность препаратов данной группы наблюдалась не во всех случаях, так как определяется снижение количества β-клеток и, как следствие, снижение их ответа на препараты [103]. Из-за прогрессирующего снижения секреции инсулина и заболеваний почек со временем необходима инсулинотерапия у большинства пациентов [276].

Таким образом, для данного типа MODY характерно прогрессирующее течение СД с потребностью в инсулинотерапии, наличие экстрапанкреатической патологии, чаще всего заболевания почек, повышенный риск развития злокачественных новообразований.

NEUROD1-MODY (MODY6)

MODY6 ассоциирован с гетерозиготными инактивирующими мутациями в гене фактора нейрогенной дифференцировки 1 NEUROD1. NEUROD1 (neurogenic differentiation 1) – фактор транскрипции, играющий важную роль в нормальной дифференцировке β-клеток поджелудочной железы и регуляции транскрипции гена *INS* [238]. Ген *NEUROD1* локализован на длинном плече хромосомы 2 в положении 32 (2q32), имеет 2 экзона (экзон 1 – нетранслируемый), экспрессируется как в развивающихся, так и в зрелых β-клетках. Ген экспрессируется в нейронах, передней доле гипофиза, клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, энтероэндокринных клетках. *NEUROD1* – ключевой регулятор морфогенеза островков поджелудочной железы и

транскрипции гена инсулина, а также развития мозговой ткани [185].

Мутации в гене *NEUROD1* ассоциированы, в первую очередь, с развитием СД2, MODY6, неонатального сахарного диабета. Средний возраст носителей мутации на момент постановки диагноза составил 40 лет (от 30 до 59 лет). У всех пациентов наблюдается низкий уровень инсулина в плазме. Однако описаны случаи с нарушением только ранней фазы секреции инсулина [233]. К настоящему времени в литературе имеются описания нескольких семей с NEUROD1-MODY, подтвержденных МГИ [44; 207]. В России первое описание NEUROD1-MODY опубликовано в 2016 г. Гиоевой О. А. и соавт., мутация в гене *NEUROD1* диагностирована у девочки 17 лет с избыточным весом и отягощённым семейным анамнезом [24]. У большинства пациентов с мутациями в гене *NEUROD1* и ожирением диагностируется ИР. Именно ожирение при NEUROD1-MODY рассматривается как ведущий фактор в формировании ИР у пациентов, а наличие мутации в гене *NEUROD1* – как фактор развития относительного дефицита инсулина. Мутации в гене *NEUROD1* непосредственного влияния на формирование ИР не оказывают.

Таким образом, в механизме развития диабета у пациентов с MODY6 важную роль играет наличие ожирения и ИР. Но в исследовании Szopa M. et al. [44] пробанд и два родственника с нормальным индексом массы тела (ИМТ), являющиеся бессимптомными носителями мутации в гене *NEUROD1*, имели нормальный уровень инсулина. Возраст манифестации СД у пациентов с NEUROD1-MODY значительно варьирует от подросткового до пожилого. У большинства пациентов возникает инсулинопотребность, хотя при манифестации СД возможна успешная компенсация углеводного обмена диетой или ПССП.

Показан клинический случай, при котором помимо СД, были также выявлены: синдром Денди-Уокера, тугоухость, атаксия, диарея неясного генеза, задержка умственного развития [185]. Кроме того, имеются данные о вкладе гена в развитие некоторых онкологических заболеваний, таких как нейробластома, мелкоклеточный рак легких, карцинома поджелудочной железы [306]. Показано, что уровень экспрессии гена *NEUROD1* наряду с другими известными

онкогенами, такими как PCNA и p53, достоверно выше в ткани карциномы поджелудочной железы по сравнению с обычными тканями поджелудочной железы. Таким образом, был сделан вывод о том, что NEUROD1 может быть связан с развитием опухолей, в том числе, и карциномы поджелудочной железы, а гиперэкспрессия гена связана с пролиферацией раковых клеток, p53 сигнальным путем [128]. Также NEUROD1 рассматривается как кортикотропный фактор, играющий роль в кортикотропной дифференциации и, взаимодействуя с рядом других факторов, регулирует экспрессию гена проопиомеланокортина. Гиперэкспрессия гена *NEUROD1* наблюдается при кортикотропных аденомах и большинстве несекретирующих аденом гипофиза [111].

KLF11-MODY (MODY7)

KLF11 – транскрипционный фактор, регулирующий органогенез поджелудочной железы, и активность β-клеток поджелудочной железы взрослого человека. Ген *KLF11* локализован на коротком плече хромосомы 2 в положении 25.1 (2p25.1), имеет 6 экзонов. Ген экспрессируется повсеместно, но наибольший уровень экспрессии отмечен в эмбриональных эритроидных клетках, а во взрослом состоянии в мышцах, поджелудочной железе и в тканях репродуктивной системы. *KLF11* связывается с промотором гена инсулина и регулирует его активность в β-клетках поджелудочной железы в зависимости от уровня глюкозы. Таким образом, ген K*LF11* является глюкозо-индуцированным регулятором гена *INS* [218].

Нарушения функции *KLF11* ассоциированы с развитием MODY7 и неонатального диабета [192]. Данные по клиническим проявлениям заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *KLF11*, немногочисленны. В основном заболевание протекает как СД2 у лиц без ожирения. Два редких варианта гена *KLF11* были выявлены в трех французских семьях с ранним началом СД2. Показано, что мутации в гене *KLF11* коррелируют с развитием рака яичников, но оказывают супрессорное действие на воспаление в эндотелиальных клетках сосудов, снижая риск развития ССЗ [193; 269].

Ген *KLF11* изучают в связи с участием его продукта в регуляции большого числа процессов в организме. Показано участие *KLF11* в регуляции жирового обмена, регуляции экспрессии нейротрансмиттеров и стресс-индуцируемой моноаминоокидазы А [191; 224]. Был описан процесс превращения адипоцитов белого жира в «бежевый» у взрослых людей в ответ на длительный холод и действие β-адренэргических агонистов. Образующийся в результате этого «бежевый» (beige/bright) жир активно использует глюкозу и жиры, препятствует развитию ожирения и может оказывать протективное действие на СД2 [189; 280]. Показано, что перепрограммирование белых адипоцитов в бежевые поддерживается после прекращения действия его активатора розиглитазона. При этом оказалось, что в ответ на активатор KLF11 совместно с PPAGg (peroxisome proliferator-activated receptor g) и другими кофакторами формируют стабильный суперэнхансер в проксимальных промоторных зонах генов, ответственных за изменение цвета белых адипоцитов [85].

CEL-MODY (MODY8)

Ген *CEL* кодирует гликопротеин (Carboxyl Ester Lipase), секретируемый ацинарными клетками поджелудочной железы в пищеварительный тракт и молочными железами во время лактации в молоко. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) CEL выполняет компенсаторную роль для других липолитических ферментов, завершая полное переваривание и адсорбцию жиров. CEL составляет 4–8 % от всего секретируемого белка в панкреатическом соке. Кроме этого, был показан невысокий уровень мРНК CEL в макрофагах. CEL участвует также в формировании и секреции хиломикронов, переносящих липиды из кишечника к тканям тела. Гликопротеин покидает кровь путем фильтрации почечным клубочком и может быть обнаружен в моче здоровых людей [122].

Ген *CEL* картирован на длинном плече хромосомы 9 в положении 34.13 (9q34.13), состоит из 11 экзонов. Мутации в гене *CEL* приводят к нарушениям работы поджелудочной железы с раннего детского возраста, проявляющимися в экскреции липидов с калом и недостаточностью фекальной эластазы, сниженным

уровнем витамина Е, аккумуляции жировой ткани в поджелудочной железе, а в возрасте после сорока лет – развитием СД и нейропатологией, в том числе, синдромом карпального канала, связанного с демиелинизацией [234; 278]. Механизм развития CEL-MODY не известен. Показано, что у пациентов с MODY, ассоциированным с мутациями в гене *CEL*, параллельно с манифестацией диабета в поджелудочной железе формируются множественные кисты, их количество коррелирует с возрастом пациентов. Этот процесс оказался связанным с активацией сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase). Известно, что такие кисты поджелудочной железы являются факторами риска для развития онкологического процесса, из этого было сделано заключение, что лица с CEL-MODY имеют повышенный риск развития рака поджелудочной железы [87].

У 7 членов датской семьи с аутосомным доминантным диабетом и экзокринной дисфункцией поджелудочной железы Torsvik J. et al. (2010) выявил очень короткий вариант аллеля VNTR, содержащий только 3 повтора. У 4 из носителей этого аллеля диагностирован СД, ещё у 2 – НУО. Кроме этого, у двоих носителей короткого аллеля были показаны нарушения в экзокринной функции поджелудочной железы. Аллель не был обнаружен в контрольной выборке из 233 норвежцев, но один человек из контрольной группы был носителем аллеля с 4 повторами. Было предположено, что короткий аллель с 3 повторами имеет меньшую пенетрантность в отношении MODY, чем вышеназванные делеции в VNTR [122].

В ходе анализа протеома у членов описанной ранее [227] семьи с CEL-MODY, были определены белки, экспрессия которых различается у носителей делеции в гене *CEL* и в независимой выборке здоровых людей. Это элонгационный фактор 1-α-1, эпидимальный секреторный протеин 1 и белок 14-3-3 сигма, ассоциированный с некоторыми видами рака. Предполагается, что именно эти белки играют роль в патогенезе CEL-MODY [86].

PAX4-MODY (MODY9)

Ген *PAX4* (Paired-homeodomaintranscriptionfactor 4) кодирует фактор

транскрипции, который играет важную роль в дифференцировке, развитии и функционировании β-клеток во время развития в эмбриогенезе поджелудочной железы млекопитающих [135]. У взрослого человека *PAX4* экспрессируется в норме в ядрах α- и β-клеток поджелудочной железы. Ген *PAX4* у человека располагается на хромосоме 7 и состоит из 10 экзонов [220].

Проведены многочисленные работы по изучению ассоциаций мутаций гена *PAX4* с различными формами диабета, определены корреляции с СД1, СД2, с MODY9 и с развитием кетоацидоза [83; 246]. Некоторые полиморфизмы этого гена оказались расо- и этноспецифичными. Mauvais-Jarvis et al. (2004) генотипировали пациентов с редким подтипом диабета 2 типа Ketosis-Prone Diabetes (KPD) из Западной Африки. В ходе исследования у 101 пациента по мутациям в гене *PAX4* были выявлены 3 несинонимичные замены: P321H, R37W и R133W. Оказалось, что R133W (rs 2233578) предрасполагает к развитию KPD по рецессивному типу. Всего среди пациентов было обнаружено 4 гомозиготных носителя мутации R133W гена *PAX4* и 27 гетерозигот. Эта мутация была выявлена в гетерозиготном состоянии в контрольной выборке из 355 африканцев и у 123 африканских пациентов с СД1 и СД2 с частотой около 10 %, но не была найдена в контрольной выборке европеоидов (200 чел).

В ходе обследования выборки детей с СД1 и детей, имевших антитела к ICA с нормогликемией, было показано, что ген *PAX4* отвечает за регенерацию β-клеток. При этом оказалось, что гетерозиготный генотип по распространённому полиморфизму P321H (rs 712701) гена *PAX4* у детей с антителами против β-клеток имел протективный эффект по отношению к СД1 [68]. Показана ассоциация варианта rs 2233580 (R192H, G > A) гена *PAX4* с СД2 у пациентов Китая и Таиланда. При этом носительство аллеля А коррелировало с более ранним возрастом начала заболевания [126]. При обследовании 324 здоровых китайцев было показано, что носители генотипов AA и AG по полиморфизму rs 2233575 имеют более низкий уровень инсулина в крови, чем носители генотипа GG [296].

Описаны фенотипические проявления мутаций в гене *PAX4*, такие как замедление роста, стойкая гипергликемия, снижение количества β-клеток и

увеличение количества глюкагонпродуцирующих α-клеток [135]. Кроме того, связанные с СД состояния, включали быстро прогрессирующую диабетическую нефропатию, гепатопатию, миопатию и кардиомиопатию [245]. Выявлено, что повышенная экспрессия PAX4 снижает рост клеток меланомы [243].

INS-MODY (MODY10)

Ген *INS* располагается на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.5), кодирует профермент (проинсулин), который синтезируется β-клетками поджелудочной железы и клетками тимуса. Проинсулин энзиматически превращается в А и В-цепи инсулина и С-пептид. При экспрессии в тимусе инсулин регулирует негативную селекцию аутореактивных Т-клеток и определяет иммунную толерантность в отношении β-клеток поджелудочной железы. Присутствие аллеля гена *INS* с длинными VNTR-повторами обладает протективным эффектом в отношении развития аутоиммунных заболеваний, однако, увеличивает риск развития ГСД и СД2, а также синдрома поликистозных яичников [175]. При аллелях гена *INS* с короткими VNTR-повторами, напротив, повышен риск аутоиммунных заболеваний (особенно СД1 и целиакии), а также рака поджелудочной железы [177]. Мутации в гене *INS* вызывают диабет новорожденных.

Мутации в гене *INS* могут приводить к развитию MODY10, гиперинсулинемии, гиперпроинсулинемии и СД1 с негативными антителами [253; 324]. Среди лиц с диагнозом MODY, у одного пробанда в гене *INS* была обнаружена мутация c.137G > A (R46Q), она же была выявлена у его отца с СД и тети по отцовской линии. СД был диагностирован у них в возрасте 20, 18, и 17 лет соответственно. Во время лечения они получали небольшие дозы инсулина. У девочки 10 лет с инсулинзависимым СД1, отрицательными антителами и кетоацидозом в анамнезе выявили мутацию *INS* c.163C > T (R55C). Ее мать тоже была носительницей R55C мутации de novo, которой поставили диагноз инсулинзависимого диабета после возникновения кетоацидоза в возрасте 13 лет. В обоих случаях определялась остаточная секреция β-клеток поджелудочной

железы [230].

BLK-MODY (MODY11)

Ген *BLK* кодирует нерецепторную тирозинкиназу семейства SRC протоонкогенов (B-lymphoidtyrosinekinase), которые участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток. Ген локализуется на коротком плече 8-й хромосомы (8p23.1) и состоит из 16 экзонов [82]. *BLK* экспрессируется в панкреатических островках человека, в особенности в β-клетках, в клетках поперечно-полосатых мышц, протоках слюнных желез, волосяных фолликулов и клетках Лейдига [226]. Мутации в гене уменьшают секрецию инсулина в такой степени, что он становится не определяемым, а также снижают индуцирующий эффект *BLK* в отношении экспрессии факторов транскрипции Pdx1 и Nkx6.1. Мутации в этом гене обуславливают развитие MODY диабета типа 11.

В трех семьях с BLK-MODY были определены пять вариантов последовательности гена *BLK*, ассоциированных с СД. У членов одной европеоидной семьи, имеющих BLK-MODY в пяти поколениях, Borowiec M. et al. определили три мутации в гене *BLK*. Ни один из членов семьи с мутациями в гене *BLK* не имел аутоиммунных расстройств в анамнезе [226].

Показано, что мутация A71T в белке BLK нарушает его способности регулировать секрецию инсулина и экспрессию транскрипционных факторов Pdx1 и Nkx6.1. Пенетрантность найденного гаплотипа составляла от 33 % до 89 % и модулировалась в зависимости от ИМТ [226]. Было показано, что мутация A71T, отдельно от остальных, выше названных, имеет очень низкую пенетрантность и возможно незначительно влияет на риск СД2 [270]. У носителей замены G/T в позиции chr8:11459531 в четырех поколениях одной европиоидной семьи диагностирован диабет типа BLK-MODY. Мутация, которая не была обнаружена у 672 европиоидных лиц без диабета группы контроля, нарушала работу промотора гена *BLK*. Один из членов семьи – носитель мутации, в возрасте 10 лет имел нормогликемию [226]. В настоящее время описано более 10 мутаций в гене *BLK*.

Показано, что мутации в промоторе гена *BLK* связаны с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, болезнь Кавасаки, первичный антифосфолипидный синдром и миозиты), аллергического ринита, бронхиальной астмы [67; 69; 178; 312].

BLK является истинным протоонкогеном, способным индуцировать опухоли, в том числе, Т-клеточную лимфому и другие гематологические и негематологические процессы (рак молочных желёз, почек, лёгких) [48].

ABCC8-MODY (MODY12)

Ген *ABCC8* кодирует вторую субъединицу АТФ-чувствительных калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы – рецептора к сульфонилмочевине 1 (SUR1). Закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов необходимо для секреции глюкозостимулированного инсулина β-клетками. Калиевые каналы располагаются на плазматических мембранах β-клеток поджелудочной железы, клеток гладкой и скелетной мускулатуры, нейронов и миокардиоцитов. Калиевые каналы, расположенные на мембране β-клеток, формируются из 4 субъединиц SUR1 и 4 субъединиц Kir6.2 в октаметрической конфигурации [58]. Четыре Kir6.2 субъединицы образуют пору, определяют проводимость канала (связываются с АТФ, что приводит к закрытию калиевого канала), блокируются ионами Mg и полиаминами. Четыре SUR1-субъединицы группируются симметрично вокруг центральной поры и являются регуляторными. SUR1 – высокоаффинный рецептор, распространен преимущественно в β-клетках поджелудочной железы и нейронах. SUR2 – низкоаффинный рецептор, расположен в клетках сердца и скелетной мускулатуры, SUR2B – в клетках гладкой мускулатуры и в нейронах.

Мутации в гене *ABCC8* ассоциированы с развитием ABCC8-MODY (MODY12), СД2, гестационным сахарным диабетом и неонатальным сахарным диабетом. Также наличие мутаций в гене *ABCC8* может вызвать чрезмерную секрецию инсулина и, в результате, развитие гиперинсулинизма в младенческом возрасте [318]. В литературе описаны единичные случаи ABCC8-MODY, которые

отличаются по клиническому течению. Описана мутация в гене *ABCC8* в трех поколениях одной семьи, напоминающая дефицит глюкокиназы (GCK-MODY), с «мягкой» гипергликемией, не требующей медикаментозного лечения [131]. Представляет интерес клинический случай с описанием судорог неясного генеза в детском возрасте у отца пробанда с ABCC8-MODY, у которого также верифицирован СД, ассоциированный с мутацией в гене *ABCC8* в возрасте 28 лет [54]. В литературе имеется ещё одно описание о наличии судорожного синдрома неясного генеза у пробанда с ABCC8-MODY в детском возрасте [58]. Судороги в сочетании с неонатальным диабетом являются клиническими проявлениями DEND синдрома (developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes), к которому также относятся отставание в развитии и эпилепсия [232]. Данный синдром ассоциирован с мутациями в гене *KCNJ11*. При патологических изменениях в данном гене нарушается функция Kir6.2 АТФ-чувствительных калиевых каналов, расположенных не только в β-клетках поджелудочной железы, но и в нейронах, что проявляется неврологическими симптомами. При мутациях в *ABCC8* также наблюдается дисфункция каналов, но за счёт субъединицы SUR1, расположенной в поджелудочной железе и нейронах. Возможно, наличие судорог при ABCC8-MODY является следствием мутации в гене *ABCC8* и, также как и при DEND синдроме, сочетается с развитием СД, но в более позднем возрасте. Данное предположение требует дальнейшего изучения.

При лечении врожденного гиперинсулинизма у детей в возрасте 6–9 лет с мутациями в гене *ABCC8* концентрация инсулина во время ремиссии сохранялась в пределах нормы или была незначительно повышенной [272]. Описан случай врожденного гиперинсулинизма у сибсов-компаунд-гетерозигот по двум мутациям p.I60N (c.179T > A) и p.G1555V (c.4664G > T) гена *ABCC8*. У трехлетнего мальчика с гипогликемическими эпизодами с первых дней жизни врожденный гиперинсулинизм корригировался внутривенным вливанием глюкозы и диазоксидом. Развитие пациента соответствовало возрасту, иногда были гипогликемические эпизоды. У его 8-летнего сибса при рождении была диагностирована тяжелая постнатальная гипогликемия, генерализованные

судороги, тяжелое поражение головного мозга, несмотря на терапию диазоксидом [95].

Наличие мутаций в гене *ABCC8* позволяет скорректировать лечение пациентов с гипергликемией, что связано с чувствительностью у носителей мутантных аллелей генов к ПСМ. Факт наличия подтверждённой мутации в гене *ABCC8* следует рассматривать как показание для перевода лиц с гипергликемией на лечение препаратами группы сульфонилмочевины, что связано с механизмом их действия [53]. Описана высокая эффективность комбинации ПСМ с ингибиторами глюкозо-натриевого котранспортера 2 типа (SGLT2) при данном подтипе MODY [54]. Успешный опыт перевода с терапии инсулином на терапию препаратами сульфонилмочевины описан в Ираке у носителей мутаций гена *ABCC8* [286].

KCNJ11-MODY (MODY13)

Ген *KCNJ11* (potassium voltage-gated channel subfamily J member 11) расположен на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.1) и состоит из 3 экзонов. Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2 (Potassium inward rectifier 6.2), который является одной из двух субъединиц канала – рецептор к сульфонилмочевине (SUR1). Kir6.2 субъединицы образуют поры канала и каждый из них связан с SUR-субъединицей, которая регулирует работу канала [129]. Закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов необходимо для секреции глюкозостимулированного инсулина β-клетками. Открытие же этих каналов ингибирует секрецию инсулина.

Мутации в гене ассоциированы с развитием MODY13, СД2, ГСД и неонатальным сахарным диабетом. Наличие мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* может вызвать повышенную секрецию инсулина и развитие гиперинсулинизма в младенческом возрасте. МГИ важно для пациентов с гиперинсулинизмом или неонатальном диабетом для идентификации мутаций в данных генах.

Вариант K полиморфизма E23K (rs 5219) гена *KCNJ11* (1187 пациентов + 4791 контроль) ассоциирован с СД2 [152; 273] и предиабетом [258].

В российской выборке показано, что rs 5219 и rs 757110 не были связаны с СД2. Проведенный мета-анализ выявил ассоциацию E23K и S1369A с СД2 во всех исследованных популяциях [273]. Несколько исследований в российской популяции выявило ассоциацию полиморфизма E23K с СД2 [70; 308]. Однако в бразильской выборке ассоциация полиморфизма rs 5219 гена KCNJ11 с СД2 не была выявлена [254]. Показана ассоциация этого полиморфизма с ответом на проводимую терапию глибенкламидом при СД2 и полинейропатии [72; 140]. В скандинавской выборке беременных женщин была показана ассоциация E23K гена *KCNJ11* с ГСД [71]. Однонуклеотидный полиморфизм rs 5210 гена *KCNJ11* достоверно связан с СД2 в Северо-восточной Мексике [141].

Судороги в сочетании с неонатальным диабетом являются клиническими проявлениями DEND синдрома (developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes), к которому также относятся отставание в развитии и эпилепсия [232]. Данный синдром ассоциирован с мутациями в гене *KCNJ11*. При патологических изменениях в данном гене нарушается функция Kir6.2 АТФ-чувствительных калиевых каналов, расположенных не только в β-клетках поджелудочной железы, но и в нейронах, что проявляется неврологическими симптомами. АТФ-зависимый калиевый канал, кодируемый генами *KCNJ11* и *ABCC8*, является терапевтической мишенью для препаратов группы сульфонилмочевины [53].

APPL1-MODY (MODY14)

Ген *APPL1* кодирует белок, участвующий в регуляции клеточной пролиферации и являющийся промежуточным звеном сигнальных путей адипонектина и инсулина. *APPL1* человека вовлечен в процессы клеточного апоптоза и пролиферации [62]. Ген *APPL1* экспрессируется в тканях, являющихся инсулиновой мишенью, включая скелетные мышцы, печень и жировую ткань [138]. В качестве связанного с AKT2 (AKT serine/threonine kinase 2) адаптерного белка, APPL1 является важным медиатором активности инсулина в печени, скелетных мышцах, адипоцитах и эндотелии [61]. AKT2 представляет собой серин/треониновую киназу, вовлеченную в развитие рака яичников и

поджелудочной железы. AKT2 активируется различными факторами роста и инсулином через фосфатидилинозитол-3-киназу (PIK3).

APPL1 играет большую роль в регуляции метаболизма инсулина и инсулиновой чувствительности через адипонектиновый сигнальный путь. Недавние исследования показали, что PTB-домен *APPL1* связывается с цитоплазматическими N-терминальными аминокислотами адипонектиновых рецепторов. Адипонектин (30кДа) является гормоном, продуцируемым адипоцитами, обладает противовоспалительным и антидиабетическим эффектами и усиливает чувствительность к инсулину, оказывает различные эффекты на фертильность, регулирует половое созревание, беременность и лактацию [98]. Уменьшение уровня адипонектина ведет к ожирению и метаболическому синдрому.

По данным исследований последних лет мутации в гене *APPL1* ассоциированы с развитием MODY14. В двух неродственных семьях с MODY диабетом были идентифицированы мутации L552X и D94N гена *APPL1*. Мутации обнаружены в результате полноэкзомного секвенирования, проведенного в шестидесяти семьях, в которых СД представлен как минимум в трех поколениях и не обнаружены мутации в шести наиболее распространенных MODY генах (*HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1*) [200].

Нонсенс-мутация L552X (rs 869320673) идентифицирована в трех поколениях итальянской семьи с MODY. Мутация выявлена у всех 10 членов семьи с диабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Среди лиц без клинических симптомов гипергликемии у 8 человек мутация не обнаружена, остальные были ее носителями. Однако на момент обследования они не достигли возраста 38 лет, который является медианным для развития СД в этой семье [200]. Миссенс-мутация D94N (rs 796065047, c.280G > A, p.Asp94Asn) идентифицирована в трех поколениях американской семьи с MODY. Мутация найдена у 5 из 7 членов семьи с сахарным диабетом. У одного из членов семьи с СД, который не является носителем мутации D94N, был диагностирован СД1 в возрасте 10 лет. У другого родственника, который также не является носителем

мутации D94N, могла быть общая, многофакторная форма СД2, которая широко распространена у взрослого населения США. Авторы исследования не нашли ни одного носителя данных мутаций среди 1639 лиц без СД и 2970 лиц с СД2 европеоидной расы [200].

Таким образом, многофункциональный белок *APPL1* играет незаменимую роль в различных сигнальных путях, в процессах клеточной пролиферации, развитии и апоптозе. Примечательно, что *APPL1* является не только белком, связывающим рецептор адипонектина, но также основным белком в сигнальном пути инсулина, является связующим звеном между инсулиновым и адипонектиновым сигнальными путями. Кроме того, *APPL1* участвует в транспорте эндосом и связанной с ним передачей сигналов. Хотя недавние исследования обогатили наше понимание значительной роли, которую играет *APPL1* в различных биологических процессах, многие важные аспекты *APPL* стоит изучить в будущем. Во-первых, мало что известно о регуляция экспрессии *APPL* и фосфорилировании на физиологические и патофизиологические условия. Во-вторых, участие *APPL* в липидном метаболизме в значительной степени неизвестно и исследование этого аспекта прояснит функции *APPL* в метаболизме липидов, регулируемых адипонектином/инсулином. В третьих, функции *APPL* в иммунном ответе и канцерогенезе – также интересные вопросы, которые необходимо решить [63].

MODY с дигенным наследованием

Описания MODY с дигенным наследованием в литературе немногочисленны. Одно из первых сообщений о дигенном наследовании MODY (сочетание мутаций в генах *HNF1A* и *HNF1B*) опубликовано Karges B. et al. в 2007 г. [114]. В 2009 г. Beijers H. J. et al. [157] описали первый случай сочетания мутаций в генах *HNF4A* и *HNF1A* у пробанда и его матери. Forlani G. et al. [116] и Shankar R. K. et al. [113] позднее также описали сочетание мутаций в генах *HNF4A* и *HNF1A*. В литературе есть несколько описаний сочетания мутаций и в других генах-кандидатах MODY. Во всех описанных исследованиях для

молекулярно-генетического подтверждения мутаций применялся метод секвенирования по Сэнгеру. С внедрением полноэкзомного секвенирования диагностика дигенных случаев MODY стала более активна. Так в проведенном в Индии в 2014 г. исследовании, [207] среди 56 пробандов с фенотипом MODY дигенный характер наследования (сочетание мутаций в генах *NEUROD1* и *PDX1*, MODY6 и MODY4 соответственно) выявлен у 2 пациентов, а в проведенном в 2015 г. исследовании Szopa M. et al. [137] – среди 54 пробандов дигенное наследование определено у 3 пациентов. В одном из случаев исследования Szopa M. et al. [137] мутация в гене-кандидате MODY сочеталась с мутацией в другом гене, ассоциированном с нарушениями углеводного обмена (*HNF4A/NEUROD1, HNF1B/HNF4A, HNF4A/PTF1A*).

В России у 10 пациентов (8 пробандов, 1 сибс, 1 родитель) выявлено сочетание патогенных или «возможно патогенных» мутаций в двух генах (у 3 – сочетание мутаций в двух генах-кандидатах MODY, у 7 – в гене-кандидате MODY и другом гене, ассоциированном с СД), в 1 случае выявлено олигогенное наследование (мутации в генах *GCK, HNF4A* и *INSR*). В одном из случаев отмечалось сочетание двух мутаций в гене *GCK* с мутацией в гене *INSR*. Все мутации найдены в гетерозиготном положении [15].

1.5 Дифференциальная диагностика MODY и других типов сахарного диабета

На данный момент не существует абсолютных критериев для диагностики конкретного типа СД у лиц с дебютом заболевания в молодом возрасте. Определить точный диагноз очень важно, так как от этого зависит тактика ведения пациента, назначение сахароснижающей терапии, профилактика специфических осложнений.

Абсолютным критерием диагностики MODY является верификация патогенной мутации в генах, ассоциированных с развитием MODY, при выполнении МГИ. Проведение МГИ иногда вызывает ряд сложностей. С одной

стороны, учитывая высокую стоимость и связанную с этим малодоступность, необходимо формировать целевые группы пациентов, которые должны направляться на исследование конкретного гена. С другой стороны, важно не пропустить те случаи, которые не укладываются в классические клинические критерии СД1 и СД2. По данным исследования, проведенного в рамках SEARCH, наиболее распространенные формы моногенного СД среди подростков и детей в 94 % случаев диагностировались как СД1 и СД2, и в 76 % случаев данные пациенты получали некорректную терапию [267]. В Великобритании у 80 % пациентов с MODY НУО не диагностированы или диагностированы как СД1 или СД2 [209]. Диагностика моногенного диабета затруднена еще тем, что клиническое течение может быть разнообразным и не укладываться в классическую характеристику данной формы СД, только у 50 % пациентов, у которых генетически подтвержден MODY, течение СД укладывалось в классические критерии MODY [209]. В связи с этим большое внимание уделяется выделению фенотипических признаков, позволяющих заподозрить данную форму СД и провести отбор пациентов для направления на МГИ. К таким признакам относятся отягощенная наследственность по СД, панкреатические антитела, специфичные для СД1, уровень С-пептида, отсутствие ожирения. Ни один из вышеперечисленных критериев не может рассматриваться как абсолютный и имеет ограниченное использование. Поэтому важно знать не только особенности MODY, но и клинические, лабораторные характеристики, отличающие его от СД1 и СД2.

1.5.1 Дифференциальная диагностика MODY и сахарного диабета 1 типа

СД1 – одно из тяжёлых эндокринных и метаболических нарушений, как правило, манифестирует до 40 лет. Возрастной пик дебюта СД1 приходится на ранний пубертатный период. Клиническая симптоматика вариабельна, но чаще пациент отмечает жажду и учащенное мочеиспускание (полиурию). Эти

симптомы могут беспокоить длительно, развиваться постепенно, но могут появиться неожиданно. В большинстве случаев эти симптомы сопровождаются потерей массы тела, повышенным аппетитом. Как правило, заболевание протекает латентно в течение нескольких лет, а клинические проявления возникают при полном истощении функциональных возможностей β-клеток [31]. При плохой компенсации заболевания тяжелые острые и хронические специфические осложнения, сочетание их с инфекционными процессами и поражением других эндокринных желез приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [31].

Число детей, страдающих этой формой диабета, увеличивается с каждым годом, особенно в возрасте до 15 лет. Ежегодный прирост пациентов с СД1 составил около 3 % [124; 294]. Самая высокая заболеваемость отмечается в Финляндии, Швеции и Кувейте. Общая численность детей и подростков с СД на 31.12.2018 г. в РФ составила 37557 человек, из них с СД1 – 96,8 % (36345 чел.) и СД2 – 3,2 % (1212 чел.) [43]. Распределение групп по возрасту отражает стабильный рост количества пациентов с СД1 среди лиц до 18 лет во всех возрастных группах: 5–9 лет, 10–14, 15–17 лет, за исключением группы 0–4 года, где регистрировалось стабильное количество пациентов в течение 4 лет [35].

Уровень заболеваемости СД1 у детей меняется в зависимости от пола, возраста обследуемых, принадлежности к определенной этнической группе, степени урбанизации территории проживания пациентов, ее географического положения и климатических условий. Факторы окружающей среды неодинаково влияют на заболеваемость детей всех возрастов и различаются в этнических группах. В Нидерландах, по данным национального регистра, за годы исследования (2009–2011) голландских детей в возрасте 0–14 лет, отмечалась сезонность заболеваемости СД1 с пиком в осенне-зимний период [277].

Пик заболеваемости СД1 в детском возрасте приходится на ранний пубертатный период, тогда как при MODY – на постпубертатный период. Классический вариант течения СД1 с развитием состояния кетоацидоза в дебюте заболевания типичен для детей и подростков, но может также встречаться у

взрослых [94]. При MODY развитие кетоацидоза при манифестации заболевания не характерно. В типичных случаях дебют СД1 имеет выраженную клиническую симптоматику, отражающую дефицит инсулина в организме. Основными клиническими симптомами являются: сухость во рту; жажда, учащенное мочеиспускание; снижение массы тела. В исследовании C. Yi-Chen et al. было показано, что кетоацидоз, сухость во рту, одышка являются более распространенными начальными клиническими проявлениями СД у детей в возрасте младше 6 лет в отличие от старшей возрастной группы (6–18 лет) [94]. Быстрое, иногда до 10–15 кг в месяц, без видимых причин снижение массы тела также является одним из основных симптомов СД1. При выявлении СД1 87 % пациентов младше 6 лет имеют более высокие уровни гликемии в отличие от старших по возрасту на момент постановки диагноза [84].

Второстепенными признаками СД1 являются: боли в сердце; боли в икроножных мышцах и судороги в них; фурункулез; кожный зуд; головные боли; раздражительность и нарушения сна. Говоря о дополнительных симптомах СД1 у детей, следует отметить появление не наблюдавшегося ранее ночного недержания мочи и быстрое ухудшение состояния здоровья [37].

СД1, в отличие от MODY, относится к полигенно наследуемым заболеваниям, т.е. его развитие определяется комбинацией многих генов. При СД1 определяется неблагоприятное сочетание аллельных вариантов генов, кодирующих разные звенья аутоиммунных процессов. Установлено, что среди сибсов больных СД1, заболеваемость СД1 достоверно повышена. Основным фактором риска для аутоиммунного поражения β-клеток являются наличие HLA-DR3-DQ2 и/или HLA-DR4-DQ8 гаплотипов, но триггер из окружающей среды, как правило, требуется.

Диагностические маркёры аутоиммунного процесса при СД1, это аутоантитела, которые почти не определяются при MODY. В настоящее время при диагностировании СД1 определяют следующие виды аутоантител: островковоклеточные цитоплазматические аутоантитела – ICA; аутоантитела к инсулину – IAA; аутоантитела к глютаматдекарбоксилазе – GAD;

тирозинфосфатазе – IA-2A [42]. По данным Тимофеева А. В. и соавт., наибольшей диагностической ценностью обладает тест на ICA, на втором месте находится тест на IA-2A, на третьем – тест на GAD [9]. Антитела к GAD и IA-2A появляются за несколько лет до дебюта заболевания и определяются с частотой от 50 до 90 % при манифестации СД1 [10]. Антитела к GAD и IA-2A сохраняют свое дифференциально-диагностическое значение в течение длительного периода после диагностики СД, у 56 % пациентов они выявляются даже через 19 лет после манифестации заболевания [130].

Недавно были выявлены новые аутоантитела к транспортеру цинка 8, который является также одним из антигенов β-клеток. ZnT8 – белок секреторных гранул β-клеток [281]. Аутоантитела к ZnT8 служат дополнительным маркером аутоиммунного диабета, часто сочетаются с IAA, GAD и IA-2A. Показано, что антитела к ZnT8 могут выявляться у 26 % пациентов с СД1 негативных на другие три вида аутоантител [297]. По данным Patel K. A., при моногенных формах СД антитела к ZnT8 не выявляются [325]. Чем большее количество типов аутоантител к β-клеткам, тем больше риск быстрого прогрессирования симптомов СД1.

Было проведено большое исследование по определению 4 видов антител (GAD, IA-2A, ZnT8A, and IAA) у 3993 детей и подростков Швеции с диагностированным СД [55]. У 3471 (87 %) определён хотя бы один из видов аутоантител. Далее этой группе проведено МГИ генов, ассоциированных с развитием MODY1-3, ни у одного пациента мутаций не выявлено. Таким образом, для MODY наличие антител нетипично.

Важно учитывать уровень гликемии при проведении дифференциальной диагностики типа СД. При СД1 определяется гипергликемия натощак и постпрандиальная, при GCK-MODY – «мягкая» гипергликемия натощак. Мутации в генах, приводящие к нарушениям функции факторов транскрипции, проявляются преимущественно постпрандиальной гипергликемией [14].

Определение уровня С-пептида в сыворотке при отсутствии глюкозотоксичности позволяет оценить функциональное состояние β-клеток и в сомнительных случаях помогает проведению дифференциальной диагностики

типа СД. Измерение уровня С-пептида более информативно по сравнению с измерением уровня инсулина. С-пептид – это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин. Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в эквимолярных количествах. Время полураспада С-пептида в крови длиннее, чем у инсулина. Поэтому соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1. Еще одно преимущество анализа С-пептида заключается в том, что он позволяет отличить эндогенный инсулин от инсулина, введенного в организм извне с инъекцией, так как в отличие от инсулина, С-пептид не вступает в перекрестную реакцию с антителами к инсулину [179].

При MODY определяется снижение С-пептида, но не настолько интенсивное, как при СД1 [320]. Для многих больных с MODY характерным является задержка и/или снижение первой фазы, а также нормальная или повышенная вторая фаза секреции инсулина. Сниженная секреция инсулина в ответ на внутривенное или пероральное введение глюкозы может предшествовать нарушениям гликемии, выявляемым при ПГТТ. Истощение функциональной активности β-клеток приводит через несколько лет или десятилетий у пациентов с HNF1A-MODY и HNF4A-MODY к потребности в экзогенном инсулине [5; 14].

Таким образом, для MODY в отличие от СД1, нехарактерно наличие: аутоантител; кетоацидоза при манифестации заболевания; высоких уровней гипергликемии натощак и постпрандиальных значений глюкозы; низкого уровня С-пептида в первое десятилетие заболевания.

1.5.2 Дифференциальная диагностика MODY и сахарного диабета 2 типа

Ещё несколько лет назад СД2 был болезнью, главным образом, лиц среднего и старшего возраста, но в последнее десятилетие возрастает количество пациентов в возрасте до 35 лет с данным типом СД [33]. Существует доказательство того, что в некоторых странах растет число случаев с СД2 у детей в возрасте 4–5 лет и подростков, однако, эти данные немногочисленны [149]. В

РФ динамика распространенности СД/100 тыс. детского населения также указывает на преимущественный рост данного показателя среди детей – с 3,0 до 4,2/100 тыс. детского населения в 2013–2016 гг. В группе подростков наблюдается некоторое снижение распространенности СД2 с 8,6/100 тыс. подросткового населения в 2013 г. до 7,2/100 тыс. подросткового населения в 2016 г. [35]. В городе Новосибирске, по данным Мустафиной С. В. и соавт., распространённость СД2 среди лиц 25–44 лет составляет 2,2 %, а НГН – 21,6 % [30].

Глобальные тенденции, такие как урбанизация, нерациональное питание, ожирение, снижение физической активности увеличивают риск развития СД2 в молодом возрасте, что может стать глобальной проблемой общественного здравоохранения. При дебюте СД2 в молодом возрасте выше частота, чем в популяции в этой же возрастной группе сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертония (10,4 %) и дислипидемия (3,6 %), как следствие метаболического синдрома [35].

СД2, как и СД1, в отличие от MODY, относится к полигенно наследуемым заболеваниям. Среди сибсов больных СД2 повышена заболеваемость как СД2, так и СД1. Однако если повышение частоты СД2 у них статистически достоверно, то для СД1 достоверная разница не получена [6]. СД2 развивается у лиц, имеющих мутации в генах, кодирующих процессы синтеза, секреции и действия инсулина. Исследование Santoro N. Chen et al. показало возможность верифицировать генетические факторы, ответственные за контроль потребления глюкозы и регуляции инсулина [259]. В другом исследовании была показана ассоциация генов *TCF7L2* и *MTNR1B* с развитием СД2 [151]. К настоящему времени методом геномного анализа ассоциаций выявлено более 80 генов, вовлеченных в патогенез СД2. Это гены, определяющие пониженный уровень секреции инсулина (*ABCC8, KCNJ11, CAPN10, TCF7L2*), и гены, которые ответственны за пониженную чувствительность периферических тканей к действию инсулина (*PPARG2, ADIPOQ, ADIPOR1* и *ADIPOR2*).

Дети, имеющие родителя с диагнозом СД, относятся к группе высокого риска по развитию гипергликемии в детском возрасте [219]. В исследовании,

проведенном в Джослиновском диабетологическом центре за период 25 лет, риск был определен у 606 потомков от двух больных родителей. Кумулятивный риск к возрасту 65 лет у них составлял 45 %, что было в 5 раз выше, чем в общей популяции [6]. Показано, что начало СД у потомков было намного раньше, если гипергликемия у родителей диагностирована до 50-летнего возраста по сравнению с потомками родителей, НУО у которых диагностированы после 50 лет.

Около 84 % пациентов подросткового возраста в США с СД2 имели семейную историю гипергликемии. Shield J. P. et al. предположили, что генетическая предрасположенность имеет тенденцию к увеличению риска СД2 у молодых пациентов [204]. Исследования показали, что пациенты с СД2 с семейной историей гипергликемии могут иметь более высокий ИМТ, уровень соотношения окружности талии к окружности бёдер, чем у пациентов без отягощенного наследственного анамнеза [307].

Появление СД2 у детей и подростков создает серьезные трудности для диагностики типа СД [17]. Результаты исследований пациентов в разных частях мира свидетельствуют о клинической вариабельности течения СД2 в детском и подростковом возрасте. Этот тип диабета чаще диагностируется у детей и молодежи, которые имеют избыток массы тела или входят в группу риска по развитию ожирения (ИМТ – 85-я возрастная процентиль и ИМТ – 95-я процентиль соответственно). Описан случай, когда HNF1A-MODY сочетается с СД2 у ребёнка с ожирением [26].

Возраст пациентов на момент диагностики заболевания в большинстве случаев приходится на середину пубертатного периода. Средний возраст подростков на момент диагностирования СД2 в различных исследованиях составляет 13–14 лет, хотя имеется сообщение о росте заболеваемости СД2 в возрасте 4–5 лет [89].

У девочек чаще обнаруживают СД2, чем у мальчиков, в литературе представлены следующие соотношения 1.7/1, независимо от расы. Для американских индейцев это соотношение более выражено – 4–6/1 [223]. Эти

данные были получены в исследованиях центров диабета, а не популяционного скрининга, поэтому половое несоответствие может быть следствием более высокой пропорции не диагностированных случаев среди мальчиков, вызванных более низкой частотой медицинских посещений среди юношей по сравнению с девушками.

Многие авторы указывают на бессимптомную манифестацию СД2. По мнению Т. И. Кураевой и соавт., у многих пациентов СД2 диагностируется при рутинном обследовании, либо при обследовании по поводу ожирения или отягощенной наследственности, а не в результате наличия определенных жалоб [17]. Диапазон клинических проявлений данного типа диабета у молодых пациентов варьирует от умеренной бессимптомной гипергликемии до тяжелого кетоацидоза. СД2 у детей и подростков имеет волнообразный характер, когда периоды ухудшения чередуются со стабилизацией в зависимости от сезона, изменений в питании, колебания веса, стрессов. Приблизительно 20 % подростков с СД2 имеют полиурию, полидипсию и потерю веса, то есть их жалобы соответствуют обычным клиническим признакам гипергликемии.

У пациентов с СД2, как правило, отмечается ИР, acanthosis nigricans, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, синдром поликистозных яичников [18]. У 25 % девочек главной жалобой при манифестации заболевания является влагалищная инфекция. СД2 встречается у одной трети или более пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом при наличии кетоза/кетоацидоза. В этом случае пациентам с СД2 чаще вначале ошибочно устанавливается диагноз СД1. Механизм развития кетоза у пациентов с СД2 не ясен, но по данным некоторых учёных его частота при манифестации заболевания составляет до 25 % [17]. Предполагается, что ИР в комбинации с неблагоприятным влиянием хронической гипергликемии на секрецию и действие инсулина («глюкозотоксичность») приводит к относительной недостаточности инсулина. Когда дефицит становится серьезным (из-за длительной гипергликемии с декомпенсацией или интеркуррентного заболевания), он приводит к усилению липолитических процессов и повышению уровня свободных жирных кислот, кетонемии и

кетонурии, характерных для пациентов с СД1 [252].

По данным литературы, диабетическая полинейропатия (ДПН) диагностируется у 19 % пациентов с СД2, но реальная распространённость осложнения диабета намного выше [33]. По данным исследования SEARCH, распространенность ДПН у молодых пациентов с СД2 определялась у 25,7 % по сравнению с распространенностью ДПН у молодых людей с СД1, которая колеблется от 8,2 % до 60 % [322].

У пациентов с СД2 и длительностью заболевания более двадцати лет, распространенность диабетической ретинопатии (ДР) составляет 60 %. При СД2 отмечается более высокий процент пациентов с потерей зрения, чем при СД1 [87]. По имеющимся данным, опубликованным Wisconsin в 10-летнем эпидемиологическом исследовании ДР (WESDR), её частота составила 74 %. К тому же у 64 % пациентов с исходной ДР развилась более тяжелая форма ДР и 17 % из них достигли пролиферативный стадии ДР [318].

Вскоре после начала диабета у подростков с СД2 микроальбуминурия (МАУ) диагностировалась у 22 %, тогда как при СД1 – у 9 %. У молодых пациентов с СД2 отмечается раннее начало и более быстрое прогрессирование диабетической нефропатии по сравнению с лицами с СД1 [162].

СД2 часто ассоциируется с факторами риска ССЗ, которые могут уже быть к моменту постановки диагноза, что делает особенно важной нормализацию показателей глюкозы в крови, а также диагностику и лечение гипертензии и дислипидемии. АГ обнаруживается в 24 % случаев у молодых пациентов с СД2, в отличие от 6 % с СД1 [261].

Существует значительное совпадение при измерении инсулина или С-пептида между СД1, СД2 и MODY в дебюте СД и примерно в течение 1 года. Это связано с фазой восстановления при аутоиммунно-опосредованном СД1 (период «медового месяца») и степенью глюкозотоксичности/липотоксичности с нарушением секреции инсулина ко времени исследования на СД1 и СД2. У подростков с ожирением и СД1 при ИР и ожирении увеличиваются резидуальные уровни С-пептида. Значение таких измерений в острой фазе имеет относительное

значение. Определение уровня С-пептида может быть более полезным при установленном диагнозе СД, так как постоянное повышение уровня С-пептида выше границы нормы через 12–24 месяца является нетипичным для СД1.

1.5.3 Схемы проведения дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста

На данный момент разработано несколько отечественных и зарубежных алгоритмов проведения дифференциальной диагностики типа СД у пациентов молодого возраста, однако, ни один из них не является универсальным для всех стран. Из отечественных алгоритмов применяется «Алгоритм дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей и подростков» И. И. Дедова и соавт. 2019 года [3] (рисунок 1.5; 1.6).

Среди зарубежных калькуляторов наиболее доступен для использования калькулятор для клинической диагностики MODY B. M. Shields (рисунок 1.6) [300], http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator. При использовании калькулятора B. M. Shields следует учитывать, что он адаптирован только для пациентов европейской популяции в возрасте до 35 лет.

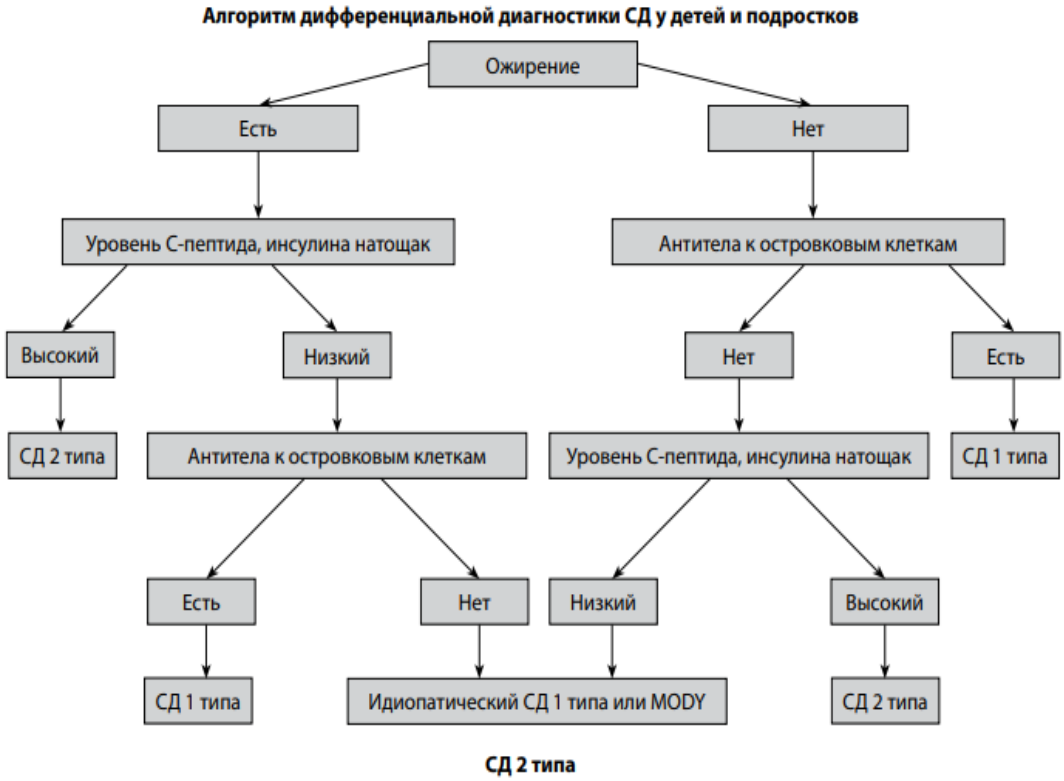

Рисунок 1.5 – Алгоритм дифференциальной диагностики СД у детей и подростков

- Возраст диагностирования, лет ☐
- Пол Муж ◯ Жен ◯
- Текущая терапия
  Инсулин или ПССП? Да◯ Нет ◯
- Продолжительность инсулинотерапии ◯ Не лечится ◯
  (если использует в течение 6 мес
  инсулин) Более 6 мес после диагностирования ◯
- ИМТ (кг/м^2) ☐
- HbA1c (%) или mmol/mol ☐
- Возраст пациента ☐
- Есть родители с СД? Да ◯ Нет ◯

Рисунок 1.6 – Калькулятор для клинической диагностики MODY

В 2013 году были опубликованы K. R. Owen [241] современные подходы к диагностике типов СД у пациентов молодого возраста с алгоритмом диагностики типа диабета у лиц до 45 лет (рисунок 1.7).

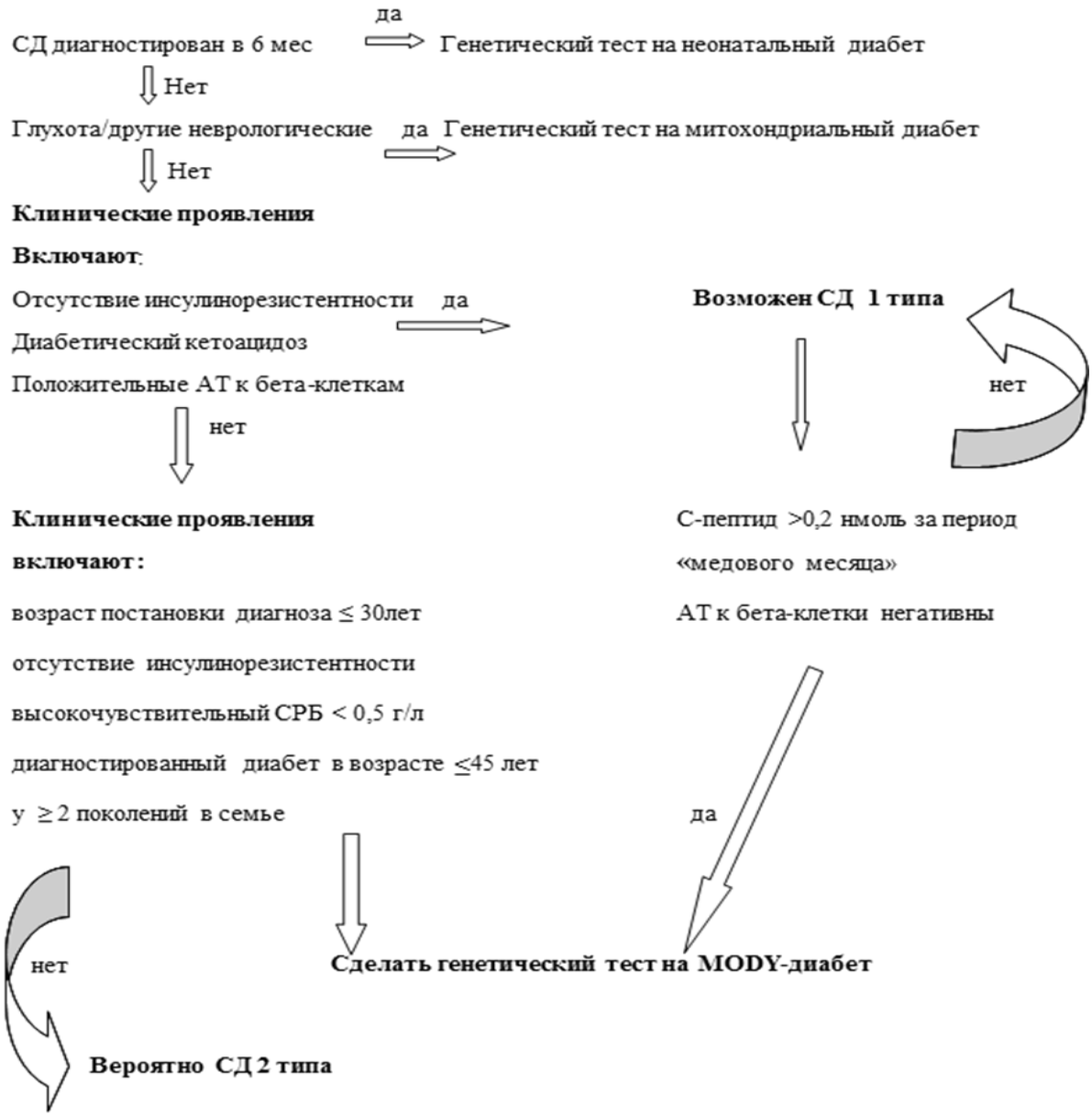

Рисунок 1.7 – Алгоритм диагностики диабета у пациентов в возрасте до 45 лет

Существующие на данный момент схемы и калькуляторы диагностирования моногенных форм СД применимы для популяций, при обследовании которых они разрабатывались. Распространённость типов MODY отличается в разных странах,

поэтому большое клиническое значение имеет создание единой схемы диагностирования данного типа СД в России. Все алгоритмы диагностики ориентировочны, подтвердить наличие моногенной формы диабета возможно только МГИ. Данный метод исследования является дорогостоящим, поэтому выявление клинических маркёров, специфичных для каждого подтипа MODY, относится к перспективным и актуальным направлениям в диабетологии.

1.6 Беременность при MODY

Физиологическая беременность характеризуется двумя главными изменениями в гомеостазе глюкозы. Первое – это непрерывная передача глюкозы к плоду и плаценте. Трансплацентарный транспорт глюкозы осуществляется транспортерами глюкозы (GLUT), главным образом GLUT1 и GLUT3. В данный период уровень глюкозы в организме снижается быстрее, чем у небеременных женщин, в то время как липолиз и кетогенез активизированы.

Второе – снижение чувствительности тканей к инсулину или ИР со II триместра беременности. ИР развивается вследствие увеличения уровней гормонов (наибольшее увеличение наблюдается во второй половине беременности): прогестерона; плацентарного лактогена; кортизола; пролактина. Эти гормоны имеют котринсулярное действие, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину.

Нормальная беременность характеризуется как ИР, так и компенсаторной гиперактивностью β-клеток. Баланс между сниженной инсулиночувствительностью и повышенной продукцией инсулина обеспечивает гомеостаз глюкозы.

Снижение действия инсулина во время беременности объясняется тремя факторами:

а) снижением кровотока;

б) уменьшением трансэндотелиального транспорта инсулина между капиллярами и клетками-мишенями;

в) пострецепторным дефектом.

Во время беременности, осложненной НТГ, возрастает, обычная в таких случаях, ИР. Чтобы поддержать нормогликемию, поджелудочная железа женщины начинает вырабатывать большее количество инсулина. Однако повышенная работа поджелудочной железы не всегда компенсирует потребности организма беременной женщины в инсулине, что приводит к гипергликемии.

Вторым аспектом развития гипергликемии является снижение чувствительности тканей к инсулину, что также не компенсируется увеличением продукции инсулина поджелудочной железой. У больных ГСД ИР влияет на углеводный, липидный, а также, предположительно, и на белковый обмен [11].

Гипергликемия у матери приводит к развитию диабетической фетопатии. Риск развития врожденных пороков развития и самопроизвольных абортов при ГСД такой же, как в общей популяции и не связан с декомпенсацией СД, так как часто ГСД развивается после завершения органогенеза у плода. Декомпенсация ГСД может явиться причиной перинатальной смертности. При ГСД чаще развивается преэклампсия и эклампсия, что нередко требует экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения [206].

ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД [3].

Распространённость ГСД варьирует от 3,8 до 21 % и имеет существенные популяционные различия [27; 101; 187]. Так, у европейских женщин частота ГСД не превышает 3 %, тогда как у азиатских достигает 5–10 %. По данным отечественных авторов [29] в России частота ГСД варьирует в широких пределах – от 1 до 14 % (в среднем около 7 %) и существенно зависит от методов диагностики.

У значительной части женщин гипергликемия, возникшая во время беременности, разрешается после родов. Однако у 50 % происходит развитие СД в течение пяти лет после родов [188]. Женщины, у которых выявляется ГСД в ранний период беременности (до 20-й недели), могут относиться к одной из трех

основных категорий: ранее существовавшая ИР; аутоиммунные индуцированные расстройства; моногенные заболевания, такие как MODY. В связи с увеличением частоты диабета у лиц молодого возраста и высокой распространенностью ГСД может быть значительная доля MODY, который диагностирован как другой тип СД у беременных женщин [262].

Наличие у женщины родственников с СД2 существенно увеличивает риск ГСД. Так, если СД2 диагностирован у братьев или сестер, то риск ГСД увеличивается в 4 раза. ГСД развивается в 2 раза чаще у женщин, матери которых болели СД. Однако наличие СД у обоих родителей обычно не приводит к дальнейшему увеличению риска ГСД. Зачастую ГСД встречается у женщин, имеющих мутации генов, приводящих к диабету MODY (рисунок 1.8) [27].

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД

ГСД, при первичном обращении	
Глюкоза венозной плазмы[1]	**ммоль/л**
Натощак	≥ 5,1, но < 7,0
ГСД, в ходе ПГТТ с 75 г глюкозы на 24 – 28 неделе беременности	
Глюкоза венозной плазмы[2]	**ммоль/л**
Натощак	≥ 5,1, но < 7,0
Через 1 ч	≥ 10,0
Через 2 ч	≥ 8,5, но < 11,1

Рисунок 1.8 – Диагностика ГСД

1.6.1 Мутации в факторах транскрипции и беременность

На MODY 1, 3 и 5 типы, диагностированные во время беременности, приходится около 1 % случаев ГСД [97]. Опубликованы единичные сведения о частоте мутаций в генах *HNF4A* и *HNF1A* как причине гипергликемии беременных. Так, Zurawek M. et al. [134] не выявили мутаций в гене *HNF1A* среди 119 пациенток с ГСД. В исследовании Weng J. et al. [275] в 1 % случаев (n = 66)

выявлены мутации в гене *HNF1A*, а в работе Gjesing A. et al. мутации в генах *HNF4A* и *HNF1A* выявлены в 3,7 % случаев (13/354) [163]. По данным Зубковой Н. А. и соавт., в 3 % (7/230) случаев гипергликемия беременных была обусловлена гетерозиготными мутациями в генах факторов транскрипции *HNF4A* и *HNF1A* [22].

По данным двух исследований, частота макросомии у новорожденных с мутациями в *HNF1A* выявлялась не чаще, чем у новорожденных без мутаций [298]. По сравнению с HNF1A-MODY у новорожденных, носителей мутации *HNF4A,* в 56 % случаев определялась макросомия (средний вес при рождении 4450 г) и в 15 % – продолжительная неонатальная гиперинсулинемическая гипогликемия с медианой уровня глюкозы 1 ммоль/л [194]. В большинстве случаев необходимо внутривенное введение глюкозы и энтерального питания. Всем младенцам с макросомией и длительной гиперинсулинемической неонатальной гипогликемией должен быть проведён скрининг на мутации в гене *HNF4A*, особенно, если существует отягощённая наследственность по СД [97]. Всем новорожденным, у которых отец или мать являются носителями мутации *HNF4A*, должен быть проведён скрининг на гипогликемию при рождении и через 24 часа.

Лечение гипергликемии матери при HNF1A- и HNF4A-MODY проводится в соответствии с рекомендациями по ведению ГСД [109]. Для достижения гликемических целей при неэффективности диеты следует использовать инсулин [109]. В случае подтверждения у будущей матери HNF4A-MODY или HNF1A-MODY инициация инсулинотерапии должна быть максимально ранней, с целью предотвращения макросомии плода и гипогликемических состояний, представляющих угрозу для жизни ребенка [22].

У женщин с HNF1B-MODY кроме СД, в большинстве случаев, диагностируются почечные патологии и аномалии развития матки. У пациентки с аномалиями развития матки и почек важно установить, имеется ли мутация в *HNF1B*, так как в 50 % случаев она может быть передана потомству. Такие дети имеют повышенный риск развития каких-либо признаков фенотипа HNF1B-

MODY. У родственников в одной семье могут различаться клинические проявления мутации в *HNF1B.* Описан клинический случай, в котором у женщины 21 года во время первой беременности при УЗИ верифицирована двурогая матка [214]. В первом триместре выявлено повышение гликемии натощак до 8 ммоль/л, назначена инсулинотерапия. Среди родственников пробанда у двоюродной сестры и ее ребенка диагностирован СД и кисты в почках. Учитывая наличие семейного анамнеза, сочетание аномалии развития матки и СД исследован ген *HNF1B,* верифицирована патогенная мутация. Во время беременности наблюдалось многоводие, угроза прерывания беременности, самопроизвольные роды произошли на 33–34-й неделе гестации. У ребенка диагностировано отсутствие правой почки и двурогая матка, уровень гликемии был в пределах нормы. В данном случае показаны различные фенотипические проявления HNF1B-MODY у матери и ребёнка.

1.6.2 Мутации в гене *GCK* и беременность

По данным некоторых учёных GCK-MODY диагностируется до 3 % случаев среди всех женщин с ГСД [172]. У ребёнка имеется 50 % вероятность наследования идентичной мутации от матери и наличие у плода *GCK* мутации влияет на чувствительность к материнской гипергликемии [59; 108]. Если у плода нет мутации в гене *GCK*, а у матери патология определяется, тогда у плода будет наблюдаться избыточная секреция инсулина и, как следствие, макросомия (в среднем, вес плода на 700 г выше) [260]. В данном случае, при ведении беременности будет оправдано назначение инсулина в небольших дозах [295]. По данным Зубковой Н. А. и соавт., получено достоверное снижение показателей веса у детей с мутациями в гене *GCK*, чьи матери получали инсулинотерапию во время беременности [5]. Однако оно укладывается в диапазон допустимых значений и не опосредует риски, связанные с гипотрофией новорожденного.

Генетическое тестирование на наличие мутации у плода проводится либо на 24–26-й неделе гестации методом амниоцентеза, либо неинвазивным методом

исследования ДНК плода, выделенной из крови матери, и после полученных результатов решается дальнейшая тактика ведения беременной женщины [215]. В отсутствии возможности проведения генотипирования плода, используется частое ультразвуковое исследование (УЗИ) для мониторинга окружности живота плода, начиная с 26-й недели беременности. При наличии ультразвуковых признаков увеличенной окружности живота плода более 75-й процентили наблюдается необходимость в назначении инсулинотерапии [60]. Эта стратегия требует подтверждения в будущих исследованиях.

Такие критерии как нормальный ИМТ во время беременности (< 25 кг/м^2), отягощённый семейный анамнез по СД, потребность в инсулине только во время беременности с последующим достижением нормогликемии диетой, могут помочь направить на исследование гена *GCK* у женщин с ГСД в анамнезе [172]. Однако в исследовании Chakera A. et al. наличие отягощённого анамнеза у беременных с GCK-MODY и с ГСД не различалось, но у пациенток с мутацией определялся ниже ИМТ (менее 21 кг/м^2) и выше уровень гликемии натощак (более 5,5 ммоль/л) [172]. Данные характеристики связаны с патогенезом развития гипергликемии при GCK-MODY, при котором не нарушена секреция инсулина, поэтому превалирует гипергликемия натощак. Уровень глюкозы крови при этом типе СД невысокий и может быть не диагностирован у родственников пробанда, а определяется только при активном обследовании.

1.6.3 Мутации, ассоциированные с редкими формами MODY при беременности

В литературе описаны немногочисленные клинические случаи при редких типах MODY и, соответственно, ещё меньше упоминаний о данных типах СД при беременности. Sagen J. V. et al. исследована частота NEUROD1-MODY (MODY6) среди 73 пробандов с фенотипом MODY негативных по мутациям в генах *HNF1A, HNF4A, GCK* и среди 51 женщины с ГСД [110]. Данный тип СД не был

верифицирован ни в одной группе. В другом исследовании МГИ проведено 50 беременным женщинам с ГСД в возрасте до 35 лет с негативными антителами и без ожирения [101]. У 18 % были верифицированы мутации в генах, ассоциированных с развитием MODY, в том числе, в *PDX1, NEUROD1, INS, ABCC8, BLK*. Такие исследования единичны, поэтому описание MODY у беременных женщин имеет большое значение.

1.7 Современные аспекты сахароснижающей терапии у лиц с MODY

У большинства лиц с MODY в первые годы заболевания НУО удается компенсировать рациональным питанием и/или назначением ПССП (чаще ПСМ). В период полового созревания при недостижении целевых показателей углеводного обмена ПССП назначают многим пациентам. С течением времени у части пациентов появляется потребность в инсулине.

Инсулинотерапия у больных GCK-MODY, за исключением периода беременности при наличии мутации у матери и отсутствии ее у плода, обычно не проводится, чаще у таких пациентов нормогликемия достигается коррекцией питания и образа жизни. МГИ на наличие мутации у плода проводится на 24–26-й неделе гестации методом амниоцентеза и после полученных результатов решается дальнейшая тактика ведения беременной женщины [215]. У пациентов с GCK-MODY, у которых до проведения МГИ был определён другой тип СД, и проводилась терапия ПССП, показатели углеводного обмена идентичны значениям лиц без лечения [106].

У лиц с HNF1A-MODY развитие гипергликемии отсрочено по сравнению с больными GCK-MODY. Однако у пациентов с HNF1A-MODY наблюдается быстро прогрессирующее ухудшение углеводного обмена, требующее назначения ПССП или инсулина. Лица с HNF1A-MODY имеют высокую чувствительность к ПСМ, которая выше, чем при СД2 в четыре раза [194]. ПСМ усиливают секрецию инсулина β-клетками путем связывания с рецептором SUR1, субъединицей АТФ-зависимого калиевого канала. Связывание вызывает закрытие канала и

последующий рост мембранного потенциала β-клеток, что запускает открытие кальциевого канала и приток ионов кальция, которые стимулируют слияние везикул инсулина с клеточной мембраной и, таким образом, опосредуют высвобождение инсулина [315]. Поэтому ПСМ, стимулирующие секрецию инсулина, эффективны у лиц с мутациями в генах *HNF1A* и *HNF4A*. Пациенты с этими типами MODY имеют высокую чувствительность к этим препаратам. Из-за более высокого риска гипогликемии требуется назначение низкой начальной дозы и постепенная её титрация [315]. Безопасность и долгосрочная эффективность перевода пациентов с HNF1A-MODY с инсулинотерапии на ПСМ (глибенкламид, исторически наиболее часто используемый), а также последовательное повышение качества жизни и улучшение гликемического контроля сообщается в нескольких исследованиях [147; 221].

Небольшое рандомизированное контролируемое исследование показало, что у пациентов с HNF1A-MODY наблюдалось в пять раз большее снижение уровня гликемии натощак при приёме гликлазида, чем у пациентов с СД2, а метформин был одинаково эффективен в обеих группах [194]. Опубликованы данные по приему ПСМ в течение 2 лет пациентами с мутациями в генах *HNF1A, HNF4A*, которые показывают высокую эффективность этих препаратов у 64 % обследуемых [52]. Таким образом, в минимальных дозах ПСМ являются терапией первой линии у пациентов с HNF1A-MODY и HNF4A-MODY. Гипогликемия часто наблюдалась на стандартных дозах ПСМ, но не зафиксирована при приёме половины или четверти таблетки (например, 20–40 мг гликлазида). Начальная доза ПСМ должна составлять 1/4 от стартовой дозы взрослого. Однако в группе из 114 пациентов с генетически подтвержденными мутациями в гене *HNF1A,* около 40 % пациентов получали инсулинотерапию (несмотря на рекомендацию Международного общества по педиатрии и Руководства по диабету подростков), и это лечение сопровождалось более высокими показателями гипогликемии по сравнению с лечением ПССП [118]. У пациента, который ранее использовал инсулинотерапию, при диагностировании мутации в гене *HNF1A* возможно назначение ПСМ вместо инсулина под контролем врачей.

Аналогичная эффективность ПСМ, также была описана при HNF4A-MODY, за исключением небольшой (около 15 %) подгруппы пациентов с HNF4A-MODY с мутацией p.R114W, которые имеют различный фенотип, включающий снижение чувствительности к низким дозам ПСМ [299]. Чувствительность пациентов с HNF1B-MODY к ПСМ такая же, как и у лиц с СД2, но значительно ниже, чем у пациентов с HNF1A-MODY.

Наличие мутаций в генах *ABCC8* и *KCNJ11* позволяет скорректировать лечение пациентов с СД, что связано с высокой чувствительностью у носителей мутантных аллелей генов к ПСМ [20]. Факт наличия подтверждённой мутации в гене *ABCC8* следует рассматривать как показание для перевода лиц с гипергликемией на лечение ПСМ, что связано с лучшим терапевтическим ответом таких пациентов на препараты данной группы [53].

Недавние исследования показали эффективность в лечении пациентов с HNF1A-MODY агонистами ГПП-1 (лираглутидом), которые вызывали такое же снижение постпрандиальной гликемии, как при терапии глимепиридом, но при этом гипогликемии определялись в 10 раз реже [150]. Также эффективность лираглутида была описана при использовании у молодых пациентов с мутациями в гене *HNF1A* в сравнении с ПСМ [217]. Показано положительное действие лираглутида в течение 3 лет у 12-летней девочки с HNF1A-MODY, которая была переведена с инсулинотерапии [311].

В клинических случаях также описана эффективность препаратов ингибиторов ДПП-4 [202]. Katra B. et al. описали успешное добавление глиптинов (вилдаглиптина и ситаглиптина соответственно) к терапии пациентов с HNF1A-MODY, которые получали комбинации инсулина с гликлазидом и инсулина с метформином [115]. Эта терапия была связана не только с улучшением гликемического контроля, но также с улучшением функции β-клеток. У пациентов с HNF1A-MODY определяется нормальная секреция инкретинового гормона, но эффект инкретина был уменьшен. Это предполагает потенциальное снижение чувствительности инкретина, возможно, из-за дисфункции β-клеток этих пациентов. В то же время у пациентов с HNF1A-MODY определяется

повышенная активность дипептидилпептидазы-4 и значительная постпрандиальная гиперглюкагонемия [240; 257].

Была описана эффективность ингибитора ДПП-4 алоглиптина у 13-летней японкой девочки с СД, ассоциированным с мутацией в гене *HNF4A* [121]. До верификации типа СД в лечении она применяла инсулинотерапию. После проведения МГИ и определения патогенной мутации девочка была переведена на алоглиптин, при этом наблюдалось снижение HbA1c и достижение целевых уровней гликемии. Авторы предполагают, что действие ингибиторов ДПП-4 при HNF4A-MODY обусловлено повышением синтеза АТФ и, как следствие, секреции инсулина, а так же протективным действием на β-клетки, функция которых прогрессивно ухудшается при мутациях в гене *HNF4A*.

С осторожностью назначаются ингибиторы SGLT2, так как при мутации в гене *HNF1A* снижен почечный порог для глюкозы и назначение данного класса препаратов может вызвать дегидратацию и урогенитальную инфекцию. По данным J. Hohendorff et al., снижение HbA1c у пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY при терапии ингибиторами SGLT2 меньше, чем у лиц с СД2, тогда как глюкозурия выше [51].

При лечении пациентов с PDX1-MODY показана инсулинотерапия. В одном клиническом случае отмечались значительные улучшения гликемического контроля после перевода молодого пациента с PDX1-MODY с ПСМ на ингибитор ДПП-4, ситаглиптин [205].

Следует отметить, что некоторым больным MODY сразу после постановки диагноза приходится на несколько дней или недель назначать инсулин. В таких случаях непродолжительное введение инсулина снимает глюкозотоксичность и, как правило, улучшает секрецию инсулина.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 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 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 ≥ 7,8 и менее 11,1 ммоль/л в цельной капиллярной крови или в венозной плазме. НГН расценивалась при выявлении глюкозы крови натощак ≥ 5,6 и менее 6,1 ммоль/л для цельной капиллярной крови (≥ 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 ≥ 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 ≥ 11,1 ммоль/л и/или HbA1c ≥ 6,5 %;

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

– отсутствие антител к β-клеткам поджелудочной железы (ICA), глютаматдекарбоксилазе (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. Так же 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.

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 2.1).

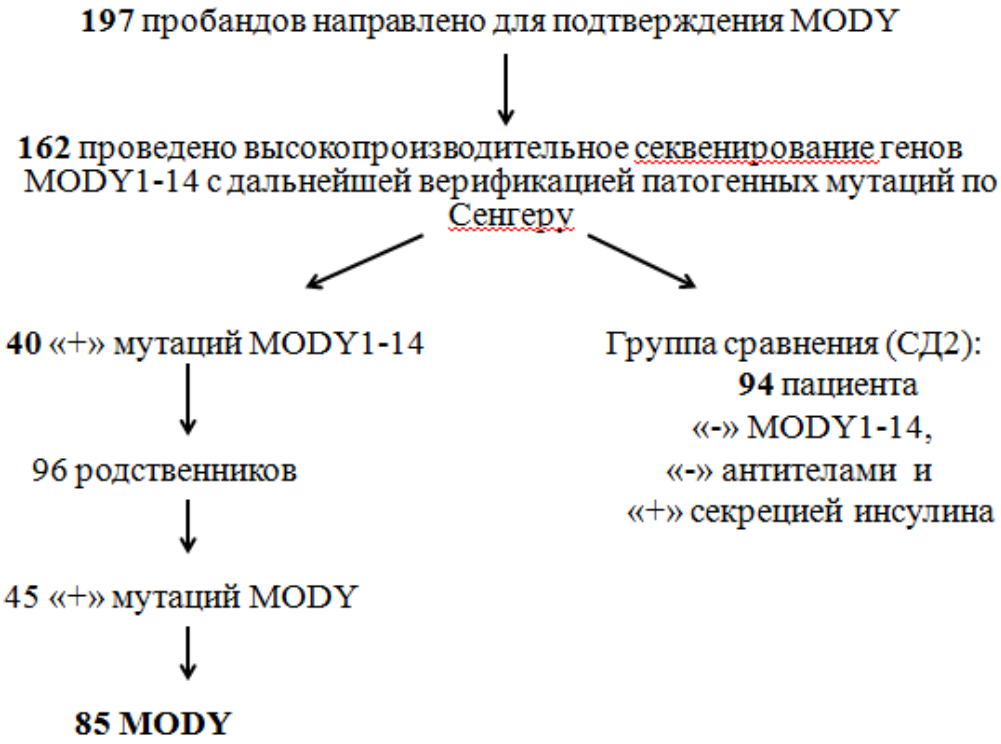

Рисунок 2.1 – Формирование группы лиц с MODY и группы с СД2

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 ≥ 5,1 < 7,0 ммоль/л, через 1 час после ПГТТ ≥ 10,0 ммоль/л, через 2 часа – ≥ 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.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование

После подробного сбора анамнеза (включая семейный анамнез) был проведён полный клинический осмотр каждого пациента: определение индекса массы тела, 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 (индекс Кетле) рассчитывался путем деления массы тела (кг) на квадрат роста ($м^2$). У лиц 18 лет и старше избыточный вес диагностировался при ИМТ более 24,9 $кг/м^2$, ожирение – более 29,9 $кг/м^2$ (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. [19]. Нормальное АД – уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) меньше 90-го процентиля по таблицам популяционного распределения АД в зависимости от роста, пола и возраста. АГ – уровни САД и/или ДАД равны или превышают 95-й процентиль 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.).

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. При изучении стоматологического статуса оценивалось состояние слизистой оболочки рта, учитывались вид прикуса, положение зубов в зубной дуге, состояние височно-нижнечелюстного сустава, наличие некариозных поражений твердых тканей зубов. Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью упрощенного гигиенического индекса Green–Vermillion (1964) и индекса зубного налета PI (Silness, Loe, 1964), состояния твердых тканей зубов – по индексу КПУ (индекс интенсивности кариеса зубов, который определяется количеством зубов с кариесом, пломбами и удаленных), КПп (количество поверхностей зубов с кариесом и пломбами). Для определения степени воспаления десны использовали индекс PMA в модификации Parma (1964). Степень кровоточивости десен оценивали по индексу PBI (Muhlemann–Saxer, 1975). Для выявления распространенности и интенсивности поражения пародонта применялся индекс гингивита GI (Loe, Silness, 1963), пародонтальный индекс PDI (Marthaler et al., 1971), при необходимости проводили рентгенографическое исследование. Для оценки качества жизни использовали валидированную русскоязычную версию

опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP-49-RU. Все данные записывались в амбулаторную карту пациента.

2.2.2 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.

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

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

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

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

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 CKD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration) (http://nkdep.nih.gov/professional/gfr_calculator/index.htm) [41]. Условно нормальные значения СКФ для лиц женского пола составляют 80–130 мл/мин/1,73м^2, для мужского пола – 90–150 мл/мин/1,73м^2. У пациентов детского и подросткового возраста СКФ расчитывалась по формуле Шварца [41]: СКФ (мл/мин/1,73м^2) = [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/1,73м^2, старше 13 лет (мальчики) – (140 ± 30) мл/мин/1,73м^2, старше 13 лет (девочки) (126 ± 22) мл/мин/1,73м^2.

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

7. Липидный профиль: определение содержания ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) проводили энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов «Biocon», Germany. Уровень 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 [123, 2]. Референсные значения показателей липидного профиля для детей и подростков (Американская кардиологическая ассоциация): 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) [59].

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.

2.2.3 Непрерывное мониторирование глюкозы

Двадцати пациентам с верифицированным GCK-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 Exel.

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. Для преобразования графических изображений в цифровые проводится математический анализ данных. С этой целью необходимо использование программ, автоматически подставляющих данные в математические формулы и обсчитывающие их. У обследуемого пациента графические данные НМГ в виде pdf файла из прибора переносятся на персональный компьютер. Потом проводится математическая обработка полученных данных, подсчёт индексов вариабельности гликемии, выбранных для интерпретации результатов данного исследования [13]. Результаты автоматического расчёта индексов ВГ представляются в виде отчёта с указанием названия индекса, его размерности, нормы и значений для конкретного пациента.

Для более углубленной оценки ВГ были выбраны индексы: среднесуточный уровень гликемии (BG, Blood glucose); стандартное отклонение (SD, Standart Deviation); значением M (M – value); индекс длительного повышения гликемии (CONGA, Continuous Overlapping NetGlycemic Action); средняя амплитуда

колебаний гликемии (MAGE, Mean Amplitude of Glycemic Excurtion); скорость изменения уровня глюкозы (MAG, Mean Absolut Glucose); индекс риска гипергликемии (HBGI, Hight Blood Glucose Index); индекс риска гипогликемии (LBGI, Low Blood Glucose Index); среднее значение рисков гипо/гипергликемии (ADRR, Average Daily Rick Range) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Основные индексы для оценки вариабельности глюкозы

Индексы вариабельности глюкозы	Определение индексов вариабельности глюкозы	Референсные значения показателей вариабельности глюкозы у лиц без СД
BG (Blood glucose), ммоль/л	среднесуточное значение гликемии за всё время исследования	< 5,6
MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excurtion), ммоль/л	средняя амплитуда колебаний гликемии	0–2,8
CONGA (Continuous Overlapping NetGlycemic Action)	индекс длительного повышения гликемии	3,6–5,5
MAG (Mean Absolut Glucose), ммоль/ч	оценка скорости изменения уровня глюкозы	0,5–2,2
HBGI (Hight Blood Glucose Index)	индекс риска гипергликемии	0–7,7
LBGI (Low Blood Glucose Index)	индекс риска гипогликемии	0–6,9
Индекс ADRR (Average Daily Rick Range)	среднее значение рисков гипо/гипергликемии	0–8,7
SD (Standard deviation)	степень разброса значений гликемии	0–2,8

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 обсчитывает 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. DataFrame. 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 GCK-MODY.

2.2.4 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 Seq Cap 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 (ОНП) проводилась с использованием программы PolyPhen-2 v2.2.5 [46], SIFT (http://sift.jcvi.org/) и PROVIAN (http://provean.jcvi.org/index.php). Для предсказания влияния интронных замен на сплайсинг использовали программу SPANR [305].

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 (Beckman Coulter, 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.

2.2.5 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 ± σ). 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 процентили, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна-Уитни. При сопоставлении зависимых переменных использовался Т-критерий Уилкоксона. Для сравнения зависимых бинарных переменных использовала 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 мультиколлинеартность.

Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы:

$$Nmin = 15.4*(p*(1-p))/W^2$$

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.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические и генетические аспекты MODY

3.1.1 Гендерные и возрастные характеристики лиц с MODY

В исследование для проведения МГИ включено 162 человека в возрасте от 5 до 35 лет с фенотипическими признаками MODY. Число лиц мужского и женского пола было сопоставимо: 73 (45,1 %) и 89 (54,9 %), (p = 0,123) соответственно. Из них 18 (11,1 %) пациентов ранее наблюдались с диагнозом СД1; 94 (58,0 %) – СД2; 34 (21,0 %) – с НГН; 16 (9,9 %) – с НТГ.

У четверти (40 (24,7 %)) из 162 обследованных верифицированы мутации, ассоциированные с развитием различных типов MODY. Лиц женского пола было в 2 раза больше, чем мужского: 27 (67,5 %) и 13 (32,5 %), (p = 0,025) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – 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 верифицированными 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)			

Средний возраст пациентов при выявлении гипергликемии был (18,5 ± 9,0) лет, возраст на момент осмотра – (23,1 ± 11,7) лет, медиана продолжительности НУО – 1,0 [0,0; 4,0] год. Почти у половины – 17 (43,6 %) возраст при диагностировании НУО был менее 18 лет, у 22 (56,4 %) – более 18 лет (p = 0,243). 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.

Пациенты, у которых мутации не обнаружены (122 человек из 162) при выполнении МГИ, ранее наблюдались с диагнозом СД1 – 15 (12,3 %); 70 (57,4 %) – с СД2; 23 (18,8 %) – с НГН; 14 (11,5 %) – с НТГ.

После верификации типа 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. Данную группу составили 20 человек мужского пола (44,4 %); 25 (55,6 %) – женского (p = 0,466). Средний возраст родственников пробандов при выявлении у них гипергликемии был (29,9 ± 16,7) лет, возраст на момент осмотра – (35,7 ± 19,8) лет, медиана продолжительности НУО – 1,0 [0; 8,9] лет. У 11 (24,4 %) родственников пробандов возраст при диагностировании НУО был менее 18 лет, у 34 (75,6 %) – более 18 (p = 0,010).

Таким образом, 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 ± 14,6) лет, возраст на момент осмотра – (29,2 ± 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) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Гендерные и возрастные характеристики лиц с MODY и с СД2

Характеристика	MODY (n = 85)	СД2 (n = 94)	p
Возраст при диагностировании гипергликемии, (M ± σ) лет	24,3 ± 14,6	25,4 ± 11,8	0,637
Возраст на момент осмотра, (M ± σ) лет	29,2 ± 17,4	30,2 ± 13,9	0,705
Продолжительность гипергликемии, Me [25;75] лет	1,0 [0; 7,0]	2,0 [1;0 6,0]	0,825
Количество лиц мужского пола, n (%)	33 (38,8)	42 (44,7)	0,418
Количество лиц женского пола, n (%)	52 (61,2)	52 (55,3)	0,508
Гипергликемия выявлена до 18 лет, n (%)	28 (32,9)	29 (30,9)	0,778
Гипергликемия выявлена после 18 лет, n (%)	57 (67,1)	65 (69,1)	0,876

Медиана возраста пациентов с GCK-MODY (59 человек) при выявлении гипергликемии была 23,0 [9,0; 34,0] года; при HNF1A-MODY (20 человек) – 25,0 [18,0; 33,0] лет ($p_{mody2\text{-}3} = 0,366$); при редких типах (6 человек) – 32,0 [19,7; 33,5] лет ($p_{mody2\text{-редкие типы}} = 0,763$); ($p_{mody3\text{-редкие типы}} = 0,722$). На момент осмотра при GCK-MODY медиана возраста пациентов составляла 27,0 [11,0; 40,0] лет; при HNF1A-MODY – 38,0 [21,5; 45,0] лет ($p_{mody2\text{-}3} = 0,101$); при редких типах – 37,0 [21,5; 41,0] лет ($p_{mody2\text{-редкие типы}} = 0,962$); ($p_{mody3\text{-редкие типы}} = 0,874$). Продолжительность СД при GCK-MODY была 1,0 [0,0; 5,0] лет; при HNF1A-MODY – 3,5 [1,2; 14,2] лет ($p_{mody2\text{-}3} = 0,074$); при редких типах – 2,5 [0,7; 3,7] лет ($p_{mody2\text{-редкие типы}} = 0,263$, $p_{mody3\text{-редкие типы}} = 0,048$).

Группу сравнения составили 94 пациента с верифицированным СД2. В неё включены лица, у которых не найдены мутации, ассоциированные с MODY1-14, отсутствуют специфические антитела и сохраняется секреция эндогенного инсулина.

Группу с СД2 составили 42 представителя мужского пола (44,7 %) и 52 (55,3 %) – женского (p = 0,249) (см. таблица 3.2). Средний возраст пациентов при выявлении гипергликемии был (25,4 ± 11,8) лет, возраст на момент осмотра – (30,2 ± 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 (см. таблица 3.2).

3.1.2 Результаты молекулярно-генетического исследования типов MODY

Частота MODY в СФО среди лиц с фенотипическими проявлениями данного типа СД и началом заболевания до 35 лет составила 24,7 %. Различные типы MODY выявлены у 85 обследованных пробандов и их родственников. В СФО, как и в России [28], превалирует GCK-MODY – 67,5 % (27 пробандов) (рисунок 3.1); HNF1A-MODY определён у 27,5 % (11 пробандов); редкие типы – у 5,0 % (2 пробанда). Среди редких типов MODY верифицированы HNF1B-MODY (MODY5) и ABCC8-MODY (MODY12).

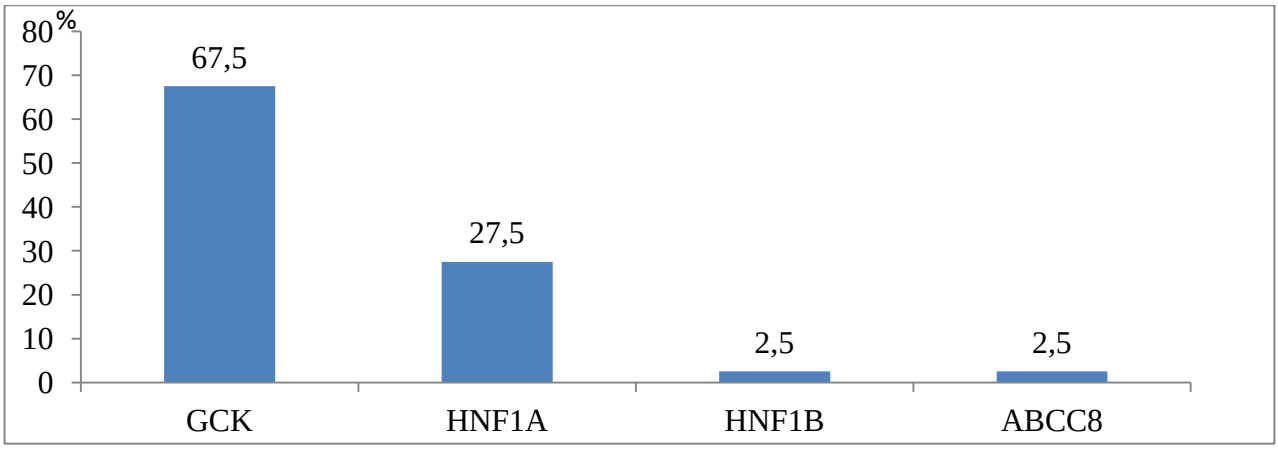

Рисунок 3.1 – Распределение типов MODY среди пробандов с диагностированным MODY (n = 40)

3.1.3 Характеристики наследственного анамнеза по нарушениям углеводного обмена у пробандов с MODY

При изучении семейного анамнеза у пробандов с MODY выявлено, что у 22 (55,0 %) из 40 выявлены НУО у матерей, у 11 (27,5 %) – у отцов (p = 0,020), у 2 (5,0 %) – оба родителя имели гипергликемию. У двоих пробандов (5,0 %) были другие родственники первой степени родства (братья, сестры, дети) с гипергликемией, у 16 пациентов (40,0 %) СД определялся у родственников 2–3-й степени родства. У 18 пробандов (45,0 %) выявлено не менее трёх родственников с гипергликемией, у 23 (57,5 %) – НУО присутствовали более чем в трёх поколениях. У 29 (72,5 %) пробандов имелись родственники с НУО, которые в терапии использовали ПССП, 12 (30,0 %) – инсулинотерапию. У 19 (47,5 %) родственников первой степени родства гипергликемия диагностирована до 35 лет, у 7 (17,5 %) родственников с НУО была избыточная масса тела и ожирение. У трёх (7,5 %) пробандов с MODY не определялся отягощённый семейный анамнез по гипергликемии. Семь пробандов (17,5 %) имели отягощённый семейный анамнез по злокачественным новообразованиям (ЗНО), 14 (35,0 %) – по ССЗ (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Отягощённый семейный анамнез у пробандов с MODY и с СД2

Характеристика	MODY, n (%), (n = 40)	СД2, n (%), (n = 94)	p
Отягощённый семейный анамнез по гипергликемии	37 (92,5)	63 (67,0)	**0,046**
Нарушение углеводного обмена у матерей	22 (55,0)	33 (35,1)	**0,026**
Нарушение углеводного обмена у отцов	11 (27,5)	22 (23,4)	0,383
Нарушение углеводного обмена у обоих родителей	2 (5,0)	9 (9,6)	0,307
Нарушение углеводного обмена у родственников 1й степени родства	37 (92,5)	54 (57,4)	**0,001**
Нарушение углеводного обмена у родственников 2 – 3 степени родства	16 (40,0)	33 (35,1)	0,331
Нарушение углеводного обмена более, чем в 3 поколениях	23 (57,5)	28 (29,8)	**0,002**
Более 3 родственников с нарушением углеводного обмена	18 (45,0)	28 (29,8)	0,068
У родственников нарушение углеводного обмена выявлено до 35 лет	19 (47,5)	23 (24,5)	**0,008**
Родственники с нарушением углеводного обмена и избыточным весом	7 (17,5)	32 (34,0)	**0,047**
Отягощённый семейный анамнез по злокачественным новообразованиям	7 (17,5)	23 (24,5)	0,137
Отягощённый семейный анамнез по ССЗ	14 (35,0)	33 (35,1)	0,331

Таким образом, у 37 пробандов (92,5 %) из 40 с диагностированным MODY определялся отягощённый семейный анамнез по диабету, который у 37 (92,5 %) пациентов выявлялся у родственников первой степени родства, у матерей достоверно чаще, чем у отцов (p = 0,020). У 23 (57,5 %) пациентов с MODY

гипергликемия была у нескольких кровных родственников в трёх и более поколениях.

При сравнении наследственного анамнеза пробандов с подтверждённым MODY и пациентов с СД2 определено, что в первой группе достоверно чаще диагностировано НУО у родственников до 35 лет (p = 0,008), у матерей (p = 0,026), у родственников первой степени родства (p = 0,001), более чем в трёх поколениях (p = 0,002). При СД2 достоверно чаще у родственников пробандов определялась избыточная масса тела и ожирение, чем при MODY диабете (p = 0,047) (см. таблица 3.3).

Был проведён анализ характеристик отягощённого семейного анамнеза у пробандов с MODY и с СД2 (таблицы 3.4 и 3.5).

Таблица 3.4 – Анализ характеристик отягощенного семейного анамнеза у пробандов с MODY (n = 40)

Характеристики	χ^2	p
Нарушение углеводного обмена у матерей – нарушение углеводного обмена у отцов	15,115	< 0,001
Нарушение углеводного обмена у матерей – нарушение углеводного обмена более чем у 3 родственников пробандов	5,384	0,020
Нарушение углеводного обмена у родственников 1-й степени родства – более 3 родственников с нарушением углеводного обмена	3,416	0,004
Нарушение углеводного обмена у родственников 1-й степени родства – нарушение углеводного обмена более чем в 3 поколениях	12,616	< 0,001
Нарушение углеводного обмена у родственников 2–3-й степени родства – нарушение углеводного обмена более чем у 3 родственников	28,864	< 0,001
Нарушение углеводного обмена у родственников 2–3-й степени родства – нарушение углеводного обмена более чем в 3 поколениях	31,370	< 0,001

Продолжение таблицы 3.4

Характеристики	χ^2	p
Отягощённая наследственность по СД – нарушение углеводного обмена у родственников 1-й степени родства	29,556	< 0,001

Таблица 3.5 – Анализ характеристик отягощенного семейного анамнеза у лиц с СД2 (n = 94)

Характеристики	χ^2	p
Нарушение углеводного обмена у матерей – отягощённый семейный анамнез по ССЗ	4,309	0,038
Нарушение углеводного обмена у матерей – нарушение углеводного обмена у родственников 1-й степени родства	37,688	< 0,001
Нарушение углеводного обмена у матерей – нарушение углеводного обмена более чем у 3 родственников	18,776	< 0,001
Нарушение углеводного обмена у матерей – нарушение углеводного обмена более чем в 3 поколениях	8,500	0,004
Нарушение углеводного обмена у матерей – отягощённая наследственность по СД	5,732	0,017
Нарушение углеводного обмена у матерей – отягощённая наследственность по СД и избыточному весу	9,520	0,002
Нарушение углеводного обмена у отцов – нарушение углеводного обмена у родственников 1-й степени	21,276	< 0,001
Нарушение углеводного обмена у отцов – нарушение углеводного обмена более чем у 3 родственников	11,793	0,001
Нарушение углеводного обмена у отцов – отягощённая наследственность по СД	6,039	0,016
Нарушение углеводного обмена у отцов – у родственников нарушение углеводного обмена до 35 лет	6,845	0,009

Продолжение таблицы 3.5

Характеристики	χ^2	p
Отягощённый семейный анамнез по ССЗ – отягощённый семейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы	3,250	0,017
Нарушение углеводного обмена у родственников 1-й степени родства – нарушение углеводного обмена более чем у 3 родственников	4,433	< 0,001
Нарушение углеводного обмена у родственников 1-й степени родства – нарушение углеводного обмена более чем в 3 поколениях	4,385	< 0,001
Нарушение углеводного обмена более, чем у 3 родственников – наличие родственников с СД и ожирением	3,224	0,033
Нарушение углеводного обмена более, чем у 3 родственников – у родственников нарушение углеводного обмена выявлено до 35 лет	4,402	< 0,001

При MODY гипергликемия у матерей пробандов определяется чаще при выявлении НУО более, чем у трёх родственников (χ^2 = 5,384), (p = 0,020); НУО у родственников 1-й степени родства чаще при гипергликемии более, чем у трёх родственников (χ^2 = 3,416), (p = 0,004), более чем в трёх поколениях (χ^2 = 12,616), (p < 0,003) (см. таблица 3.4). При СД2 НУО у родственников чаще выявляется при наличии ожирения у них (см. таблица 3.5).

Развитие типов MODY обусловлено патогенными мутациями в конкретных генах, 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), однако будут подробно описаны в клинических случаях. Среди групп 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 отцов с СД ($p = 0,006$) и родственников 2–3-й степени родства с СД, чем при HNF1A-MODY ($p = 0,019$); чаще отягощённая наследственность более чем в трёх поколениях ($p = 0,009$), по сравнению с СД2. НУО у родственников пробандов с GCK-MODY чаще верифицируется до 35 лет ($p = 0,011$) и, в большинстве случаев, среди первой степени родства ($p = 0,003$), чем при СД2. При HNF1A-MODY гипергликемия у матерей присутствовала чаще, а родственники с СД и ожирением реже, чем при СД2 (таблица 3.6).

При GCK-MODY СД у родственников первой степени определяется чаще при наличии гипергликемии более чем в трёх поколениях ($\chi^2 = 13,025$), ($p < 0,001$) и чаще при использовании среди родственников ПССП ($\chi^2 = 13,111$), ($p < 0,001$).

Таблица 3.6 – Отягощённый семейный анамнез у пробандов с разными типами СД

Характеристика	GCK-MODY, n (%), (n = 27) (1)	HNF1A-MODY, n (%), (n = 11) (2)	СД2, n (%), (n = 94) (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Отягощённый семейный анамнез по гипергликемии	25 (92,6)	10 (90,9)	63 (67,0)	0,648	0,129	0,451
Нарушение углеводного обмена у матерей	12 (44,4)	8 (72,7)	33 (35,1)	0,190	0,330	**0,016**
Нарушение углеводного обмена у отцов	11 (40,7)	0 (0,0)	22 (23,4)	**0,006**	0,063	0,087

Продолжение таблицы 3.6

Характеристика	GCK-MODY, n (%), (n = 27) (1)	HNF1A-MODY, n (%), (n = 11) (2)	СД2, n (%), (n = 94) (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Нарушение углеводного обмена у обоих родителей	2 (7,4)	0 (0,0)	9 (9,6)	0,453	0,276	0,092
Нарушение углеводного обмена у родственников 1й степени родства	25 (92,6)	10 (90,9)	54 (57,4)	0,628	**0,043**	0,097
Нарушение углеводного обмена у родственников 2-3 степени родства	14 (51,9)	1 (9,1)	33 (35,1)	**0,019**	0,379	0,090
Нарушение углеводного обмена более чем в 3 поколениях	15 (55,6)	6 (54,5)	28 (29,8)	0,830	**0,009**	0,242
Более 3 родственников с нарушением углеводного обмена	12 (44,4)	5 (45,5)	28 (29,8)	0,896	0,290	0,575
У родственников нарушение углеводного обмена выявлено до 35 лет	13 (48,1)	5 (45,5)	23 (24,5)	0,545	**0,011**	0,261
Родственники с нарушением углеводного обмена и избыточным весом	6 (22,2)	0 (0,0)	32 (34,0)	0,246	0,126	**0,018**
Отягощённый семейный анамнез по злокачественным новообразованиям	5 (18,5)	2 (18,2)	23 (24,5)	0,762	0,266	0,684
Отягощённый семейный анамнез по ССЗ	8 (29,6)	5 (45,5)	33 (35,1)	0,279	0,578	0,402

При HNF1A-MODY отягощённый наследственный анамнез по НУО у пробандов выявляется чаще при наличии родственников первой степени родства с гипергликемией ($\chi^2 = 9{,}474$), ($p = 0{,}002$).

Таким образом, определено, что среди лиц с MODY достоверно чаще НУО диагностируются у родственников первой степени родства (у матерей чаще),

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.

При проведении дифференциального диагноза типа MODY необходимо учитывать, что при GCK-MODY определяется чаще отягощённая наследственность по СД у родственников более чем в трёх поколениях. При HNF1A-MODY НУО чаще определяются у матерей и у родственников первой степени родства. Полученные данные особенностей наследственного анамнеза у лиц молодого возраста с СД следует учитывать при проведении дифференциального диагноза типа СД на основании клинических характеристик.

3.1.4 Клинические характеристики MODY у лиц с диагностированием заболевания после 18 лет

Проведён анализ антропометрических показателей лиц с диабетом при рождении: средний вес при рождении на сроке гестации 38–41 неделя при одноплодной беременности у пациентов с MODY был (3275,4 ± 445,6) грамм, с СД2 – (3246,7 ± 509,4) грамм ($p = 0,630$), средняя длина тела (50,8 ± 2,7) и (51,1 ± 2,9) см, ($p = 0,556$) соответственно. Определено, что 7 пациентов с MODY (8,2 %) и 5 с СД2 (5,3 %) имели массу тела при рождении более 4000 грамм ($p = 0,414$).

Так как у детей и у взрослых различаются некоторые клинические и лабораторные показатели (определение избыточной массы тела, артериальной гипертонии, распространённость 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. Проанализировано наличие поведенческих факторов риска среди обследованных лиц старше 18 лет с MODY (57 пациентов) и с СД2 (65 пациентов). Курит 1 пациент (1,8 %) с MODY и

8 (12,3 %) – с СД2 (p = 0,035). Потребляет алкоголь более 5 алкогольных единиц в неделю 1 пациент (1,5 %) с СД2.

При выявлении гипергликемии у лиц с MODY старше 18 лет у 42 (73,7 %) из 57 пациентов отсутствовали клинические проявления НУО, а гипергликемия диагностирована при прохождении рутинных обследований (см. таблица 3.7). Клинические проявления гипергликемии, такие как полиурия, полидипсия определены у 6 пациентов (10,5 %) с MODY, снижение массы тела при диагностировании заболевания были выявлены у 2 пациентов (3,5 %). Пять (8,8 %) пациентов с MODY до диагностирования гипергликемии перенесли инфекционное заболевание (ОРВИ, пиелонефрит). Клинические характеристики MODY и СД2 при диагностировании гипергликемии не различались.

При выявлении нарушений углеводного обмена по лабораторным данным (ПГТТ, непрерывное мониторирование глюкозы) у лиц с MODY преобладала гипергликемия натощак (p = 0,055), у пациентов с СД2 – постпрандиальная гипергликемия (p = 0,010) (таблица 3.7). Таким образом, по клиническим и лабораторным характеристикам начала СД группа лиц с MODY и с СД2 различались только по частоте постпрандиальной гипергликемии. Отсутствие значимых отличий в фенотипических признаках при диагностировании гипергликемии у лиц молодого возраста создаёт дополнительные сложности при проведении дифференциального диагноза типа СД.

Таблица 3.7 – Клинические характеристики пациентов при диагностировании гипергликемии

Клинико-лабораторные характеристики	Пациенты с MODY, n (%), (n = 57)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 65)	p
Бессимптомная гипергликемия	42 (73,7)	46 (70,8)	0,439
Глюкозурия	1 (1,8)	1 (1,5)	0,743
Снижение веса	2 (3,5)	0 (0)	0,216

Продолжение таблицы 3.7

Клинико-лабораторные характеристики	Пациенты с MODY, n (%), (n = 57)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 65)	p
Полидипсия	6 (10,5)	12 (18,5)	0,060
Полиурия	6 (10,5)	12 (18,5)	0,060
Наличие предшествующей инфекции	5 (8,8)	6 (9,2)	0,592
Гипергликемия натощак	29 (50,9)	18 (27,7)	0,055
Постпрандиальная гипергликемия	2 (3,5)	9 (13,8)	**0,010**
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	24 (42,1)	38 (58,5)	0,129

При диагностировании СД у лиц с MODY бессимптомная гипергликемия была реже при диагностировании инфекционного заболевания ($\chi^2 = 7,609$), ($p = 0,006$) и при снижении веса ($\chi^2 = 8,383$), ($p = 0,004$); гипергликемия натощак определялась чаще при отсутствии клинических проявлений гипергликемии ($\chi^2 = 12,322$), ($p < 0,001$) (таблица 3.8). При MODY определена положительная ассоциация между гипергликемией натощак и продолжительностью НУО ($r = 3,299$), ($p = 0,019$).

При диагностировании СД2 значимая ассоциативная связь была получена только между продолжительностью СД и преобладанием гипергликемии натощак ($r = 0,303$), ($p = 0,033$). При СД2 бессимптомная гипергликемия была реже при наличии инфекционного заболевания ($\chi^2 = 6,093$), ($p = 0,014$).

Таблица 3.8 – Анализ характеристик MODY при диагностировании гипергликемии (n = 57)

Изучаемые характеристики	χ^2	p
Бессимптомная гипергликемия – инфекционное заболевание	7,609	0,006
Бессимптомная гипергликемия – снижение веса	8,383	0,004
Бессимптомная гипергликемия – гипергликемия натощак	12,322	< 0,001

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). У лиц с GCK-MODY достоверно чаще, чем в других группах, выявлялась гипергликемия натощак при диагностировании НУО ($p_{GCK\text{-}MODY\text{-}HNF1A\text{-}MODY} = 0{,}001$), ($p_{GCK\text{-}MODY\text{-}СД2} = 0{,}001$), тогда как при HNF1A-MODY реже, чем при СД2 ($p_{HNF1A\text{-}MODY\text{-}СД2} = 0{,}029$). Но при HNF1A-MODY чаще, чем при GCK-MODY и СД2, определялись оба типа гипергликемии: натощак и постпрандиальная ($p_{HNF1A\text{-}MODY\text{-}GCK\text{-}MODY} = 0{,}001$), ($p_{HNF1A\text{-}MODY\text{-}СД2} = 0{,}047$) (таблица 3.9).

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).

Таблица 3.9 – 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**

Таким образом, по фенотипическим характеристикам при диагностировании гипергликемии в группах пациентов с MODY и с СД2 старше 18 лет значимые различия выявлены только в преобладании гипергликемии натощак или постпрандиальной. Однако внутри группы с MODY имеются достоверные различия в клинических признаках НУО и видах гипергликемии при диагностировании заболевания. Так GCK-MODY характеризуется, в большинстве случаев, асимптоматичным началом с преобладанием гипергликемии натощак в отличие от HNF1A-MODY. Поэтому на этапе верификации НУО в зависимости от клинических проявлений и типа гипергликемии, в некоторых случаях, можно предположить определённый подтип MODY.

Среди сопутствующей патологии у лиц с MODY выявлены: АГ 1–2-й степени у 12 человек (21,1 %) (Me возраста при диагностике 34,0 [31,0; 44,0] года); аллергические реакции – у 10 (17,5 %); полиморфные кожные высыпания неясного генеза – у 8 (14,0 %); заболевания щитовидной железы – у 6 (10,5 %) (рак, аутоиммунный тиреоидит, диффузно-токсический зоб); у 5 (8,8 %) – заболевания пищеварительной системы (желчекаменная болезнь, хронический гастрит, хронический панкреатит); у 4 (7,0 %) – ССЗ (нарушение ритма, порок сердца, атеросклероз коронарных артерий); у 2 (3,5 %) – заболевания мочевыделительной системы (МВС) (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит); у 3 (5,3 %) – бронхиальная астма; у 2 (3,5 %) – заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (эпилепсия); у 1 (1,8 %) – остеоартрит (таблица 3.10). УЗИ признаки патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей диагностированы у 3 (5,3 %) пациентов, у 15 (26,3 %) – дополнительные хорды в сердце. У лиц с MODY достоверно реже выявляется избыточная масса тела и заболевания ЖКТ, чем при СД2. Избыточная масса тела определена у 3 родственников пробандов с MODY, ожирение – ни у одного. Среднее значение ИМТ у пациентов с MODY было меньше – (23,3 ± 3,2) кг/м^2, чем у лиц с СД2 – (26,3 ± 5,7) кг/м^2 (p = 0,001).

Таблица 3.10 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с MODY и с СД2

Заболевания и состояния	Пациенты с MODY, n (%), (n = 57)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 65)	p
Избыточный вес и ожирение	3 (5,3)	21 (32,3)	**0,001**
Полиморфные кожные высыпания	8 (14,0)	15 (23,1)	0,149
Аллергия	10 (17,5)	19 (29,2)	0,096
Частые простудные заболевания	0 (0)	2 (3,1)	0,126
Артериальная гипертония	12 (21,1)	19 (29,2)	0,205
Заболевания ЖКТ	5 (8,8)	15 (23,1)	**0,028**

Продолжение таблицы 3.10

Заболевания и состояния	Пациенты с MODY, n (%), (n = 57)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 65)	p
Заболевания дыхательной системы	3 (5,3)	3 (4,6)	0,645
ССЗ	4 (7,0)	12 (18,5)	0,053
Заболевания МВС	2 (3,5)	8 (12,3)	0,073
Патология ЩЖ	6 (10,5)	14 (21,5)	0,081
Заболевания ОДС	1 (1,8)	6 (9,2)	0,081
Заболевания ЦНС	2 (3,5)	2 (3,1)	0,638
Анемия	1 (1,8)	2 (3,1)	0,512

У лиц с MODY АГ определялась чаще при избыточном весе пациентов ($\chi^2 = 8,253$), ($p = 0,016$); избыточный вес чаще при заболеваниях дыхательной системы ($\chi^2 = 6,263$), ($p = 0,044$); заболевания дыхательной системы чаще при аллергическом процессе ($\chi^2 = 4,416$), ($p = 0,012$) (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Анализ сопутствующих заболеваний у лиц с MODY (n = 57)

Сопутствующие заболевания	χ^2	p
Артериальная гипертония – избыточный вес и ожирение	8,253	0,016
Избыточный вес и ожирение – заболевания дыхательной системы	6,263	0,044
Наличие аллергического процесса – заболевания дыхательной системы	4,416	0,012
Наличие аллергического процесса – заболевания ЩЖ	3,315	0,017
Наличие аллергического процесса – анемия	3,292	0,023

При СД2 у лиц молодого возраста заболевания ЦНС чаще определялись при ССЗ ($\chi^2 = 3,288$), ($p = 0,039$); заболевания ЦНС чаще при заболеваниях опорно-

двигательной системы ($\chi^2 = 4{,}429$), ($p = 0{,}001$); аллергический процесс чаще при заболеваниях дыхательной системы ($\chi^2 = 3{,}285$), ($p = 0{,}025$); АГ чаще при ССЗ ($\chi^2 = 3{,}424$), ($p = 0{,}012$) и при заболеваниях опорно-двигательной системы ($\chi^2 = 3{,}256$), ($p = 0{,}025$).

При изучении частоты сопутствующих заболеваний среди лиц старше 18 лет с различными типами MODY выявлено, что при GCK-MODY достоверно реже определяется избыточный вес, АГ, заболевания ЖКТ, чем при СД2, а при HNF1A-MODY реже избыточный вес, чем при СД2 (таблица 3.12). Медиана ИМТ у лиц с GCK-MODY составляла 23,4 [21,6; 24,6] кг/м^2, при HNF1A-MODY была 23,5 [22,0; 24,3] кг/м^2 ($p_{1-2} = 0{,}645$), при СД2 – 24,6 [22,3; 29,4] кг/м^2 ($p_{1-3} = 0{,}018$), ($p_{2-3} = 0{,}037$).

При GCK-MODY АГ чаще определялась при заболеваниях 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 ($\chi^2 = 3{,}679$), ($p = 0{,}008$).

Таблица 3.12 – 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

Продолжение таблицы 3.12

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}
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

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

Для изучения наличия патологических процессов в полости рта при MODY (ранее в России такие исследования не проводились), были выбраны случайным образом 8 пациентов (9,4 %) (3 женщины и 5 мужчин) и им проведен осмотр стоматолога: 7 с GCK-MODY и 1 – с ABCC8-MODY. Возраст обследованных варьировал от 16 до 43 лет. На момент обследования 2 пациента получали терапию инсулином, 1 – ПССП, 4 человека достигали нормогликемии соблюдением диеты. Медиана HbA1c составила 6,6 [6,4; 7,2] %, что свидетельствует о достижении целевых показателей углеводного обмена у обследованных пациентов.

При изучении стоматологического статуса лиц с MODY установлено, что все обследованные предъявляли жалобы стоматологического характера. Чаще всего у пациентов определялась повышенная чувствительность зубов к

различным видам раздражителей – у 6 (75,0 %), и сухость в полости рта – у 4 (50,0 %), у 3 (37,5 %) – кровоточивость дёсен, неприятный запах изо рта, разрушенность зубов, дискомфорт в полости рта. Один пациент (12,5 %) жаловался на ограничения открывания рта.

При внешнем осмотре у 100 % обследованных наблюдалась сухость красной каймы губ. У одного пациента (12,5 %) с GCK-MODY диагностирован метеорологический хейлит. У этого же пациента выявлена лейкоплакия Таппейнера (в анамнезе курение) и травматическая эрозия на твердом нёбе и слизистой щеки по линии смыкания зубов. У всех обследованных (100 %) диагностирован кариес. Интенсивность кариеса по индексу КПУ у лиц с MODY диабетом была высокой и составила (11,0 ± 1,3) балла. Количество запломбированных зубов (7,5 ± 1,0) единиц преобладало над зубами, пораженными кариесом (2,2 ± 1,1) единиц. Рецидив кариеса под ранее поставленными пломбами в среднем по группе был равен (0,7 ± 0,3) единиц. Удаленные зубы отмечены у 4 (50,0 %) пациентов и в среднем по группе составили (0,7 ± 0,2) единиц. Интенсивность кариеса по индексу КПП была (19,0 ± 2,3) баллов. Чаще кариозный процесс определялся на окклюзионных (46,5 %) и контактных поверхностях (43,9 %). Лица, нуждающиеся в лечении кариеса и его осложнений, составили 4 пациента (50,0 %).

У всех пациентов с MODY выявлен воспалительный процесс в тканях пародонта, сопровождающийся гиперемией, отеком, кровоточивостью. Тяжесть воспалительных заболеваний пародонта увеличивалась с возрастом. У 4 пациентов (50,0 %) с GCK-MODY среднего возраста выявлен хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степеней тяжести. Кровоточивость десен, как один из наиболее информативных показателей наличия воспаления в тканях пародонта, отмечалась у всех обследованных с MODY. Индекс кровоточивости у лиц с MODY и воспалительными заболеваниями пародонта составил (1,5 ± 0,4) балла. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта оценивалась с помощью индекса PMA, который составил (37,6 ± 7,7) %. Индекс гингивита GI,

отражающий интенсивность воспаления, был равен (1,4 ± 0,2) балла. Индекс пародонтита PDI позволил оценить не только выраженность гингивита, но и утрату прикрепления и составил (2,3 ± 1,2) балла.

Отложения на зубах, преимущественно в виде мягкого зубного налета, были обнаружены у всех обследованных при индексе зубного налета PI равном (1,8 ± 0,3) балла. Твердые зубные отложения выявлены у 4 (50,0 %) пациентов. Суммарная оценка наличия твердых и мягких зубных отложений проводилась по индексу Green – Vermillion и составляла (1,7 ± 0,3) балла, что соответствовало неудовлетворительной гигиене полости рта. Сошлифовывание зубов проявлялось клиновидными дефектами и обнаружено у 2 обследованных (25,0 %). Наличие клиновидных дефектов сопровождалось гиперестезией и рецессией десны.

Аномалии зубочелюстной системы встречались у всех обследованных с GCK-MODY. В боковых участках зубных рядов отмечалась медиальная и дистальная окклюзия, во фронтальном отделе – глубокая и прямая резцовая окклюзия. У пациента с ABCC8-MODY аномалий прикуса не установлено. Аномалии положения зубов верхней и нижней челюстей обнаружены у 7 обследованных (87,5 %) и были весьма разнообразны. В большинстве случаев аномалии зубов сочетались между собой и с другими аномалиями зубочелюстной системы. Наиболее часто встречались скученность и ротация зубов. У одного пациента отмечены тремы и диастемы верхней и нижней челюстей, а также ретрузия нижних резцов и адентия двух нижних резцов. Патология височно-нижнечелюстного сустава зафиксирована у 6 (75,0 %) пациентов, что проявлялось щелчками в суставе, не сопровождающимися нарушением функции, болевым синдромом (2 пациента), девиацией нижней челюсти (2 пациента). Двое пациентов отмечали в анамнезе эпизоды вывиха нижней челюсти, ограничения открывания рта.

Как показали результаты исследования качества жизни, индекс по OHIP-49-RU у лиц с MODY составил (22,5 ± 6,3) балла. Полученные данные статистически значимо не отличались от контрольной нормы индекса OHIP-49-RU, рассчитанной для соматически сохранных жителей РФ с интактной полостью рта

(27,4 ± 2,9) балла, (p = 0,158). Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что требуется участие врачей–стоматологов в поддерживании состояния здоровья организма в целом, посредством комплексной терапии полости рта у пациентов с MODY. Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у лиц с MODY играет важную роль в улучшении качества жизни пациентов.

Среди хронических диабетических осложнений у пациентов с MODY диагностированы ДПН, которая была определена у 12 (21,1 %) пациентов, диабетическая ретинопатия, непролиферативная форма – у 4 (7,0 %) пациентов, препролиферативная у одного (1,8 %) (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Хронические диабетические осложнения при MODY и СД2

Диабетические осложнения	Пациенты с MODY, n (%), (n = 57)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 65)	p
Ретинопатия	5 (8,8)	9 (13,8)	0,216
Нефропатия	5 (8,8)	8 (12,3)	0,301
Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма	0 (0)	2 (3,1)	0,256
Признаки ДПН	12 (21,1)	12 (18,5)	0,556

Нефропатия, категория А1, выявлена у 5 (8,8 %) пациентов с MODY. Достоверные различия между группами пациентов с MODY и с СД2 не получены.

При MODY развитие нейропатии было чаще при наличии ретинопатии (χ^2 = 19,166), (p < 0,001) и нефропатии (χ^2 = 19,166), (p < 0,001) (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Диабетические осложнения и характеристики течения MODY (n = 57)

Характеристики	χ^2	p
Нейропатия – ретинопатия	19,166	< 0,001
Нейропатия – нефропатия	19,166	< 0,001
Нейропатия – АГ	13,838	< 0,001
Ретинопатия – нефропатия	18,145	< 0,001
Ретинопатия – отягощённый семейный анамнез по ССЗ	5,131	0,023
Нейропатия – гиперхолестеринемия	11,052	0,001
Нейропатия – избыточный вес	10,074	0,006
Ретинопатия – нарушение углеводного обмена у матерей пробандов	6,016	0,014
Нефропатия – гиперхолестеринемия	5,598	0,018
Нефропатия – повышение ХС-ЛПНП	5,272	0,022

При СД2 развитие нейропатии было чаще при ретинопатии ($\chi^2 = 12,240$), ($p < 0,001$); нейропатии при нефропатии ($\chi^2 = 17,368$), ($p < 0,001$); ретинопатии при нефропатии ($\chi^2 = 10,327$), ($p = 0,001$); нейропатия определялась чаще при нарушении углеводного обмена у матерей пробандов ($\chi^2 = 6,351$), ($p = 0,012$); нефропатия – чаще при гипертриглицеридемии ($\chi^2 = 5,393$), ($p = 0,020$).

При изучении частоты хронических диабетических осложнений среди пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY достоверных различий также не выявлено (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Хронические диабетические осложнения при различных типах СД

Диабетические осложнения	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}
Ретинопатия	2 (5,6)	2 (12,5)	9 (13,8)	0,871	0,170	0,423
Нефропатия	1 (2,8)	2 (12,5)	8 (12,3)	0,642	0,107	0,514
Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма	0 (0)	0 (0)	2 (3,1)	1,000	0,230	0,394
Признаки ДПН	3 (8,3)	5 (31,3)	12 (18,5)	0,051	0,177	0,423

При GCK-MODY развитие нейропатии было чаще при ретинопатии (χ^2 = 14,804), ($p < 0,001$); нейропатии – при нефропатии (χ^2 = 14,561), ($p < 0,001$); развитие нейропатии – чаще при наличии нарушений углеводного обмена у отцов пробандов (χ^2 = 3,360), ($p = 0,031$); развитие нейропатии – чаще при избыточном весе (χ^2 = 3,366), ($p = 0,028$); ретинопатии – чаще при нефропатии (χ^2 = 13,697), ($p < 0,001$); ретинопатии – при избыточном весе (χ^2 = 9,471), ($p = 0,004$); развитие нефропатии при наличии нарушений углеводного обмена у отцов пробандов (χ^2 = 3,344), ($p = 0,040$); нефропатии – при избыточном весе (χ^2 = 4,697), ($p = 0,021$). При GCK-MODY определены положительные корреляции между нейропатией и HbA1c ($r = 0,433$), ($p = 0,008$); ретинопатией и HbA1c ($r = 0,393$), ($p = 0,018$); нефропатией и АГ ($r = 0,478$), ($p = 0,003$). При HNF1A-MODY развитие нейропатии было чаще при повышении ХС-ЛПНП (χ^2 = 3,632), ($p = 0,015$); нейропатии – при АГ (χ^2 = 3,650), ($p = 0,012$).

При всех типах среди осложнений наибольшую частоту имеет ДПН. При GCK-MODY и HNF1A-MODY развитие диабетических осложнений ассоциировано между собой, с гипертриглицеридемией и с повышением ХС-

ЛПНП. Значимых различий в частоте хронических диабетических осложнений при MODY и СД2 не получено.

3.2. Лабораторные показатели при MODY у лиц с диагностированием заболевания после 18 лет

Показатели, полученные при обследовании группы пациентов с MODY, были проверены на нормальность распределения (таблица 3.16). Выявлено, что они были существенно отклонены от нормального распределения ($p < 0,05$) показатели глюкозы, С-пептида, СРБ, общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПВП, АЛТ, АСТ и кальция, поэтому при их анализе были применены непараметрические тесты статистики.

Таблица 3.16 – Результаты проверки биохимических и гормональных показателей при MODY на нормальность распределения (тест Колмогорова-Смирнова)

Показатели	Z Колмогорова-Смирнова	p
ГПН	2,084	**< 0,001**
HbA_1c	1,268	0,080
С-пептид	1,449	**0,030**
ТТГ	0,885	0,458
СРБ	3,480	**< 0,001**
Креатинин	0,724	0,672
СКФ	1,126	0,158
ОХС	1,433	**0,033**
ТГ	1,377	**0,045**
ХС-ЛПНП	1,136	0,152
ХС-ЛПВП	1,988	**0,001**
АЛТ	2,184	**< 0,001**
АСТ	2,558	**< 0,001**
Кальций	2,197	**< 0,001**

3.2.1 Показатели углеводного обмена у лиц с MODY

У всех пациентов были определены уровень глюкозы плазмы крови натощак, гликированный гемоглобин и С-пептид. Уровни С-пептида и HbA1c при СД2 типа были выше, но значимых различий не получено (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Показатели углеводного обмена при MODY и с СД2

Показатели (референсные значения)	MODY, (n = 57)	СД2, (n = 65)	p
ГПН (3,3–6,0) ммоль/л, Me [25;75]	6,6 [6,0; 7,0]	6,5 [5,7; 11,9]	0,461
HbA1c (менее 6,0) %, M ± σ)	(6,3 ± 0,8)	(7,1 ± 3,1)	0,111
С-пептид (0,7–1,9) нг/мл, Me [25;75]	0,9 [0,5; 1,1]	1,0 [0,3; 1,3]	0,070

При изучении ассоциаций показателей углеводного обмена с клиническими и лабораторными характеристиками MODY выявлены статистически значимые корреляции между значениями ГПН и С-пептида (r = – 0,330), (p = 0,009); С-пептидом и продолжительностью СД (r = – 0,371), (p = 0,003); ГПН и HbA1c (r = 0,493), (p < 0,001); HbA1c и продолжительностью СД (r = 0,309), (p = 0,015); HbA1c и ОХС (r = 0,363), (p = 0,004); HbA1c и ТГ (r = 0,331), (p = 0,009); HbA1c и ХС-ЛПНП (r = 0,360), (p = 0,004); глюкозой и ХС-ЛПНП (r = 0,335), (p = 0,008).

При СД2 значимые ассоциации определены между значениями С-пептида и HbA1c (r = – 0,468), (p < 0,001); С-пептида и ГПН (r = – 0,356), (p = 0,009); С-пептидом и ТГ (r = 0,289), (p = 0,036); ГПН и HbA1c (r = 0,643), (p < 0,001); HbA1c и продолжительностью СД (r = 0,693), (p < 0,001).

При изучении показателей углеводного обмена у лиц с различными типами MODY определено, что при GCK-MODY достоверно меньше уровень ГПН (p = 0,004) и HbA1c (p = 0,010), чем при HNF1A-MODY (таблица 3.18). У лиц с мутациями в гене *HNF1A* выявлены более высокие значения ГПН и HbA1c в отличие от GCK-MODY и СД2.

Таблица 3.18 – Показатели углеводного обмена при различных типах СД

Показатели (референсные значения)	GCK-MODY (n = 36) (1)	HNF1A-MODY (n = 16) (2)	СД2 (n = 65) (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
ГПН (3,3–6,0) ммоль/л, Me [25; 75]	6,1 [5,8; 7,0]	7,0 [6,9; 8,3]	6,5 [5,7; 11,9]	**0,004**	0,219	0,134
HbA1c (менее 6,0) %, Me [25; 75]	6,1 [6,0; 6,7]	7,0 [6,6; 7,6]	6,3 [5,5; 11,8]	**0,010**	0,061	0,927
С-пептид (0,7–1,9) нг/мл, Me [25; 75]	0,9 [0,6; 1,1]	0,8 [0,5; 1,1]	1,0 [0,3; 1,3]	0,625	0,077	0,189

При изучении ассоциаций показателей углеводного обмена с клиническими и лабораторными характеристиками при GCK-MODY выявлены статистически значимые корреляции между показателями С-пептида и продолжительностью СД (r = – 0,400), (p = 0,016); уровнем С-пептида и ТГ (r = – 0,366), (p = 0,028); HbA1c и продолжительностью СД (r = 0,451), (p = 0,006); ГПН с продолжительностью СД (r = 0,451), (p = 0,006); ГПН с ХС-ЛПНП (r = 0,334), (p = 0,047). При HNF1A-MODY определены достоверные корреляции между значениями С-пептида и ХС-ЛПНП (r = 0,565), (p = 0,035).

Таким образом, при GCK-MODY выявлены ниже показатели ГПН и HbA1c, чем при HNF1A-MODY. ГПН и HbA1c при GCK-MODY ассоциированы с продолжительностью гипергликемии и с уровнем ХС-ЛПНП.

3.2.2 Показатели суточного мониторирования глюкозы у лиц с GCK-MODY

Для более подробного изучения показателей гликемии у 20 (23,5 %), случайным образом выбранных пациентов старше 18 лет с наиболее распространённым типом MODY (GCK-MODY), проведено суточное мониторирование глюкозы. Для интерпретации полученных после

мониторирования результатов была разработана программа, которая преобразует графические значения в цифровые и рассчитывает заданные индексы. Используя данную программу, было посчитано среднее значение и стандартное отклонение индексов ВГ у всех пациентов исследуемой группы. Результаты представлены в виде таблицы (таблица 3.19), с помощью которой можно сопоставить значения у лиц без СД и полученные значения у пациентов с MODY.

Таблица 3.19 – Показатели вариабельности гликемии у пациентов с GCK-MODY по сравнению с лицами с нормогликемией (n = 20)

Индексы вариабельности глюкозы (М)	Референсные значения показателей вариабельности глюкозы у лиц без СД	Показатели вариабельности глюкозы у лиц с GCK-MODY
BG (Blood glucose) – среднесуточный уровень глюкозы, ммоль/л	< 5,6	7,5
MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excurtion), средняя амплитуда колебаний глюкозы, ммоль/л	0–2,8	2,5
CONGA (Continuous Overlapping NetGlycemic Action) – индекс длительного повышения глюкозы	3,6–5,5	7,4
MAG (Mean Absolut Glucose) – оценка скорости изменения уровня глюкозы, ммоль/ч	0,5–2,2	2,0
HBGI (Hight Blood Glucose Index) – индекс риска гипергликемии	0–7,7	1,6
LBGI (Low Blood Glucose Index) – индекс риска гипогликемии	0–6,9	9
Индекс ADRR (Average Daily Rick Range) - среднее значение рисков гипо/гипергликемии	0–8,7	11,5
SD (Standard deviation) – степень разброса значений гликемии	0–2,8	1,5

Параметр SD используется во многих научно-исследовательских работах и характеризует степень разброса значений гликемии. Производным критерием является коэффициент вариации (CV), показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD. Среднесуточный уровень глюкозы (BG) имеет значение 7,5 ммоль/л, что еще раз подтверждает умеренную гипергликемию у пациентов с GCK-MODY.

Средняя амплитуда колебаний глюкозы (MAGE) также часто оценивается врачами. При расчете MAGE игнорируются все колебания с амплитудой меньше 1 SD. Данный показатель разработан для оценки постпрандиальной гипергликемии с использованием результатов многократных измерений уровня глюкозы. В норме, у лиц без нарушения углеводного обмена, данный показатель превышает величину равную 1 SD и находится в диапазоне от 0 до 2,8 ммоль/л. Скорость изменения уровня глюкозы (MAG) является суммой последовательно измеренными уровнями глюкозы, разделенная на полное время измерения в часах. MAG, рассчитанный в дневное время, позволяет оценить риск возникновения у пациентов гипогликемии в последующую ночь. Нами получены значения MAGE и MAG в рамках референсных значений, что сопоставимо со значениями у лиц без нарушения углеводного обмена.

Возможность оценить риски гипо/гипергликемии представляется с помощью расчётов показателей HBGI (риск гипергликемии), LBGI (риск гипогликемии) и индекса ADRR (среднее значение рисков). Значение 6,25 ммоль/л принимается за риск равный 0. Риск гипергликемии увеличивается по мере повышения HGBI выше 6,25 ммоль/л. Аналогично риск гипогликемии прогрессивно возрастает при стремлении индекса LGBI к значениям ниже 6,25 ммоль/л. Среднесуточный диапазон всех рисков отражает показатель ADRR. В отличие от рисков гипо/гипергликемии, ADRR помогает успешно прогнозировать чрезмерно высокой или низкой гликемии, но не всегда реагирует на деликатные отклонения от целевого уровня. У пациентов с GCK-MODY риск гипергликемии находится в диапазоне нормальных значений, как у лиц с нормогликемией. Повышен индекс LGBI и, вероятно, за счёт него повышен и ADRR, что показывает возможность

возникновения гипогликемии у исследуемой группы пациентов. При проведении анализа графиков НМГ всех 20 пациентов, определено, что для них не характерны ночные эпизоды гипогликемии (00:00–06:00).

Таким образом, оценив графики НМГ, определено, что не у всех пациентов состояние углеводного обмена находилось в пределах целевых значений. Гипогликемия у пациентов с GCK-MODY лёгкой степени не характерна для ночного времени. Выявлено, что ВГ у пациентов низкая, соответствует таковой у лиц с нормогликемией. Полученные результаты при изучении вариабельности гликемии у лиц с GCK-MODY демонстрируют ровный гликемический профиль в течение суток, что вероятно обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах MODY.

3.2.3 Биохимические и гормональные показатели у лиц с диагностированием MODY диабета после 18 лет

Всем обследуемым проведён забор крови на биохимический анализ, гормональные показатели (ТТГ), результаты с нормальным распределением представлены в таблице 3.20, с ненормальным – в таблице 3.21. По исследуемым характеристикам между двумя группами пациентов различий не получено.

Таблица 3.20 – Биохимические и гормональные показатели с ненормальным распределением при MODY и СД2

Показатель, единицы измерения (референсные значения)	Пациенты с MODY, Me [25; 75], (n = 57)	Пациенты с СД2, Me [25; 75], (n = 65)	p
СРБ (< 1,0), мг/л	0,3 [0,3; 0,3]	0,3 [0,3; 0,6]	0,144
ОХС (< 4,5), ммоль/л	4,6 [4,3; 5,7]	5,0 [4,3; 5,8]	0,236
ТГ (< 1,7), ммоль/л	1,3 [1,0; 1,5]	1,2 [0,8; 1,8]	0,610

Продолжение таблицы 3.20

Показатель, единицы измерения (референсные значения)	Пациенты с MODY, Me [25; 75], (n = 57)	Пациенты с СД2, Me [25; 75], (n = 65)	p
ХС-ЛПВП (> 1,0 для мужчин, > 1,3 для женщин), ммоль/л	1,3 [1,3; 1,6]	1,3 [1,1; 1,4]	0,174
АЛТ (5,0–31,0), ЕД/л	15,0 [12,0; 17,0]	16,0 [12,0; 25,0]	0,265
АСТ (5,0–31,0), ЕД/л	14,0 [12,5; 20,0]	14,0 [12,0; 19,0]	0,455
Кальций (2,0–2,6), ммоль/л	2,2 [2,2; 2,3]	2,3 [2,2; 2,4]	0,095

Медианы печёночных трансаминаз, СРБ, кальция, средний уровень ТТГ были в пределах референсных значений. Повышение ОХС выявлено у 21 (36,8 %) пациента старше 18 лет с MODY и у 25 (38,5 %) с СД2 (p = 0,408); увеличение ХС-ЛПНП – у 12 пациентов (21,1 %) с MODY и у 20 (30,8 %) с СД2 (p = 0,134); гипертриглицеридемия – у 3 (5,3 %) с MODY и у 8 (12,3 %) с СД2 (p = 0,113); снижение ХС-ЛПВП у 6 (10,5 %) с MODY и у 15 (23,1 %) с СД2 (p = 0,059).

Таблица 3.21 – Биохимические показатели с нормальным распределением при MODY и с СД2

Показатель, единицы измерения (референсные значения)	Пациенты с MODY, (M ± σ) (n = 57)	Пациенты с СД2, (M ± σ) (n = 65)	p
ТТГ (0,4–4,0), мкМЕ/мл	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,9	0,514
Креатинин (для мужчин – 62,0–115,0; для женщин – 53,0–97,0), мкмоль/л	80,2 ± 10,5	81,2 ± 11,1	0,594
СКФ (для мужчин – 90,0–150,0; для женщин – 80,0–130,0) мл/мин/1,73м^2	89,6 ± 11,6	93,1 ± 21,1	0,275
ХС-ЛПНП (< 2,6), ммоль/л	2,6 ± 0,9	2,9 ± 1,0	0,058

Проведен анализ ассоциаций лабораторных показателей и клинических характеристик MODY. Определены статистически значимые корреляции между уровнем кальция и липидами: с ОХС (r = 0,257), (p = 0,045), с ХС-ЛПНП (r = 0,324), (p = 0,011); АЛТ и липидами: с ХС-ЛПНП (r = 0,380), (p = 0,003), с ОХС (r = 0,278), (p = 0,030), липидами с возрастом пациентов и с продолжительностью СД, липидами и АГ (таблица 3.22).

При СД2 значимые ассоциации определены между уровнем кальция с АСТ (r = 0,347), (p = 0,007) и АЛТ (r = 0,299), (p = 0,020); АЛТ и ТГ (r = 0,274), (p = 0,034); ОХС и ТГ (r = 0,454), (p < 0,001); ОХС и возрастом пациентов (r = 0,263), (p = 0,039); ОХС и ХС-ЛПНП (r = 0,730), (p < 0,001); ТГ и ХС-ЛПНП (r = 0,263), (p = 0,039).

Таблица 3.22 – Анализ связей лабораторных показателей при MODY (n = 57)

Корреляционные пары	r	p
Кальций – ОХС	0,257	0,045
Кальций – ХС-ЛПНП	0,324	0,011
АЛТ – ОХС	0,278	0,030
АЛТ – ХС - ЛПНП	0,380	0,003
АЛТ – СКФ	– 0,275	0,032
ОХС – продолжительность СД	0,458	< 0,001
ОХС – ТГ	0,512	< 0,001
ОХС – возраст пациента	0,330	0,009
ОХС – ХС-ЛПНП	0,738	< 0,001
ОХС – ГПН	0,315	0,014
ТГ – продолжительность СД	0,290	0,024
ТГ – возраст пациента	0,313	0,014
ТГ – ХС-ЛПНП	0,367	0,004
ТГ – ГПН	0,276	0,031
ХС-ЛПНП – продолжительность СД	0,483	< 0,001
ХС-ЛПНП – АГ	0,303	0,018

Далее были изучены биохимические и гормональные показатели среди пациентов старше 18 лет с различными типами MODY. Так как одна из групп включала в себя 16 человек, использовались непараметрические методы анализа.

Более высокие значения медианы ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП определены в группе пациентов с HNF1A-MODY (таблица 3.23), что подтверждает связь данного типа СД с дислипидемией и, как следствие этого, с макрососудистыми осложнениями. Достоверные различия наблюдались между уровнем ХС-ЛПНП у пациентов с GCK-MODY с HNF1A-MODY и с СД2.

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 ($p_{1-2} = 0,032$), ($p_{1-3} = 0,228$), ($p_{2-3} = 0,056$). 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 ($p_{1-2} = 0,886$), ($p_{1-3} = 0,300$), ($p_{2-3} = 0,560$). Гипертриглицеридемия определена у 2 (5,6 %) пациентов с GCK-MODY; у 1 (6,3 %) – с HNF1A-MODY и у 8 (12,3 %) – с СД2 ($p_{1-2} = 0,855$), ($p_{1-3} = 0,322$), ($p_{2-3} = 0,612$). Снижение ХС-ЛПВП не выявлено у лиц с GCK-MODY, верифицировано у 5 (31,3 %) – с HNF1A-MODY; у 15 (23,1 %) – с СД2 ($p_{1-2} = 0,005$), ($p_{1-3} = 0,003$), ($p_{2-3} = 0,224$). 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. 6 (10,5 %) пациентов с MODY (4 с HNF1A-MODY и 2 с редкими типами) и 3 с СД2 (4,6 %) использовали в лечении дислипидемии статины.

Изучены ассоциации при различных типах MODY, при GCK-MODY выявлены значимые связи между уровнем кальция с АСТ ($r = 0,544$), ($p = 0,001$) и АЛТ ($r = 0,343$), ($p = 0,040$); с ОХС ($r = 0,504$), ($p = 0,002$); с ХС-ЛПНП ($r = 0,571$), ($p < 0,001$); АСТ с ОХС ($r = 0,412$), ($p = 0,012$) и с ХС-ЛПНП ($r = 0,558$), ($p < 0,001$); АЛТ и ХС-ЛПНП ($r = 0,381$), ($p = 0,022$); ОХС с ТГ ($r = 0,455$), ($p = 0,005$); ОХС и ХС-ЛПНП ($r = 0,659$), ($p < 0,001$). При HNF1A-MODY статистически значимые корреляции определены между уровнем ОХС и продолжительностью СД ($r = 0,565$), ($p = 0,035$); ОХС и ХС-ЛПНП ($r = 0,703$), ($p = 0,005$).

Таблица 3.23 – Биохимические и гормональные показатели при различных типах СД

Показатель, единицы измерения (референсные значения)	Me [25; 75]			p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	GCK-MODY, (n = 36) (1)	HNF1A-MODY, (n = 16) (2)	СД2, (n = 65) (3)			
СРБ (< 1,0), мг/л	0,3 [0,3; 0,3]	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,6]	0,990	0,298	0,257
ОХС (< 4,5), ммоль/л	4,5 [4,3; 5,1]	5,6 [4,3; 5,8]	5,0 [4,3; 5,8]	0,265	0,081	0,192
ТГ (< 1,7), ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,4 [1,2; 1,8]	1,2 [0,8; 1,8]	0,067	0,226	0,249
ХС-ЛПВП, (> 1,0 для мужчин; > 1,3 для женщин), ммоль/л	1,3 [1,0; 1,4]	1,2 [1,0; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]	0,638	0,464	0,141
ХС-ЛПНП, (< 2,6), ммоль/л	2,0 [1,7; 2,9]	3,0 [2,4; 3,1]	2,9 [2,1; 3,6]	**0,022**	**0,004**	0,684
АЛТ (5,0–31,0), ЕД/л	14,0 [12,0; 16,0]	14,5 [12,0; 17,0]	16,0 [12,0; 25,0]	0,942	0,216	0,362
АСТ (5,0–31,0), ЕД/л	15,0 [13,0; 20,0]	14,0 [12,0; 16,0]	14,0 [12,0; 19,0]	0,144	0,172	0,259
Кальций (2,0–2,6), ммоль/л	2,2 [2,2; 2,3]	2,2 [2,2; 2,3]	2,3 [2,2; 2,4]	0,996	0,193	0,362
ТТГ (0,4–4,0), мкМЕ/мл	1,8 [1,3; 2,0]	1,9 [1,3; 2,1]	1,8 [1,1; 2,2]	0,976	0,861	0,716
Креатинин, (для мужчин – 62,0–115,0; для женщин – 53,0–97,0), мкмоль/л	81,5 [76,2; 87,7]	78,0 [69,0; 80,7]	80,5 [75,0; 90,0]	0,181	0,559	0,257
СКФ (для мужчин – 90,0–150,0; для женщин – 80,0–130,0), мл/мин/1,73м^2	90,5 [86,5; 90,5]	88,5 [79,5; 93,5]	90,0 [86,6; 94,3]	0,617	0,993	0,657

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 ассоциировано с повышенным риском развития макрососудистых осложнений. Также были выявлены значимые ассоциации при различных типах MODY между уровнем липидов и АЛТ, АСТ.

3.3 Использование сахароснижающей терапии у лиц с диагностированием MODY после 18 лет

Было проанализировано использование сахароснижающей терапии на момент проведения МГИ в группе с MODY и в группе пациентов с СД2 старше 18 лет (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Использование сахароснижающей терапии среди лиц с MODY и с СД2

Сахароснижающая терапия	Пациенты с MODY, n (%), (n = 57)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 65)	p
Инсулин	10 (17,5)	10 (15,4)	0,391
ПССП	21 (36,8)	24 (36,9)	0,548
Комбинированная терапия	1 (1,8)	6 (9,2)	0,060
Диета	25 (43,9)	25 (38,5)	0,398

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 %) (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – 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 = 6) (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

Средняя доза инсулина в зависимости от веса пациента составляла 0,1 ЕД на килограмм. Медиана возраста пациентов, использующих инсулинотерапию, была 36,5 [26,2; 46,2] лет; продолжительность диабета – 3,5 [0,0; 13,7] лет. Медиана С-пептида у лиц старше 18 лет с MODY составляла 0,7 [0,5; 1,0] нг/мл; HbA1c – 6,9 [6,1; 7,1] %; ГПН – 6,9 [5,8; 7,0] ммоль/л. При СД2 10 пациентов (15,4 %) применяли в лечении инсулинотерапию. Медиана возраста пациентов была 38,5 [32,7; 51,2] лет ($p_{1–2} = 0,314$); продолжительность диабета – 7,0 [1,8; 13,2] лет ($p_{1–2} = 0,539$). Медиана С-пептида у лиц старше 18 лет с СД2 составляла 0,5 [0,3; 1,1] нг/мл ($p_{1–2} = 0,346$); HbA1c – 8,0 [7,5; 11,8] % ($p_{1–2} = 0,011$); ГПН – 9,9 [8,1; 11,9] ммоль/л ($p_{1–2} = 0,001$). Гипогликемии лёгкой степени тяжести определялись у 5 (50,0 %) из 10 пациентов с MODY, которые использовали инсулинотерапию, и у 3 (30,0 %) из 10 с СД2 ($p = 0,376$). Таким образом, медианы ГПН и HbA1c у лиц с MODY старше 18 лет, использующих инсулинотерапию, была достоверна ниже, чем при СД2. Достоверных различий в использовании различных видов сахароснижающей терапии между лицами с MODY диабетом и с СД2 не получено.

Определено, что 21 пациент с MODY старше 18 лет до верификации диагноза использовали ПССП: 15 (71,4 %) – метформин; 7 (33,3 %) – препараты сульфонилмочевины; 7 (33,3 %) – ингибиторы ДПП-4 и 2 (9,5 %) – ингибиторы

НГЛТ2. Так как у многих пациентов до верификации типа MODY был диагноз СД2, большинству ранее был назначен метформин. Медиана возраста пациентов с ПССП была 43,5 [33,7; 54,5] лет; продолжительность диабета – 7,0 [3,7; 13,0] лет. Медиана С-пептида у лиц старше 18 лет с MODY составляла 0,7 [0,6; 1,0] нг/мл; HbA1c – 7,0 [6,6; 7,6] %; ГПН – 7,2 [6,4; 9,3] ммоль/л.

Одиннадцать пациентов (45,8 %) из 24 с СД2 старше 18 лет использовали метформин; 6 (25,0 %) – ПСМ; 7 (29,2 %) – ингибиторы ДПП-4. Медиана возраста пациентов была 37,0 [29,7; 45,0] лет ($p_{MODY\text{-}СД2} = 0,086$); продолжительность диабета – 4,0 [1,0; 8,0] года ($p_{MODY\text{-}СД2 =} 0,081$). Медиана С-пептида у лиц старше 18 лет с СД2 составляла 1,0 [0,9; 1,4] нг/мл ($p_{MODY\text{-}СД2 =} 0,003$); HbA1c – 6,7 [5,5; 7,5] % ($p_{MODY\text{-}СД2 =} 0,229$); ГПН – 6,8 [6,0; 8,6] ммоль/л ($p_{MODY\text{-}СД2 =} 0,424$).

Таким образом, у пациентов с MODY, которые для лечения СД применяют ПССП, определяется сниженный уровень С-пептида по сравнению с группой СД2. 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 рациональное питание для достижения нормогликемии.

При GCK-MODY достоверно чаще, чем при HNF1A-MODY ($p = 0,013$), для достижения нормогликемии использовалось рациональное питание и коррекция образа жизни (см. таблица 3.25).

3.4 Характеристики течения MODY у лиц с диагностированием заболевания до 18 лет

При выявлении гипергликемии у лиц с MODY младше 18 лет у 20 (71,4 %) пациентов отсутствовали клинические проявления НУО, а гипергликемия диагностирована при прохождении рутинных обследований, что соответствует бессимптомному течению MODY у лиц старше 18 лет. Клинические проявления гипергликемии, такие как полиурия, полидипсия определены у 4 пациентов (14,3 %) с MODY, снижение массы тела при диагностировании заболевания были выявлены у 1 пациента (3,6 %). У 2 (7,1 %) пациентов с MODY перед впервые выявленной гипергликемией в анамнезе было инфекционное заболевание (ОРВИ, пиелонефрит) (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Клинические характеристики при диагностировании гипергликемии при MODY и при СД2

Характеристика	Пациенты с MODY, n (%), (n = 28)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 29)	p
Отсутствие симптомов гипергликемии	20 (71,4)	18 (62,1)	0,232
Глюкозурия	2 (7,1)	1 (3,4)	0,426
Снижение веса	1 (3,6)	5 (17,2)	0,083
Полидипсия	4 (14,3)	5 (17,2)	0,540
Полиурия	4 (14,3)	5 (17,2)	0,540
Инфекционное заболевание перед диагностированием СД	2 (7,1)	7 (24,1)	0,080
Гипергликемия натощак	19 (67,9)	6 (20,7)	**0,025**
Постпрандиальная гипергликемия	1 (3,6)	6 (20,7)	**0,020**
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	8 (28,5)	17 (58,6)	**0,011**

При диагностировании НУО по лабораторным данным (ПГТТ, непрерывное мониторирование глюкозы) у лиц с MODY достоверно чаще определялась гипергликемия натощак, чем у пациентов с СД2 (p = 0,025), а при СД2 превалировала постпрандиальная гипергликемия (p = 0,020) (см. таблица 3.26). Характеристики НУО у лиц с диагностированием MODY до 18 лет и после 18 лет не отличались.

Для изучения клинических характеристик начала каждого типа СД обследованные лица, возраст которых при верификации гипергликемии был младше 18 лет, поделены еще на 3 группы (1 пациент с HNF1B-MODY не анализировался): 1-я – с GCK-MODY (23 пациента), 2-я – с HNF1A-MODY (4 пациента) и 3-я – с СД2 (29 пациентов) (таблица 3.27). У лиц с GCK-MODY достоверно реже при диагностировании гипергликемии определялась постпрандиальная гипергликемия, чем при СД2 (p = 0,043), (p = 0,002) соответственно, но чаще определялась гипергликемия натощак (p = 0,001).

Таблица 3.27 – Клинические характеристики различных типов СД при диагностировании гипергликемии

Характеристика	GCK-MODY, n (%), (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, n (%), (n = 4) (2)	СД2, n (%), (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
Отсутствие симптомов гипергликемии	16 (69,6)	3 (75,0)	18 (62,1)	0,930	0,433	0,613
Глюкозурия	2 (8,7)	0 (0)	1 (3,4)	0,534	0,555	0,765
Снижение веса при диагностировании СД	1 (4,3)	0 (0)	5 (17,2)	0,783	0,142	0,288
Полидипсия	2 (8,7)	1 (25,0)	5 (17,2)	0,108	0,280	0,446
Полиурия	2 (8,7)	1 (25,0)	5 (17,2)	0,108	0,280	0,446
Инфекционное заболевание в дебюте	2 (8,7)	0 (0)	7 (24,1)	0,803	0,124	0,181

Продолжение таблицы 3.27

Характеристика	GCK-MODY, n (%), (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, n (%), (n = 4) (2)	СД2, n (%), (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
Преобладание гипергликемии натощак	19 (82,6)	0 (0)	6 (20,7)	**0,007**	**0,002**	0,278
Преобладание постпрандиальной гипергликемии	0 (0)	1 (25,0)	6 (20,7)	0,090	0,098	0,550
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	4 (17,4)	3 (75,0)	17 (58,6)	**0,012**	**0,001**	0,444

Таким образом, по фенотипическим характеристикам при диагностировании гипергликемии в группе пациентов с MODY определяется чаще гипергликемии натощак в отличие от СД2. Внутри группы лиц с различными типами MODY значимые различия при диагностировании заболевания у лиц до 18 лет выявлены только в характеристиках НУО. Показатели углеводного обмена у лиц с MODY при диагностировании гипергликемии до 18 и после 18 лет были сходными.

Среди сопутствующей патологии у лиц с диагностированием MODY до 18 лет превалировали аллергические реакции – у 3 пациентов (10,7 %); заболевания ЖКТ – у 3 (желчекаменная болезнь, хронический гастрит – 10,7 %); заболевания МВС – у 2 (хронический пиелонефрит – 7,1 %) (таблица 3.28). УЗИ признаки патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей диагностированы у 2 пациентов (7,1 %); у 5 (17,9 %) – дополнительные хорды в сердце. Избыточный вес определялся только у 4 лиц с СД2 (13,8 %), ожирение – ни у одного пациента. Значимые различия выявлены только в наличие полиморфных кожных высыпаний (p = 0,028).

Таблица 3.28 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с MODY и у пациентов с СД2

Заболевания и состояния	Пациенты с MODY, n (%), (n = 28)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 29)	p
Избыточный вес и ожирение	0 (0)	4 (13,8)	0,054
Полиморфные кожные высыпания	0 (0)	5 (17,2)	**0,028**
Аллергия	3 (10,7)	7 (24,1)	0,124
Частые простудные заболевания	0 (0)	3 (10,3)	0,107
Артериальная гипертония	1 (3,6)	3 (10,3)	0,281
Заболевания ЖКТ	3 (10,7)	6 (20,7)	0,203
Заболевания дыхательной системы	1 (3,6)	1 (3,4)	0,737
ССЗ	0 (0)	1 (3,4)	0,107
Заболевания МВС	2 (7,1)	2 (6,9)	0,668
Патология ЩЖ	0 (0)	2 (6,9)	0,229
Заболевания ОДС	1 (3,6)	1 (3,4)	0,737
Заболевания ЦНС	0 (0)	3 (10,3)	0,071
Анемия	0 (0)	1 (3,4)	0,483

При изучении частоты сопутствующих заболеваний среди лиц до 18 лет с различными типами MODY достоверные различия выявлены только в частоте полиморфных кожных высыпаний при GCK-MODY и СД2 (p = 0,040) (таблица 3.29).

Таблица 3.29 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с различными типами СД

Характеристика	GCK-MODY, n (%), (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, n (%), (n = 4) (2)	СД2, n (%), (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
Избыточный вес и ожирение	0 (0)	0 (0)	4 (13,8)	1,000	0,211	0,505
Полиморфные кожные высыпания	0 (0)	0 (0)	5 (17,2)	1,000	**0,040**	0,281
Аллергические реакции	3 (13,0)	0 (0)	7 (24,1)	0,507	0,327	0,233
Частые простудные заболевания	0 (0)	0 (0)	3 (10,3)	1,000	0,101	0,380
Артериальная гипертония	0 (0)	1 (25,0)	3 (10,3)	0,069	0,145	0,272
Заболевания ЖКТ	3 (13,0)	0 (0)	6 (20,7)	0,491	0,494	0,289
Заболевания дыхательной системы	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,4)	0,653	0,855	0,728
ССЗ	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	1,000	0,101	0,380
Заболевания МВС	2 (8,7)	0 (0)	2 (6,9)	0,517	0,763	0,616
Патология ЩЖ	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	1,000	0,186	0,481
Заболевания ОДС	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,4)	0,653	0,835	0,728
Заболевания ЦНС	0 (0)	0 (0)	3 (10,3)	1,000	0,061	0,297
Анемия	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	1,000	0,357	0,624

Среди хронических диабетических осложнений у пациентов младше 18 лет с MODY диагностированы ДПН, которая была определена у 3 пациентов (10,7 %); диабетическая ретинопатия, непролиферативная форма – у 1 пациента (3,6 %) (таблица 3.30). Нефропатия, категория А1, выявлена у 1 пациента с MODY (3,6 %). Достоверные различия между группами пациентов с MODY и с СД2 не получены.

Таблица 3.30 – Хронические диабетические осложнения при MODY и СД2

Заболевания и состояния	Пациенты с MODY, n (%), (n = 28)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 29)	p
Ретинопатия	1 (3,6)	2 (6,9)	0,475
Нефропатия	1 (3,6)	1 (3,4)	0,737
Синдром диабетической стопы	0 (0)	0 (0)	1,000
Признаки ДПН	3 (10,7)	4 (13,8)	0,462

При изучении частоты хронических диабетических осложнений среди пациентов с различными типами MODY определено, что у лиц с GCK-MODY ретинопатия выявляется достоверно реже, чем при HNF1A-MODY (p = 0,035), а нефропатия чаще при HNF1A-MODY, чем при всех остальных типах ($p_{GCK\text{-}MODY\text{-}HNF1A\text{-}MODY}$ = 0,010), ($p_{HNF1A\text{-}MODY\text{-}СД2}$ = 0,023) (таблица 3.31). Таким образом, при HNF1A-MODY диабетические осложнения у лиц с диагностированием заболевания до 18 лет определяются чаще, чем при других типах.

Таблица 3.31 – Хронические диабетические осложнения при различных типах СД

Характеристика	GCK-MODY, n (%), (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, n (%), (n = 4) (2)	СД2, n (%), (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
Ретинопатия	0 (0)	1 (25,0)	2 (6,9)	**0,035**	0,264	0,122
Нефропатия	0 (0)	1 (25,0)	1 (3,4)	**0,010**	0,489	**0,023**
Синдром диабетической стопы	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000	1,000	1,000
Признаки ДПН	2 (8,7)	1 (25,0)	4 (13,8)	0,376	0,614	0,524

У всех пациентов до 18 лет определялись показатели углеводного обмена, биохимические показатели (таблица 3.32). Пациенты с MODY и с СД2 имели сходные показатели углеводного обмена, достоверных различий не получено.

Таблица 3.32 – Показатели углеводного обмена при MODY и при СД2

Показатели	MODY, Me [25;75], (n = 28)	СД2, Me [25;75], (n = 29)	p
ГПН (3,3–6,0), ммоль/л	6,0 [5,0; 7,0]	7,0 [5,7; 8,1]	0,059
HbA1c (менее 6,0), %	6,0 [5,5;6,5]	6,1 [5,6;7,2]	0,280
С-пептид (0,7–1,9), нг/мл	0,9 [0,7; 1,0]	0,9 [0,7; 1,1]	0,444

При изучении показателей углеводного обмена достоверные различия по исследуемым показателям у лиц с диагностированием СД до 18 лет не получены, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики типа СД на основании этих показателей у данной группы пациентов. У лиц с мутациями в гене *HNF1A* с диагностированием СД до 18 лет, как и в группе с диагностированием заболевания старше 18 лет, выявлены более высокие значения ГПН и HbA1c в отличие от GCK-MODY и СД2 (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Показатели углеводного обмена при различных типах СД

Показатели	GCK-MODY, Me [25; 75], (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, Me [25; 75], (n = 4) (2)	СД2, Me [25; 75], (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
ГПН (3,3–6,0) ммоль/л	6,1 [5,0; 7,0]	7,9 [5,3; 8,4]	7,0 [5,7; 8,1]	0,112	0,057	0,690
HbA1c (менее 6,0) %	6,1 [5,8; 6,4]	7,3 [5,6; 8,8]	6,1 [5,6;7,2]	0,130	0,299	0,439
С-пептид (0,7–1,9) нг/мл	0,8 [0,7; 1,0]	0,8 [1,1; 1,6]	0,9 [0,7; 1,1]	0,130	0,272	0,439

Изучены биохимические показатели у лиц с диагностированным СД до 18 лет. Медианы печёночных трансаминаз, СРБ, кальция, ТТГ определялись в пределах референсных значений (таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Биохимические и гормональные показатели при MODY и при СД2

Показатель, единицы измерения (референсные значения)	Пациенты с MODY, Me [25; 75], (n = 28)	Пациенты с СД2, Me [25; 75], (n = 29)	p
СРБ (< 1,0), мг/л	0,3 [0,3; 0,3]	0,3 [0,3; 0,3]	0,227
ТТГ(0,4–4,0), мкМЕ/мл	2,0 [1,6; 2,4]	2,0 [1,3; 2,2]	0,188
ОХС (< 4,5), ммоль/л	4,4 [4,0; 4,6]	4,1 [3,9; 4,9]	0,305
ТГ (< 1,7), ммоль/л	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,7; 1,3]	0,683
ХС-ЛПНП (< 2,6), ммоль/л	1,8 [1,6; 2,5]	1,8 [1,6; 2,7]	0,504
ХС-ЛПВП (> 1,0 для мальчиков, > 1,3 для девочек), ммоль/л	1,3 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	0,899
АЛТ (5,0–31,0), ЕД/л	13,0 [12,0; 15,0]	13,0 [10,5; 17,0]	0,952
АСТ (5,0–31,0), ЕД/л	14,0 [12,0; 20,0]	18,0 [12,5; 22,0]	0,143
Кальций (2,0–2,6), ммоль/л	2,2 [2,2; 2,3]	2,3 [2,2; 2,5]	0,083
Креатинин (для мальчиков – 62,0–115,0; для девочек – 53,0–97,0), мкмоль/л	76,0 [69,0;82,0]	69,0 [59,0; 80,0]	0,110
СКФ (для детей 2–12 лет составляет (133,0 ± 27,0) мл/мин/1,73м^2, старше 13 лет (мальчики) – (140,0 ± 30,0) мл/мин/1,73м^2, старше 13 лет (девочки) (126,0 ± 22,0) мл/мин/1,73м^2)	90,0 [84,0; 96,0]	93,0 [89,0; 98,0]	0,207

Повышение ОХС выявлено у 1 (3,6 %) пациента с MODY младше 18 лет и у 4 (13,8 %) – с СД2 (p = 0,187); увеличение ХС-ЛПНП отмечалось у 2 пациентов (7,1 %) с MODY и у 3 (10,3 %) с СД2 (p = 0,538); гипертриглицеридемия – ни у одного при MODY, у 2 (6,9 %) – с СД2 (p = 0,254); снижение ХС-ЛПВП у 1

(9,4 %) с СД2 (p = 0,103). Значимых различий не выявлено ни по одному показателю.

Были проанализированы уровни биохимических, липидных, гормональных показателей среди пациентов младше 18 лет с различными типами СД (таблица 3.35). Биохимические, в том числе липидные (ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), показатели у лиц с различными типами сахарного диабета не различались.

Таблица 3.35 – Биохимические и гормональные показатели различных типов СД

Показатель, единицы измерения (референсные значения)	GCK-MODY, Me [25; 75], (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, Me [25; 75], (n = 4) (2)	СД2, Me [25; 75], (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
СРБ (< 1,0), мг/л	0,3 [0,3; 0,3]	0,3 [0,3; 0,3]	0,3 [0,3; 0,6]	0,811	0,220	0,257
ОХС (< 5,2), ммоль/л	4,4 [4,0; 4,7]	4,2 [3,9; 4,5]	4,1 [3,9; 4,9]	0,560	0,380	1,000
ТГ (< 1,7) ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,8; 1,4]	0,9 [0,7; 1,3]	0,471	0,924	0,576
ХС-ЛПВП (> 0,9), ммоль/л	1,3 [1,2; 1,4]	1,2 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	0,973	0,969	0,936
ХС-ЛПНП (< 3,4), ммоль/л	1,8 [1,6; 2,0]	1,8 [1,6; 2,4]	1,8 [1,6; 2,7]	0,758	0,290	0,770
АЛТ (5,0–31,0), ЕД/л	12,5 [10,7; 15,0]	12,5 [12,0; 13,0]	13,0 [10,5; 17,0]	0864	0,745	0,651
АСТ (5,0–31,0), ЕД/л	14,0 [12,0; 21,5]	14,0 [12,5; 14,7]	18,0 [12,5;22,0]	0,706	0,377	0,203
Кальций (2,0–2,6), ммоль/л	2,2 [2,2; 2,3]	2,2 [2,2; 2,3]	2,3 [2,2; 2,5]	0,715	0,190	0,576
ТТГ (0,4–4,0), мкМЕ/мл	2,0 [1,5; 2,5]	1,7 [2,1; 3,8]	2,0 [1,3; 2,2]	0,515	0,354	0,224

Продолжение таблицы 3.35

Показатель, единицы измерения (референсные значения)	GCK-MODY, Me [25; 75], (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, Me [25; 75], (n = 4) (2)	СД2, Me [25; 75], (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
Креатинин (для мальчиков – 62,0–115,0; для девочек – 53,0–97,0), мкмоль/л	76,0 [69,5; 85,5]	77,0 [70,0; 84,5]	69,0 [59,0; 80,0]	0,973	0,104	0,224
СКФ (для детей 2–12 лет составляет (133,0 ± 27,0) мл/мин/1,73м^2, старше 13 лет (мальчики) – (140,0 ± 30,0) мл/мин/1,73м^2, старше 13 лет (девочки) (126,0 ± 22,0) мл/мин/1,73м^2)	90,0 [83,0; 96,2]	92,0 [82,5; 95,5]	93,0 [89,0; 98,0]	0,973	0,273	0,540

3.5 Анализ ассоциаций клинических и лабораторных показателей у лиц с началом MODY до 18 лет

Был проведён анализ связей между клиническими и лабораторными показателями MODY путем вычисления коэффициента линейной корреляции. Наиболее значимые корреляции при MODY выявлены между высоким весом при рождении пациентов и развитием ретинопатии (r = 0,558), (p = 0,001) (таблица 3.36). При MODY развитие нейропатии было чаще у лиц с нефропатией (χ^2 = 6,558), (p = 0,001); аллергический процесс чаще при инфекционном заболевании при диагностировании СД (χ^2 = 8,558), (p = 0,001); заболевания МВС чаще при использование в терапии ПССП (χ^2 = 4,682), (p < 0,001).

Таблица 3.36 – Анализ взаимосвязей клинических и лабораторных характеристик течения MODY (n = 28)

Корреляционные пары	r	p
С-пептид – СКФ	0,422	0,018
Снижение веса при диагностировании СД – уровень СРБ	– 0,526	0,002
Уровень СРБ – заболевания дыхательной системы	0,456	0,010
Уровень СРБ – заболевания ОДС	0,456	0,010
Возраст диагностирования гипергликемии – уровень HbA1c	0,502	0,004
Продолжительность СД – уровень кальция	– 0,416	0,020
Продолжительность СД - СКФ	– 0,395	0,028
ГПН – уровень кальция	0,435	0,014
АлТ – ОХС	0,387	0,031
АлТ – ТГ	0,391	0,030
АлТ – возраст пациентов	0,409	0,022

При СД2 АГ чаще определяется у лиц с нефропатией ($\chi^2 = 8{,}596$), ($p = 0{,}001$) и нейропатией ($\chi^2 = 6{,}521$), ($p = 0{,}004$), снижение веса при диагностировании СД чаще при полиморфных кожных высыпаниях ($\chi^2 = 4{,}517$), ($p = 0{,}004$). Значимые ассоциации при СД2 представлены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Анализ взаимосвязей клинических и лабораторных характеристик течения СД2 (n = 29)

Корреляционные пары	r	p
Продолжительность СД – уровень HbA1c	0,405	0,029
Вес при рождении – возраст пациента при диагностировании СД	0,443	0,018
Возраст пациента при диагностировании СД – преобладание гипергликемии натощак при диагностировании СД	0,480	0,020

Продолжение таблицы 3.37

Корреляционные пары	r	p
АлТ – ТГ	0,436	0,018
ГПН – заболевания ЖКТ	0,439	0,017

3.6 Использование сахароснижающей терапии у лиц с диагностированием MODY до 18 лет

Было проанализировано использование сахароснижающей терапии на момент проведения МГИ в группе с MODY и в группе СД2 до 18 лет. Определено, что 5 пациентов из 28 (17,9 %) до верификации типа MODY (GCK-MODY) применяли инсулинотерапию. Средняя доза инсулина в зависимости от веса пациента составляла 0,2 ЕД на килограмм. Медиана возраста пациентов, использующих инсулинотерапию, была 10,0 [8,5; 15,0] лет; продолжительность диабета – 3,0 [1,0; 4,5] лет. Медиана С-пептида у лиц младше 18 лет с MODY составляла 0,3 [0,2; 0,7] нг/мл; HbA1c – 6,4 [6,3; 6,5] %; ГПН – 6,0 [4,4; 7,0] ммоль/л. Пять пациентов с СД2 (17,2 %) также применяли в лечении инсулинотерапию. Медиана возраста пациентов была 11,0 [9,5; 15,0] лет ($p = 0,594$); продолжительность диабета – 1,0 [1,0; 1,0] лет ($p = 0,003$). Медиана С-пептида у лиц до 18 лет с СД2 составляла 0,9 [0,5; 1,0] нг/мл ($p = 0,788$); HbA1c – 6,6 [6,4; 7,2] % ($p = 0,051$); ГПН – 8,1 [5,4; 9,1] ммоль/л ($p = 0,468$). Гипогликемии лёгкой степени тяжести определялись у 1 (20,0 %) из 5 пациентов с GCK-MODY, которые использовали инсулинотерапию, и у 2 (40,0 %) из 5 с СД2 ($p = 0,405$).

Таким образом, достоверные различия по характеристикам СД у лиц с MODY и с СД2 с диагностированием гипергликемии до 18 лет, использующих инсулинотерапию, получены только в продолжительности заболевания ($p = 0,003$). Достоверных различий в использовании различных видов сахароснижающей терапии между лицами с MODY и с СД2 не получено (таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Использование сахароснижающей терапии у лиц с MODY и с СД2 до 18 лет

Сахароснижающая терапия	Пациенты с MODY, n (%), (n = 28)	Пациенты с СД2, n (%), (n = 29)	p
Инсулин	5 (17,9)	5 (17,2)	0,590
ПССП	4 (14,3)	9 (31,0)	0,073
Комбинированная терапия	0 (0)	0 (0)	1,000
Диета	19 (67,9)	15 (51,7)	0,087

Четыре пациента (14,3 %) с MODY с верификаций заболевания до 18 лет до проведения МГИ использовали метформин. Другие ПССП не использовались. Так как у большинства пациентов до верификации типа MODY был диагноз СД2, поэтому ранее был назначен метформин. Медиана возраста пациентов была 14,0 [11,0; 17,0] лет, продолжительность диабета – 1,5 [0,3; 13,5] года. Медиана уровня С-пептида составляла 1,3 [0,8; 1,8] нг/мл; HbA1c – 6,6 [5,9; 7,3] %; ГПН – 6,9 [5,9; 8,1] ммоль/л. Восемь пациентов (88,9 %) из 9 пациентов с СД2 до 18 лет использовали метформин, 1 (11,1 %) – препараты сульфонилмочевины. Медиана возраста пациентов была 15,0 [12,0; 16,0] лет ($p = 0,890$), продолжительность диабета – 0,0 [0,0; 4,5] лет, ($p = 0,683$). Медиана уровня С-пептида у лиц до 18 лет с СД2 составляла 0,8 [0,7; 1,9] нг/мл ($p = 0,385$); HbA1c – 7,5 [5,3; 10,1] % ($p = 0,014$); ГПН – 6,7 [5,2; 10,7] ммоль/л, ($p = 0,031$). Таким образом, у пациентов с MODY, которые для лечения гипергликемии применяют ПССП, определяется более низкие уровни ГПН и HbA1c, чем в группе с СД2.

Девятнадцать пациентов (67,9 %) с MODY и 15 (51,7 %) с СД2 использовали рациональное питание для достижения нормогликемии. При разных типах MODY по сравнению с СД2 при использовании сахароснижающей терапии значимых различий не получено (таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Использование сахароснижающей терапии у лиц с различными типами СД

Сахароснижающая терапия	GCK-MODY, n (%), (n = 23) (1)	HNF1A-MODY, n (%), (n = 4) (2)	СД2, n (%), (n = 29) (3)	$p_{1–2}$	$p_{1–3}$	$p_{2–3}$
Инсулин	5 (21,7)	0 (0,0)	5 (17,2)	0,273	0,610	0,396
ПССП	2 (8,7)	2 (50,0)	9 (31,0)	0,066	0,058	0,380
Комбинированная терапия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,328	0,058	0,711
Диета	16 (69,6)	2 (50,0)	15 (51,7)	0,491	0,232	0,947

Таким образом, при изучении наследственного анамнеза, клинических и лабораторных факторов при MODY и СД2 определено, что с MODY ассоциировано наличие родственников с верификацией гипергликемии до 35 лет, а с СД2 – наличие у пациентов избыточного веса, а также родственников с СД и ожирением. Среди типов MODY выявлено, что при GCK-MODY у лиц с диагностированием заболевания до и после 18 лет наблюдается бессимптомное начало заболевания с преобладанием гипергликемии натощак; при HNF1A-MODY были выше показатели углеводного обмена и липидного профиля.

У лиц с диагностированным MODY до и после 18 лет, в сравнении с СД2, не различалась частота клинических симптомов, показателей гликемии при выявлении СД, С-пептида, HbA1c, а также сахароснижающая терапия. Однако у лиц старше 18 лет были достоверные различия по показателям липидного профиля и сопутствующим заболеваниям. У лиц с диагностикой GCK-MODY до 18 лет, также как и после 18, превалировала гипергликемия натощак. Таким образом, характеристики начала заболевания MODY имеют сходные проявления у лиц до и после 18 лет. Данные результаты следует учитывать при проведении

дифференциальной диагностики типа сахарного диабета у лиц с гипергликемией, выявленной в возрасте до 35 лет.

3.7 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. При построении регрессионной модели проведена классификационная оценка ассоциированных с типом СД наследственных факторов. В бинарную логистическую регрессию в качестве зависимой была введена бинарная переменная «Тип СД» (MODY и СД2), а как ковариации – переменные «отягощённый семейный анамнез по гипергликемии», «наличие родственников первой степени родства с нарушением углеводного обмена», «наличие СД более чем в трёх поколениях», «наличие родственников с выявленным у них СД до 35 лет», «наличие родственников с нарушением углеводного обмена и с ожирением» (таблица 3.40). Между независимыми переменными отсутствовала мультиколлинеартность.

Таблица 3.40 – Значимость переменных, включенных в уравнение модели бинарной логистической регрессии, созданной для оценки взаимосвязей наследственных факторов с MODY, n = 85 (в сравнении с СД2, n = 94)

Предиктор развития СД		ОШ	95 % ДИ	p
Отягощённый семейный анамнез по гипергликемии	нет	1	—	—
	есть	3,383	0,771; 14,838	0,106
Наличие родственников первой степени родства с СД	нет	1	—	—
	есть	1,815	0,568; 5,798	0,314

Продолжение таблицы 3.40

Предиктор развития СД		ОШ	95 % ДИ	p
Наличие СД более, чем в трёх поколениях	нет	1	—	—
	есть	3,037	1,048; 8,796	**0,041**
Наличие родственников с диагностированным у них СД до 35 лет	нет	1	—	—
	есть	2,995	1,238; 7,242	**0,015**
Наличие родственников с нарушением углеводного обмена и с ожирением	нет	1	—	—
	есть	0,214	0,089; 0,512	**0,001**

Определено, что качество созданной регрессионной модели достаточно высокое, было корректно сгруппировано 76,4 % наблюдений. Среди наследственных факторов наиболее значимыми были: наличие родственников с диагностированным СД до 35 лет (чаще при MODY) и наличие родственников с СД и с ожирением (чаще при СД2) (см. таблица 3.40).

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 мультиколлинеартность.

Определено, что качество созданной регрессионной модели достаточно высокое, было корректно сгруппировано 76,7 % наблюдений. Среди клинических и лабораторных факторов, ассоциированных с типом СД, статистически

значимым было только наличие избыточного веса и ожирения (чаще при СД2) (таблица 3.41).

Таблица 3.41 – Значимость переменных, включенных в уравнение модели бинарной логистической регрессии, созданной для оценки взаимосвязей ряда клинических и лабораторных показателей с MODY, n = 85 (в сравнении с СД2, n = 94)

Предиктор развития СД		ОШ	95 % ДИ	p
Наличие избыточного веса и ожирения	нет	1	—	—
	есть	0,146	0,040; 0,540	**0,004**
Заболевания ЖКТ	нет	1	—	—
	есть	0,451	0,159; 1,280	0,135
Уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л	—	0,850	0,582; 1,240	0,398
Преобладание гипергликемии натощак при диагностировании СД	нет	1	—	—
	есть	1,884	0,925; 3,838	0,081

После создания двух регрессионных моделей выявлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с фактором СД: «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». Для определения значимости этих 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 высокое, было корректно сгруппировано 79,5 % наблюдений. Среди анализируемых факторов статистически значимым были все четыре (таблица 3.42).

Таблица 3.42 – 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 трёх 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.

3.8 Трёхлетнее наблюдение пациентов с MODY в городе Новосибирске

В городе Новосибирске превалирует GCK-MODY (59 пациентов (69,4 %)) и HNF1A-MODY (20 пациентов (23,5 %)). 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, получены проспективные данные, которые представлены далее.

3.8.1 Трёхлетнее наблюдение пациентов с GCK-MODY старше 18 лет в городе Новосибирске

Тридцать один пациент с GCK-MODY, диагностированным в возрасте после 18 лет, находился под динамическим наблюдением: 11 пробандов (35,5 %) и 20 (64,5 %) родственников пробандов. Данную группу составили 11 (35,5 %) лиц мужского пола и 20 (64,5 %) – женского (p = 0,001). Медиана возраста пациентов на момент диагностирования гипергликемии составила 32,0 [23,0; 38,0] года; медиана возраста на момент первого осмотра – 36,0 [30,0; 45,0] лет; медиана возраста на момент второго осмотра – 39,0 [33,0; 48,0] лет; медиана продолжительности заболевания при первом осмотре – 2,0 [0,0;10,0] года; при втором – 5,0 [3,0;13,0].

При выявлении гипергликемии у лиц с GCK-MODY у 27 (87,1%) пациентов отсутствовали клинические проявления СД. Через три года после верификации GCK-MODY и коррекции образа жизни и проводимой терапии у 30 пациентов (96,8 %) отсутствовали симптомы СД. Полиурия, полидипсия при манифестации заболевания были выявлены у двух пациентов (6,5 %), снижение массы тела – у одного (3,2 %), через три года эти симптомы не выявлялись ни у одного пациента. У одного пациента (3,2 %) гипергликемия определена при обследовании по поводу глюкозурии, после коррекции образа жизни и питания через три года данный симптом не определялся (таблица 3.43).

Таблица 3.43 – Клинические характеристики пациентов на момент диагностирования и через 3 года после верификации GCK-MODY

Характеристики на момент осмотра	Пациенты с GCK-MODY, (n = 31)		p
	Исходные характеристики, n (%)	Характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Отсутствие клинических проявлений гипергликемии	27 (87,1)	30 (96,8)	0,562
Глюкозурия	1 (3,2)	0 (0)	0,751
Снижение веса при выявлении нарушений углеводного обмена	1 (3,2)	0 (0)	0,253
Полидипсия	2 (6,5)	0 (0)	0,080
Полиурия	2 (6,5)	0 (0)	0,080
Инфекционное заболевание при выявлении нарушений углеводного обмена	2 (6,5)	0 (0)	0,080
Преобладание гипергликемии натощак	23 (74,2)	26 (83,9)	0,124
Преобладание постпрандиальной гипергликемии	1 (3,2)	0 (0)	0,253
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	7 (22,6)	5 (16,1)	0,234

Для сравнения зависимых бинарных переменных использовала критерий χ^2 – Макнемара. У большинства пациентов при первом обследовании и через три года наблюдения превалировала гипергликемия натощак, что является одним из основных симптомов GCK-MODY. Даже при коррекции образа жизни и питания, назначении сахароснижающей терапии, у пациентов с GCK-MODY сохранялись повышенные показатели гипергликемии натощак.

Среди сопутствующей патологии у пациентов при диагностировании GCK-MODY превалировали аллергические реакции (у 7 пациентов, 22,6 %) и высыпания на коже неясного генеза (у 5 пациентов, 16,1 %) (таблица 3.44).

Таблица 3.44 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года

Заболевания и состояния	Пациенты с GCK-MODY, (n = 31)		p
	Исходные характеристики, n (%)	Характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Избыточный вес и ожирение	2 (6,5)	1 (3,2)	0,134
Полиморфные кожные высыпания	5 (16,1)	3 (9,7)	0,234
Аллергия	7 (22,6)	7 (22,6)	1,000
Частые простудные заболевания	0 (0)	0 (0)	1,000
Артериальная гипертония	4 (12,9)	4 (12,9)	1,000
Заболевания ЖКТ	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Заболевания дыхательной системы	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
ССЗ	0 (0)	0 (0)	1,000
Заболевания МВС	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Патология ЩЖ	3 (9,7)	3 (9,7)	1,000
Заболевания ОДС	0 (0)	0 (0)	1,000
Заболевания ЦНС	0 (0)	0 (0)	1,000
Анемия	1 (3,2)	0 (0)	0,568

Медиана САД при первом осмотре составляла 114,0 [108,0; 122,0] мм рт. ст., через три года - 112,0 [108,0; 124,0] мм рт. ст. (p = 0,420), ДАД - 76 [74,0; 84,0] мм рт.ст. и 78 [74,0; 86,0] мм рт. ст. (p = 0,246), соответственно. У 4 пациентов (12,9 %) диагностирована АГ 1–2-й степени (Me возраста на момент диагностирования 33,5 лет [30,5; 45,0] лет). У 3 пациентов (9,7 %) определена патология щитовидной железы (у одного пациента выявлен рак, используется заместительная терапия, у 2 – аутоиммунный тиреоидит без нарушений функции щитовидной железы) у 1 (3,2 %) – желчекаменная болезнь у 1 (3,2 %) – хронический пиелонефрит; у 1 (3,2 %) – бронхиальная астма и анемия лёгкой степени тяжести (таблица 3.44).

Медиана ИМТ составляла 23,5 [21,2; 24,5] кг/м^2 при первом осмотре и 23,7 [21,5; 24,6] кг/м^2 (p = 0,668) через три года. У 2 (6,5 %) родственников пробандов с GCK-MODY определялась избыточная масса тела, медиана ИМТ составляла 25,6 [25,2; 26,1] кг/м^2. Заболевания ЦНС и ОДС у лиц с GCK-MODY не определялись. Через три года наблюдения у одного пациента нормализовалась масса тела и у двоих не определялись высыпания на коже. Частота остальных сопутствующих заболеваний была такой же, как и при диагностировании GCK-MODY. Для сравнения зависимых бинарных переменных использовался критерий χ^2 – Макнемара. Таким образом, при GCK-MODY определяется одинаковая частота коморбидных патологий при диагностировании заболевания и через три года наблюдения с преобладанием аллергических реакций и высыпаний на коже.

Среди диабетических осложнений у пациентов с GCK-MODY при верификации гипергликемии диагностированы ДПН, которая была определена у 3 пациентов (9,7 %); ретинопатия (непролиферативная форма) – у 2 пациентов (6,5 %). Нефропатия, категория А1, выявлена у 1 пациента с GCK-MODY (3,2 %). Через три года после диагностирования данного типа СД количество пациентов с хроническими диабетическими осложнениями не изменилось. Таким образом, при GCK-MODY определяется непрогрессирующее течение СД.

У пациентов с GCK-MODY были сопоставимые показатели ГПН и HbA1c при диагностировании заболевания и через три года наблюдения: 6,3 [5,8; 7,0] ммоль/л и 6,0 [5,5; 7,0] ммоль/л; 6,3 [6,0; 6,9] % и 6,5 [6,1; 7,0] % соответственно (см. таблица 3.45).

Через три года с момента верификации GCK-MODY всем пациентам проведено суточное мониторирование уровня глюкозы крови в течение 3 дней. Средний уровень глюкозы составил (6,2 ± 2,3) ммоль/л; минимальный уровень – 3,1 ммоль/л; максимальный уровень – 9,8 ммоль/л (таблица 3.45).

Таблица 3.45 – Биохимические и гормональные показатели у пациентов с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения

Показатель, (референсные значения), единицы измерения	Пациенты с GCK-MODY, (n = 31)		p
	Исходные характеристики Me [25; 75]	Характеристики через три года наблюдения, Me [25; 75]	
ГПН (3,3–6,0) ммоль/л	6,3 [5,8; 7,0]	6,0 [5,5; 7,0]	0,240
HbA1c (менее 6,0) %	6,3 [6,0; 6,9]	6,5 [6,1; 7,0]	0,130
С-пептид (0,7–1,9) нг/мл	0,9 [0,6; 1,1]	0,8 [0,6; 1,9]	0,864
АЛТ (5,0–31,0) ЕД/л	15,0 [12,0; 17,0]	13,0 [7,0; 23,0]	0,756
АСТ (5,0–31,0) ЕД/л	15,0 [13,0; 21,0]	12,0 [9,0; 18,0]	0,864
СРБ (< 1,0) мг/л	0,3 [0,3; 0,3]	0,3 [0,3; 0,3]	1,000
ТТГ (0,4–4,0) мкМЕ/мл	1,8 [1,4; 2,0]	1,7 [1,2; 1,9]	0,864
Креатинин (для мужчин – 62,0–115,0;для женщин – 53,0–97,0) мкмоль/л	81,0 [75,0; 88,0]	78,7 [72,0; 84,0]	0,654
СКФ (для мужчин – 90,0–150,0; для женщин – 80,0– 130,0) мл/мин/1,73м^2	91,0 [86,0; 95,0]	90,0 [85,0; 96,0]	0,756
ОХС (< 4,5) ммоль/л	4,5 [4,3; 5,1]	4,4 [4,0; 5,1]	0,864
ТГ (< 1,7) ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]	0,556
ХС-ЛПНП (< 2,6), ммоль/л	2,0 [1,7; 2,9]	1,9 [1,7; 2,7]	0,864
ХС-ЛПВП (> 1 для мужчин, > 1,3 для женщин) ммоль/л	1,3 [1,1; 1,4]	1,3 [1,2; 1,4]	0,950
Кальций (2,02–2,6) ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,2 [2,1; 2,5]	0,864

Данное обследование ещё раз показало преобладание гипергликемии натощак при GCK-MODY. Таким образом, у пациентов старше 18 лет при диагностировании GCK-MODY и через три года наблюдения определяется

стабильное течение СД с преобладанием гипергликемии натощак и с целевыми значениями HbA1c.

Всем обследуемым выполнен биохимический анализ крови, результаты представлены в таблице 3.45. При сопоставлении зависимых переменных использовался Т-критерий Уилкоксона. У пациентов с GCK-MODY выявлены целевые показатели углеводного обмена при сохранённой секреторной активности β-клеток (медиана С-пептида в пределах нормальных значений в обеих группах). Медиана печёночных трансаминаз, СРБ и ТТГ определялись в пределах референсных значений. Достоверных различий в изучаемых показателях при диагностике GCK-MODY и через три года наблюдения не получено.

Повышение ОХС выявлено у 8 (25,8 %) пациентов при первом осмотре и у 7 (22,6 %) – через три года наблюдения ($p = 0,124$). Увеличение ХС-ЛПНП отмечалось у 6 пациентов старше 18 лет (19,4 %) с GCK-MODY диабетом и у 3 (9,7 %) через три года ($p = 0,055$), гипертриглицеридемия у 2 (6,5 %) и у 1 (3,2 %) ($p = 0,080$) соответственно. Снижение ХС-ЛПВП не выявлено. Таким образом, гиперхолестеринемия определяется у 26 % пациентов и отсутствует прогрессирующее течение за три года наблюдения.

Всем обследованным пациентам проводилось УЗИ брюшной полости и почек, щитовидной железы, сердца и брахиоцефальных сосудов. УЗИ признаки патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей выявлены у 3 пациентов (9,7 %); у 6 (19,4 %) – дополнительные хорды в сердце.

Для достижения нормогликемии при верификации GCK-MODY 5 пациентов (16,1 %) использовали инсулинотерапию, 2 из них (40,0 %) – отмечали гипогликемии лёгкой степени; 11 (35,5 %) – терапию ПССП; 15 (48,4 %) – рациональное питание. Через три года наблюдения 3 пациента (9,7 %) использовали инсулинотерапию; 12 (38,7 %) – терапию ПССП; 16 (51,6 %) – рациональное питание (таблица 3.46). Для сравнения зависимых бинарных переменных использовала критерий χ^2 – Макнемара. Таким образом, после верификации диагноза двоим пациентам был отменён инсулин, что улучшило качество жизни пациента и снизило финансовые затраты при лечении СД.

Таблица 3.46 – Сахароснижающая терапия у пациентов с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения

Сахароснижающая терапия	Пациенты с GCK-MODY, (n = 31)		p
	Исходные характеристики n (%)	Характеристики через три года наблюдения, n (%)	
Инсулинотерапия	5 (16,1)	3 (9,7)	0,080
ПССП	11 (35,5)	12 (38,7)	0,564
Рациональное питание	15 (48,4)	16 (51,6)	0,688
Комбинированная терапия	0 (0)	0 (0)	1,000

Пациенты, которые применяли ПССП, при первом осмотре использовали: 9 пациентов (81,8 %) – метформин; 1 (9,1 %) – ПСМ; 2 (18,2 %) – ингибиторы ДПП-4; 1 (9,1 %) – ингибиторы НГЛТ2. Через три года 3 пациента использовали (25,0 %) – метформин; 2 (16,7 %) – ПСМ; 5 (41,7 %) – ингибиторы ДПП-4; 2 (16,7 %) – ингибиторы НГЛТ2 (таблица 3.47). Для сравнения зависимых бинарных переменных использовала критерий χ^2 – Макнемара.

Таблица 3.47 – Пероральная сахароснижающая терапия у пациентов с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения

Классы пероральных сахароснижающих препаратов	Пациенты с GCK-MODY		p
	Исходные характеристики, n (%), (n = 11)	Характеристики через три года наблюдения, n (%), (n = 12)	
Бигуаниды (метформин)	9 (81,8)	3 (25,0)	**0,010**
Препараты сульфонилмочевины	1 (9,1)	2 (16,7)	0,080
Ингибиторы ДПП-4	2 (18,2)	5 (41,7)	**0,040**
Ингибиторы НГЛТ2	1 (9,1)	2 (16,7)	0,080

Среди видов используемой сахароснижающей терапии у лиц старше 18 лет при диагностировании GCK-MODY и через три года наблюдения достоверных различий не получено. Однако среди классов ПССП, которые применяли пациенты при первом и повторном осмотре, выявлены статистически значимые различия терапией метформином (при верификации диагноза чаще, чем через три года) и ингибиторами ДПП-4 (чаще через три года). Медиана ГПН у лиц с ПССП составляла 7,5 [6,2; 8,6] ммоль/л при первом осмотре и 7,0 [5,8; 7,6] ммоль/л через три года (p = 0,080); HbA1c – 7,0 [6,3; 7,3] % и 6,8 [6,2; 7,2] % (p = 0,680); С-пептида – 0,6 [0,5; 0,9] нг/мл и 0,6 [0,4; 0,9] нг/мл (p = 0,886). После верификации типа СД у лиц старше 18 лет и коррекции классов, используемых ПССП, у пациентов произошло снижение уровня гликемии и HbA1c (достоверных различий не получено).

Таким образом, у большинства пациентов отсутствовали клинические проявления НУО при диагностировании заболевания и через три года после верификации заболевания. Среди сопутствующих патологий превалировали гиперхолестеринемия, высыпания на коже и аллергические реакции. У пациентов с GCK-MODY определяется сохранённая секреция β-клеток, достигнуты целевые показатели HbA1c у большинства пациентов. При данном типе СД превалирует невысокая гипергликемия натощак, которая сохраняется даже при коррекции терапии. Среди характеристик углеводного обмена, биохимических, липидных и гормональных показателей при верификации GCK-MODY и через три года наблюдения достоверных различий не получено, что показывает стабильное течение заболевания. Половина пациентов достигают нормогликемии рациональным питанием, два человека с GCK-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 GCK-MODY большинство пациентов использовали метформин, после – ингибиторы ДПП-4.

Полученные результаты трёхлетнего наблюдения за группой пациентов с GCK-MODY демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со

стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через три года наблюдения невысокой гипергликемией натощак.

3.8.2 Трёхлетнее наблюдение пациентов с HNF1A-MODY старше 18 лет в городе Новосибирске

18 пациентов с HNF1A-MODY, диагностированным после 18 лет, находились под динамическим наблюдением: 7 пробандов (50,0 %) и 7 (50,0 %) родственников пробанда. Данную группу составили 3 (21,4 %) лиц мужского пола и 11 (78,6 %) – женского ($p < 0,001$). Медиана возраста пациентов на момент диагностирования гипергликемии составила 28,5 [22,5; 39,7] лет; медиана возраста на момент первого осмотра – 40,0 [26,0; 47,0] лет; медиана возраста на момент второго осмотра – 43,0 [29,0; 50,0] лет; медиана продолжительности заболевания при первом осмотре – 5,5 [2,0;15,2] лет; при втором – 8,0 [5,0;18,2] лет.

При выявлении гипергликемии у лиц с HNF1A-MODY у 6 (42,9 %) пациентов отсутствовали клинические проявления НУО, а СД диагностирован при прохождении рутинных обследований (таблица 3.48).

Таблица 3.48 – Клинические характеристики пациентов на момент диагностирования и через 3 года после верификации HNF1A-MODY

Характеристики при осмотре	Пациенты с HNF1A-MODY, (n = 14)		p
	Исходные характеристики, n (%)	Характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Отсутствие симптомов гипергликемии	6 (42,9)	4 (28,6)	0,062
Глюкозурия	0 (0)	0 (0)	1,000
Снижение веса	1 (7,1)	0 (0)	0,253

Продолжение таблицы 3.48

Характеристики при осмотре	Пациенты с HNF1A-MODY, (n = 14)		p
	Исходные характеристики, n (%)	Характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Полидипсия	3 (21,4)	1 (7,1)	**0,040**
Полиурия	2 (14,3)	1 (7,1)	0,280
Инфекционное заболевание перед диагностированием СД	2 (14,3)	0 (0)	0,060
Преобладание гипергликемии натощак	1 (7,1)	1 (7,1)	1,000
Преобладание постпрандиальной гипергликемии	0 (0)	0 (0)	1,000
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	13 (92,9)	13 (92,9)	1,000

Через три года после верификации HNF1A-MODY и коррекции образа жизни у 4 пациентов (28,6 %) не определялись симптомы СД. Для сравнения зависимых бинарных переменных использовала критерий χ^2 – Макнемара. Клинические проявления гипергликемии, такие как полиурия, полидипсия при манифестации заболевания были выявлены у двух (14,3 %) и у трёх (21,4 %) пациентов соответственно, снижение массы тела – у одного (7,1 %), через три года полиурия (p = 0,280) и полидипсия (p = 0,040) определялись у одного пациента. Таким образом, после верификации HNF1A-MODY и коррекции терапии клинические проявления гипергликемии определялись реже.

У 92,9 % пациентов при первом обследовании и через три года наблюдения определялась гипергликемия натощак и постпрандиальная. Даже при коррекции образа жизни и питания, назначении сахароснижающей терапии, у пациентов с HNF1A-MODY сохраняются оба типа гипергликемии.

Медиана САД при первом осмотре составляла 118,0 [110,0; 124,0] мм рт. ст., через три года - 120,0 [112,0; 126,0] мм рт. ст. (p = 0,560); ДАД - 78 [76,0; 84,0] мм рт.ст. и 80 [78,0; 86,0] мм рт. ст. (p = 0,610). Среди сопутствующей патологии у пациентов при диагностировании HNF1A-MODY превалировала АГ 1-й степени (у 4 пациентов, 28,6 %), медиана возраста на момент диагностирования составляла 42,0 [41,0; 47,0] года. У двоих пациентов (14,3 %) определены высыпания на коже неясного генеза, аллергические реакции, патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), патология ЖКТ (желчекаменная болезнь и хронический гастрит). У 1 (7,1 %) пациента диагностирован хронический пиелонефрит, заболевания ЦНС и бронхиальная астма (таблица 3.49). Избыточный вес, анемия и патология ОДС у лиц с HNF1A-MODY не определялись. Медиана ИМТ составляла 23,1 [20,8; 24,1] кг/м^2 при первом осмотре и 23,4 [21,1; 24,3] кг/м^2 (p = 0,610) через три года.

Через три года наблюдения ни у одного пациента не определялись высыпания на коже. Частота остальных сопутствующих заболеваний была такой же, как и при диагностировании HNF1A-MODY. Для сравнения зависимых бинарных переменных использовала критерий χ^2 – Макнемара. Таким образом, при HNF1A-MODY определяется равная частота сопутствующих патологий при диагностировании заболевания и через три года наблюдения с преобладанием АГ.

Среди хронических диабетических осложнений у пациентов с HNF1A-MODY при верификации гипергликемии диагностированы ДПН, которая была определена у 4 пациентов (28,6 %); ДР, непролиферативная форма – у 1 пациента (7,1 %). Нефропатия, категория А1, выявлена у 1 пациента с HNF1A-MODY (7,1 %). Через три года после диагностирования данного типа СД количество пациентов с хроническими диабетическими осложнениями не изменилось. Таким образом, при HNF1A-MODY определяется непрогрессирующее течение СД с преобладанием ДПН среди хронических диабетических осложнений.

Таблица 3.49 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года

Заболевания и состояния	Пациенты с HNF1A-MODY, (n = 14)		p
	Исходные характеристики, n (%)	Характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Избыточный вес и ожирение	0 (0)	0 (0)	1,000
Полиморфные кожные высыпания	2 (14,3)	1 (7,1)	0,136
Аллергия	2 (14,2)	2 (14,3)	1,000
Частые простудные заболевания	0 (0)	0 (0)	1,000
Артериальная гипертония	4 (28,6)	4 (28,6)	1,000
Заболевания ЖКТ	2 (14,3)	2 (14,3)	1,000
Заболевания дыхательной системы	1 (7,1)	1 (7,1)	1,000
ССЗ	0 (0)	0 (0)	1,000
Заболевания МВС	1 (7,1)	1 (7,1)	1,000
Патология ЩЖ	2 (14,3)	2 (14,3)	1,000
Заболевания ОДС	0 (0)	0 (0,0)	1,000
Заболевания ЦНС	1 (7,1)	1 (7,1)	1,000
Анемия	0 (0)	0 (0)	1,000

У пациентов с HNF1A-MODY были сопоставимые показатели ГПН и HbA1c при диагностировании заболевания и через три года наблюдения: 7,0 [6,9; 8,3] ммоль/л и 7,0 [6,0; 7,7] ммоль/л, (p = 0,080); 7,0 [6,6; 7,6] % 7,2 [6,7; 7,5] % (p = 0,102) соответственно; С-пептид – 0,8 [0,6; 1,0] нг/мл и 0,6 [0,5; 1,0] нг/мл соответственно (p = 0,840). При сопоставлении зависимых переменных использовался Т-критерий Уилкоксона. Таким образом, у пациентов старше 18 лет с HNF1A-MODY через три года с момента верификации диагноза определяется статистически не значимое повышение HbA1c и снижение С-пептида.

Всем обследуемым проведён забор крови на биохимический анализ, результаты представлены в таблице 3.50.

Таблица 3.50 – Биохимические и гормональные показатели у пациентов с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения

Показатель, (референсные значения), единицы измерения	Пациенты с HNF1A-MODY, (n = 14)		p
	Исходные характеристики, Me [25; 75]	Характеристики через три года наблюдения MODY HNF1a, Me [25; 75]	
ГПН (3,3–6,0) ммоль/л	7,0 [6,9; 8,3]	7,0 [6,0; 7,7]	0,080
HbA1c (менее 6,0) %	7,0 [6,6; 7,6]	7,2 [6,7; 7,5]	0,102
С-пептид (0,7–1,9) нг/мл	0,8 [0,6; 1,0]	0,6 [0,5; 1,0]	0,840
АЛТ (5,0–31,0) ЕД/л	14,5 [12,0; 17,0]	13,0 [9,0; 21,0]	0,808
АСТ (5,0–31,0) ЕД/л	14,0 [12,0; 16,0]	12,0 [10,0; 17,0]	0,864
СРБ (< 1,0) мг/л	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,3]	0,980
ТТГ (0,4–4,0) мкМЕ/мл	1,9 [1,3; 2,1]	2,2 [1,4; 2,5]	0,640
Креатинин (для мужчин – 62,0–115,0; для женщин – 53,0–97,0) мкмоль/л	78,0 [69,8; 80,7]	78,7 [72,0; 84,0]	0,764
СКФ (для мужчин – 90,0–150,0; для женщин – 80,0–130,0) мл/мин/1,73м^2	88,5 [79,5; 93,5]	90,0 [85,0; 96,0]	0,800
ОХС (< 4,5) ммоль/л	5,6 [4,3; 5,8]	5,1 [4,4; 5,6]	0,334
ТГ (< 1,7) ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	1,5 [1,1; 1,8]	0,802
ХС-ЛПНП (< 2,6) ммоль/л	3,0 [2,4; 3,1]	2,9 [1,9; 3,1]	0,864
ХС-ЛПВП (>1 для мужчин, >1,3 для женщин) ммоль/л	1,2 [1,0; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]	0,950
Кальций (2,02–2,6) ммоль/л	2,2 [2,2; 2,3]	2,2 [2,1; 2,4]	0,982

Медиана уровней печёночных трансаминаз, СРБ и ТТГ определена в пределах референсных значений. При сопоставлении зависимых переменных использовался Т-критерий Уилкоксона. Достоверных различий в уровнях

показателей углеводного обмена, биохимических и гормональных характеристик при диагностировании HNF1A-MODY и через три года наблюдения не получено.

Повышение ОХС выявлено у 9 (64,3 %) пациентов при первом осмотре и у 6 (46,2 %) – через три года наблюдения (p = 0,180). Увеличение ХС-ЛПНП отмечалось у 3 пациентов старше 18 лет (21,4 %) с HNF1A-MODY диабетом и у 1 (7,1 %) через три года (p = 0,040). Гипертриглицеридемия определена у 1 (7,1 %) и у 1 (7,1 %) через три года (p = 0,966); снижение ХС-ЛПВП выявлено у 5 (35,7 %) пациентов и у 3 (21,4 %) через три года (p = 0,126). Таким образом, дислипидемия определяется у 64 % пациентов при диагностировании заболевания и у 46 % – через три года. Достоверные различия в показателях липидного профиля при диагностировании СД и через три года выявлены по уровню ХС-ЛПНП. 4 (28,6 %) пациентам после верификации типа СД были назначены статины.

Всем обследованным пациентам проводилось УЗИ брюшной полости и почек, щитовидной железы, сердца и брахиоцефальных сосудов. УЗИ признаки патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей выявлены у 2 пациентов (14,3 %), у 2 (14,3 %) – дополнительные хорды в сердце.

Для достижения нормогликемии при верификации HNF1A-MODY и через три года 5 пациентов (35,7 %) использовали инсулинотерапию, 1 из них (20,0 %) отмечал гипогликемию лёгкой степени; 6 (42,9 %) – терапию ПССП; 2 (14,3 %) – рациональное питание; 1 (7,1 %) – комбинированную терапию. Через три года наблюдения также 5 пациентов (35,7 %) использовали инсулинотерапию; 7 (50,0 %) – терапию ПССП; 1 (7,1 %) – рациональное питание; 1 (7,1 %) – комбинированную терапию (таблица 3.51). Для сравнения зависимых бинарных переменных использовала критерий χ^2 – Макнемара. Таким образом, при диагностировании HNF1A-MODY и через три года наблюдения сахароснижающая терапия не изменилась.

Таблица 3.51 – Сахароснижающая терапия у пациентов с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения

Сахароснижающая терапия	Пациенты с HNF1A-MODY, (n = 14)		p
	Исходные характеристики, n (%)	Характеристики через три года наблюдения, n (%)	
Инсулинотерапия	5 (35,7)	5 (35,7)	1,000
ПССП	6 (42,9)	7 (50,0)	0,668
Рациональное питание	2 (14,3)	1 (7,1)	0,466
Комбинированная терапия	1 (7,1)	1 (7,1)	1,000

Среди пациентов при первом осмотре, которые применяли в лечении ПССП, использовались следующие классы: 4 пациента (66,7 %) – метформин; 3 (50,0 %) – ПСМ; 3 (50,0 %) – ингибиторы ДПП-4. Через три года наблюдения использовалась следующая терапия: 2 пациента (28,6 %) – метформин; 3 (42,9 %) – ПСМ; 4 (57,1 %) – ингибиторы ДПП-4; 1 (14,3 %) – ингибиторы НГЛТ2 (таблица 3.52).

Таблица 3.52 – Пероральная сахароснижающая терапия у пациентов с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения

Классы пероральных сахароснижающих препаратов	Исходные характеристики, n (%), (n = 6)	Характеристики через три года наблюдения, n (%), (n = 7)	p
Бигуаниды (метформин)	4 (66,7)	2 (28,6)	**0,005**
Препараты сульфонилмочевины	3 (50,0)	3 (42,9)	1,000
Ингибиторы ДПП-4	3 (50,0)	4 (57,1)	0,240
Ингибиторы НГЛТ2	0 (0)	1 (14,3)	0,092

Среди видов используемой сахароснижающей терапии у лиц старше 18 лет при диагностировании HNF1A-MODY и через три года наблюдения достоверных различий не получено. Однако среди классов ПССП, которые применяли пациенты при первом и повторном осмотре, выявлены значимые различия в терапии метформином (при верификации диагноза чаще, чем через три года). Медиана ГПН у лиц, получающих ПССП, составляла 8,1 [6,8; 8,6] ммоль/л при первом осмотре и 7,1 [5,9; 8,3] ммоль/л через три года (p = 0,060); HbA1c – 6,8 [6,1; 7,7] % и 7,1 [6,7; 7,7] % (p = 0,732); С-пептида – 1,0 [0,8; 1,4] нг/мл и 0,8 [0,5; 1,2] нг/мл (p = 0,823). После верификации типа СД у лиц старше 18 лет и коррекции классов, используемых ПССП, произошло снижение уровня ГПН и С-пептида, повышение HbA1c (достоверных различий не получено).

Таким образом, у большинства пациентов определялись клинические симптомы НУО при диагностировании заболевания и через три года после верификации заболевания. При изучении течения данного типа СД выявлено наличие у пациентов обоих видов гипергликемии: натощак и постпрандиальной. Среди сопутствующих патологий превалировала дислипидемия и АГ. У пациентов с HNF1A-MODY определяется сохранённая секреция β-клеток, уровень HbA1c незначительно увеличился через три года. 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 повышение ХС-ЛПНП, чем через 3 года. Большая часть пациентов достигает нормогликемии ПССП, среди которых до верификации HNF1A-MODY большинство пациентов использовали метформин, после – ингибиторы ДПП-4.

Полученные результаты трёхлетнего наблюдения за группой пациентов с HNF1A-MODY демонстрируют мало прогрессирующее течение данного типа СД с незначительным увеличением HbA1c. При диагностировании гипрегликемии у большей части лиц с мутациями в HNF1A-MODY определяется повышение ОХС, у трети – ХС-ЛПНП, через три года количество лиц с дислипидемией было ниже (проведена коррекция питания и образа жизни и назначение липиднижающей

терапии). Большей части пациентов с HNF1A-MODY, в отличие от GCK-MODY, необходима сахароснижающая терапия.

3.9 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), у одной – в гене *HNF1A* (MODY3) и у одной – в гене *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. Медиана возраста беременных женщин при верификации MODY составила 25,0 [24,0; 30,0] лет, при ГСД – 28,0 [25,0; 33,0] лет ($p = 0,238$). Употребление алкоголя и курение не выявлено ни в одной из групп.

При изучении семейного анамнеза у женщин с MODY при беременности определено, что у 7 из 9 (77,8 %) выявлены НУО у матерей, ни у одной – у отцов ($p = 0,005$). У одной беременной женщины (11,1 %) был другой родственник первой степени родства (сестра) с гипергликемией, у 4 женщин (44,4 %) СД определялся у родственников 2–3-й степени родства. У 5 женщин (55,5 %) выявлено не менее трёх родственников с гипергликемией, у 6 (66,7 %) – НУО присутствовали более чем в трёх поколениях. Семь (77,8 %) беременных женщин имели родственников с НУО, которые в терапии использовали ПССП; 2 (22,2 %) – инсулинотерапию и 2 (22,2 %) – рациональное питание. У 7 (77,8 %) беременных женщин с MODY гипергликемия диагностирована до 35 лет среди родственников первой степени родства, у 1 (11,1 %) родственника с НУО была избыточная масса тела и ожирение. У одной (11,1 %) женщины с диагностированным MODY во время беременности не определялся отягощённый семейный анамнез по гипергликемии. Одна женщина (11,1 %) с диагностированным MODY при

беременности, имела отягощённый семейный анамнез по злокачественным новообразованиям; 2 (22,2 %) – по ССЗ.

Таким образом, 8 беременных женщин (88,9 %) из 9 с верифицированным MODY имели отягощённый семейный анамнез по СД, который у большинства определялся у родственников первой степени родства (преимущественно у матерей) (p = 0,005) (таблица 3.53).

Таблица 3.53 – Отягощённый семейный анамнез у женщин с MODY, диагностированным во время беременности и с ГСД

Характеристики	Женщины с MODY, диагностирован-ным во время беременности, n (%), (n = 9)	Женщины с ГСД, n (%), (n = 13)	p
Отягощённый семейный анамнез по гипергликемии	8 (88,9)	10 (76,9)	0,585
Нарушение углеводного обмена у матерей	7 (77,8)	7 (53,8)	0,473
Нарушение углеводного обмена у отцов	0 (0)	2 (15,4)	0,283
Нарушение углеводного обмена у обоих родителей	0 (0)	2 (15,4)	0,283
Нарушение углеводного обмена выявлено у родственников 1-й степени родства	8 (88,9)	8 (61,5)	0,444
Нарушение углеводного обмена у родственников 2–3-й степени родства	4 (44,4)	4 (30,8)	0,556
Нарушение углеводного обмена более чем в 3 поколениях	6 (66,7)	3 (23,1)	0,122
Более 3 родственников с нарушением углеводного обмена	5 (55,5)	5 (38,5)	0,527
У родственников нарушение углеводного обмена выявлено до 35 лет	7 (77,8)	3 (23,1)	**0,045**

Продолжение таблицы 3.53

Характеристики	Женщины с MODY, диагностирован-ным во время беременности, n (%), (n = 9)	Женщины с ГСД, n (%), (n = 13)	p
Родственники с нарушением углеводного обмена и избыточным весом	1 (11,1)	6 (42,6)	**0,039**
Отягощённый семейный анамнез по злокачественным новообразованиям	1 (11,1)	3 (23,1)	0,363
Отягощённый семейный анамнез по ССЗ	2 (22,2)	5 (38,5)	0,264

При сравнении наследственного анамнеза беременных женщин с подтверждённым MODY и с ГСД определено, что в первой группе достоверно чаще НУО диагностировано у родственников в возрасте до 35 лет (p = 0,045). При ГСД достоверно чаще у родственников определялась избыточная масса тела и ожирение, чем при MODY (p = 0,039) (см. таблица 3.53).

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 (таблица 3.54). Статистически значимых различий в клинических проявлениях гипергликемии при диагностировании MODY и ГСД не получено.

Таблица 3.54 – Клинические характеристики беременных женщин при диагностики MODY и ГСД

Характеристики	Женщины с MODY, диагностированным во время беременности, n (%), (n = 9)	Беременные с ГСД, n (%), (n = 13)	p
Отсутствие симптомов гипергликемии при диагностировании СД	8 (88,9)	9 (69,2)	0,215
Глюкозурия при диагностировании СД	0 (0)	1 (7,7)	0,542
Снижение веса при диагностировании СД	0 (0)	0 (0)	1,000
Полидипсия	1 (11,1)	3 (23,1)	0,060
Полиурия	1 (11,1)	3 (23,1)	0,060
Инфекционное заболевание при диагностировании СД	0 (0)	0 (0)	1,000
Преобладание гипергликемии натощак	5 (55,6)	5 (38,5)	0,353
Преобладание постпрандиальной гипергликемии	1 (11,1)	1 (7,7)	0,717
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	3 (33,3)	7 (53,8)	0,329

Среди сопутствующей патологии у беременных женщин с MODY превалировали 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). У одной пациентки (11,1 %) с MODY во время беременности наблюдалось транзиторное повышение АД до 140/90 мм РТ ст. У 1 женщины (11,1 %) верифицированы заболевание МВС (хронический пиелонефрит); у 1 (11,1 %) – бронхиальная астма и у 1 (11,1 %) – избыточная масса тела до беременности. УЗИ признаки патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей диагностированы у 2 женщин (22,2 %); у 3

(33,3 %) – дополнительные хорды в сердце. Статистически значимых различий по частоте сопутствующих патологий у беременных женщин с MODY и с ГСД не получено (таблица 3.55).

Таблица 3.55 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у женщин с диагностированным MODY во время беременности и с ГСД

Заболевания и состояния	Женщины с MODY, диагностированным во время беременности, n (%), (n = 9)	Беременные с ГСД, n (%), (n = 13)	p
Избыточный вес и ожирение	1 (11,1)	2 (15,4)	0,556
Полиморфные кожные высыпания	0 (0)	3 (23,1)	0,089
Аллергия	3 (33,3)	5 (38,5)	0,444
Частые простудные заболевания	0 (0)	1 (7,7)	0,542
Артериальная гипертония	1 (11,1)	2 (15,4)	0,565
Заболевания ЖКТ	0 (0)	2 (15,4)	0,283
Заболевания дыхательной системы	1 (11,1)	0 (0)	0,458
Заболевания МВС	1 (11,1)	2 (15,4)	0,565
Патология ЩЖ	2 (22,2)	3 (23,1)	0,590
Заболевания ОДС	0 (0)	0 (0)	1,000
Заболевания ЦНС	0 (0)	0 (0)	1,000
Анемия	0 (0)	0 (0)	1,000

Среди хронических диабетических осложнений у женщин при диагностировании MODY при беременности верифицирована периферическая нейропатия, которая была определена у 1 пациентки (11,1 %). Другие диабетические осложнения не определялись. Статистически значимых различий в развитии диабетических осложнений у беременных женщин с MODY и с ГСД не получено (таблица 3.56).

Таблица 3.56 – Хронические диабетические осложнения при диагностике MODY во время беременности и ГСД

Заболевания и состояния	Женщины с MODY, диагностированным во время беременности, n (%), (n = 9)	Женщины с ГСД, n (%), (n = 13)	p
Ретинопатия	0 (0)	3 (23,1)	0,089
Нефропатия	0 (0)	2 (15,4)	0,283
Диабетическая стопа	0 (0)	0 (0)	1,000
Признаки ДПН	1 (11,1)	2 (15,4)	0,637

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 определялось незначительное повышение уровня глюкозы и HbA1c, а уровень С-пептида был в пределах референсных значений.

Всем обследуемым проведён забор крови на биохимический анализ. 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 получено (таблица 3.57).

Повышение ОХС определено у 2 (22,2 %) беременных женщин при верификации MODY и у 3 (23,1 %) – при диагностировании ГСД (p = 0,590). Увеличение ХС-ЛПНП отмечалось у 2 пациенток (22,2 %) с MODY диабетом и у 1 (7,7 %) – с ГСД (p = 0,112). Снижение ХС-ЛПВП выявлено у 1 пациентки (11,1 %) с MODY и у 1 (7,7 %) – с ГСД (p = 0,717). Гипертриглицеридемия не диагностирована. Таким образом, дислипидемия определяется у 22 % беременных

женщин с MODY диабетом, статистически значимые различия по липидным показателям у беременных женщин с MODY и с ГСД не получены.

Таблица 3.57 – Биохимические и гормональные показатели при верификации MODY во время беременности и ГСД

Показатель, (референсные значения), единицы измерения	Характеристики при верификации MODY во время беременности, Me [25; 75] (n = 9)	Характеристики при верификации ГСД, Me [25; 75] (n = 13)	p
ГПН (3,3–6,0) ммоль/л	6,0 [5,3; 6,7]	7,2 [6,0; 8,5]	0, 082
Глюкоза плазмы через 1 час (< 10,0) ммоль/л	9,7 [8,5; 10,3]	10,1 [8,7; 10,5]	0,102
Глюкоза плазмы через 2 часа (< 8,5) ммоль/л	8,8 [7,8; 9,2]	9,0 [8,1; 10,2]	0,458
HbA1c (менее 6,0) %	6,2 [6,0; 7,0]	6,0 [5,9; 7,6]	0,776
С-пептид (0,7–1,9) нг/мл	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,6; 1,5]	0,569
АЛТ (5,0–31,0) ЕД/л	14,0 [12,0; 15,0]	14,0 [11,5; 18,0]	0,569
АСТ (5,0–31,0) ЕД/л	12,0 [12,0; 14,0]	12,0 [11,0; 13,5]	0,207
СРБ (< 1,0) мг/л	0,3 [0,3; 0,3]	0,3 [0,3; 0,9]	0,649
ТТГ (0,4–4,0) мкМЕ/мл	2,0 [1,4; 2,0]	1,3 [0,8; 1,9]	0,082
Креатинин (53,0–97,0) мкмоль/л	80,0 [75,0; 90,0]	81,0 [76,5; 92,0]	0,361
СКФ (80,0–130,0) мл/мин/1,73м^2	88,0 [83,0; 94,0]	92,0 [81,4; 94,1]	0,756
ОХС (< 4,5) ммоль/л	4,9 [4,1; 6,0]	4,6 [3,9; 5,3]	0,303
ТГ (< 1,7) ммоль/л	1,3 [1,0; 1,6]	1,0 [0,8; 1,6]	0,303
ХС-ЛПНП (< 2,6) ммоль/л	2,1 [1,7; 3,9]	2,5 [2,1; 3,0]	0,608
ХС-ЛПВП (>1,3) ммоль/л	1,4 [1,3; 1,9]	1,4 [1,3; 1,6]	0,955
Кальций (2,02–2,6) ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,3 [2,3; 2,4]	0,820

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 (100 %) ($p_{ит\ при\ мутации\ +\ –\ мутации\ –}$ = 0,023). У 2 пациенток после родов инсулинотерапия продолжалась из-за высокого уровня гликемии (1 – с GCK-MODY и 1 – с HNF1A-MODY);у 1 отменена, но в течение нескольких лет произошла декомпенсация углеводного обмена и инсулинотерапия вновь назначена (HNF1B-MODY); четырём пациенткам с GCK-MODY после родов был отменён инсулин и рекомендовано рациональное питание или ПССП. Две (22,2 %) беременные женщины с GCK-MODY для достижения нормогликемии использовали рациональное питание (таблица 3.58).

Через год после родов 1 (11,1 %) женщина использовала инсулинотерапию; 4 (44,4 %) – ПССП; 4 (44,4 %) – рациональное питание. Значимых различий между женщинами с MODY и с ГСД во время беременности и после родов в использовании сахароснижающей терапии не выявлено (таблица 3.58).

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, беременность у пациенток с MODY чаще заканчивалась самопроизвольными родами, при ГСД – оперативным родоразрешением.

У пациентки с HNF1B-MODY беременность, при которой развился СД, была третьей. Первые две беременности были без осложнений, во время последней наблюдался гестоз, преэклампсия и срочное родоразрешение на 37–38-й неделе. У пациентки дети от первых двух беременностей негативные по

мутациям, третий – носитель патогенной мутации в гене *HNF1B*. У детей 7 (77,8 %) пациенток (у 5 с GCK-MODY, у 1 с HNF1A-MODY и у 1 с HNF1B-MODY) после рождения были верифицированы мутации идентичные материнским.

Таблица 3.58 – Сахароснижающая терапия у женщин с MODY, диагностированным при беременности и ГСД и терапия после беременности

Терапия	Женщины с диагностированным MODY при беременности, n (%), (n = 9)	Беременные женщины с диагностированным ГСД, n (%), (n = 13)	Женщины после родов с MODY, n (%), (n = 9)	Женщины после родов с ГСД, n (%), (n = 13)	pMODY – ГСД при беременности	pMODY – ГСД после беременности
Инсулинотерапия	7 (77,8)	8 (61,5)	2 (22,2)	2 (15,4)	0,372	0,123
ПССП	0 (0)	0 (0)	3 (33,3)	2 (15,4)	1,000	0,080
Рациональное питание	2 (22,2)	5 (38,5)	4 (33,3)	8 (61,5)	0,480	0,065
Комбинированная терапия	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1,000	0,542

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 течение 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.

Ниже представлены клинические случаи развития MODY при беременности.

GCK-MODY. Клинический случай 1

Пациентка К. в возрасте 36 лет была направлена на консультацию в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Гипергликемия была определена при первой беременности (в 23 года) на 22-й неделе гестации, назначена инсулинотерапия. Беременность закончилась самопроизвольными родами в 39–40 недель здоровой девочкой 3400 грамм. После беременности гипергликемия сохранялась, пациентка получала инсулинотерапию (Протафан 4 и 5 ЕД, Новорапид по 6 ЕД перед основным приёмом пищи), целевые уровни показателей углеводного обмена достигнуты (HbA1c 6,3 %). С-пептид определяется на нижней границе референсных значений, антитела к ICA и GAD отрицательны. Объективный статус пациентки без особенностей, ИМТ 23,4 кг/м^2. В 32 года была выполнена тиреоидэктомия, диагностирован фолликулярно-папилярный рак щитовидной железы, T2N0M0. Пациентка использует заместительную терапию L–тироксином (112,5 мкг/сут), принимает препараты кальция. Наследственность: у мамы и родной сестры мамы пациентки диагностирован диффузно-узловой зоб, у бабушки по линии матери – СД. Гипергликемия натощак была выявлена у дочери

пациентки в 7 лет (HbA1c 5,4 %), сахароснижающую терапию не принимает (рисунок 3.2).

Проведено молекулярно-генетическое исследование гена *GCK*, выявлена мутация (CCT > CTT) в 4-м экзоне в нуклиотидной позиции 266 (c.266 G > T). Мутация приводит к замене аминокислоты глютамина на аспарагин и характерна для GCK-MODY. Проведено МГИ дочери, у неё обнаружена идентичная мутация. Сейчас проводится обследование родственников пациентки на определение НУО и заболеваний щитовидной железы.

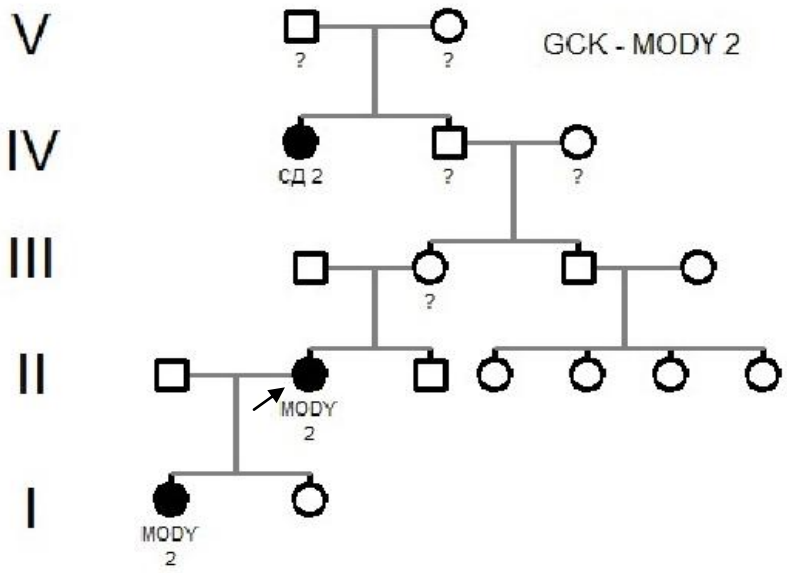

Рисунок 3.2 – Родословная семьи пациентки К.

Клинический случай 2

Пациентка А., 33 лет, на 8-й неделе беременности уровень гликемии 5,3 ммоль/л, постпрандиальная гликемия в пределах референсных значений, гликированный гемоглобин – 5,3 %, С-пептид – 738 пмоль/л (референсные значения 298–2350 пмоль/л). Объективный статус без особенностей, ИМТ до беременности – 22,1 кг/м^2. Рекомендована диета, при применении которой достигнуты целевые показатели углеводного обмена. В анамнезе замершая

беременность на сроке гестации 4–5 недель. Сопутствующие заболевания не диагностированы. У матери пробанда выявлено НТГ в возрасте 40 лет, терапию не принимает (рисунок 3.3).

Беременность разрешилась на 38–39-й неделе самопроизвольными родами, вес ребенка составил 3300 грамм, у пациентки сохраняется гипергликемия натощак до 6,3 ммоль/л, терапию не принимает. Учитывая мягкую гипергликемию натощак, развитие ГСД, нормальный уровень С-пептида, отсутствие избыточной массы тела, отягощенный семейный анамнез по НТГ проведено исследование гена *GCK*. Определен редкий вариант Ser383Ter (HGMD), вероятно патогенный, при котором образуется стоп-кодон в гене *GCK*.

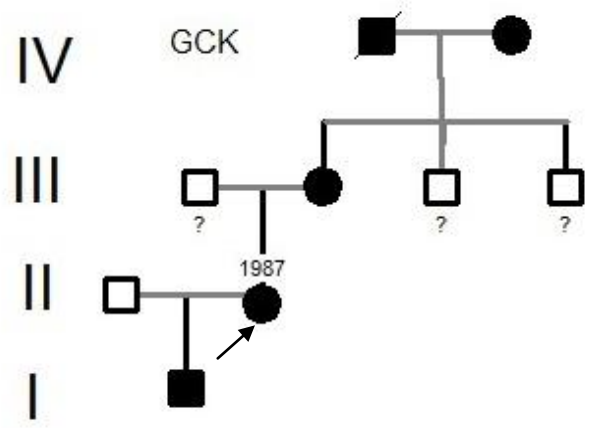

Рисунок 3.3 – Родословная семьи пациентки А.

Клинический случай 3

Пациентка Д., 24 года, на 22-й неделе первой беременности гипергликемия 5,5 ммоль/л, после ПГТТ – 6,6 ммоль/л, рекомендовано рациональное питание, до 33-й недели гестации пациентка соблюдала диету. На 33-й неделе уровень гликемии натощак – 7,5 ммоль/л, назначена инсулинотерапия. На 38–39-й неделе – плановое оперативное родоразрешение (клинически узкий таз), рождён мальчик, 2750 грамм. После родов уровень гликемии до 6 ммоль/л, HbA1c - 6,1 %, С-

пептид – 355 пмоль/л (норма 298–2350 пмоль/л), инсулинотерапия отменена. Через год после родов уровень гликемии увеличился до 7 ммоль/л, HbA1c – 6,9 %, назначен вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки с положительным эффектом. Сопутствующие заболевания не выявлены, ИМТ – 23,2 кг/м^2. СД диагностирован у бабушки по линии матери (рисунок 3.4).

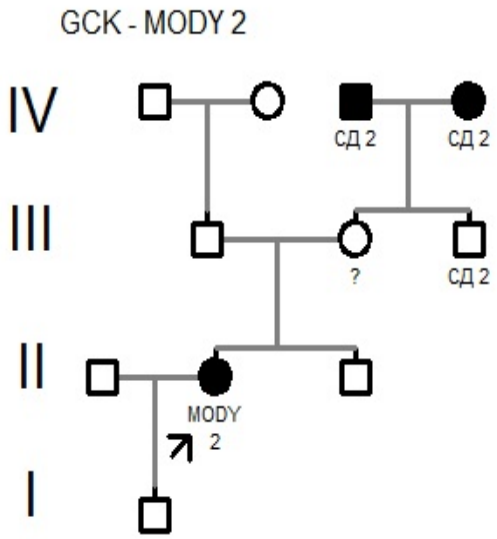

Рисунок 3.4 – Родословная семьи пациентки Д.

Так как у пациентки определялся ГСД с преобладанием гипергликемии натощак, отягощенный семейный анамнез по СД, нормальный вес, исследован гена *GCK*, определён гетерозиготный вариант (c.542 T > A, p. V181D), «вероятно патогенный». У сына мутация не выявлена.

Таким образом, ГСД при мутациях в гене *GCK* может проявляться по-разному: от мягкой гипергликемии натощак, не требующей лечения, до СД с инсулинотерапией. Преобладание гипергликемии натощак при развитии ГСД у женщин с нормальным ИМТ, в особенности имеющих наследственность по СД (его наличие не является абсолютным маркёром GCK-MODY, так как «мягкая»

гипергликемия может быть не диагностирована), должно быть одним из показаний для проведения МГИ гена *GCK*.

HNF1B-MODY (пример дигенного наследования)

Умеренная гипергликемия без клинических проявлений у 27-летней женщины (пациентка П.), без избыточной массы тела, была обнаружена в первом триместре третьей беременности в ноябре 2015 года. Был установлен диагноз ГСД и назначена инсулинотерапия терапия в базис-болюсном режиме (Детемир 10 ЕД в сутки и Аспарт 12 ЕД/сутки). После родов инсулинотерапия отменена, в течение двух месяцев уровень глюкозы крови снизился до нормальных значений. Через 6 месяцев гипергликемия рецидивировала, максимальный уровень гликемии натощак составлял 15 ммоль/л. Появились клинические проявления гипергликемии, такие как полидипсия, полиурия, кожный зуд. Антитела к ICA и к GAD были отрицательными, уровень С-пептида натощак составлял 553 моль/л (298–2350 пмоль/л) и 1129 пмоль/л после еды, HbA1c – 8,1 %. В родословной пациентки СД верифицирован только у дальних родственников (рисунок 3.5). Диагностирован СД2, назначена терапия метформином и глимепиридом, без эффекта. Пациентка переведена на лечение ситаглиптином, уровень гликемии не снижался. Тогда был добавлен эмпаглифлозин с положительным эффектом, но через месяц у пациентки возник интенсивный генитальный зуд, из-за чего эмпаглифлозин отменён.

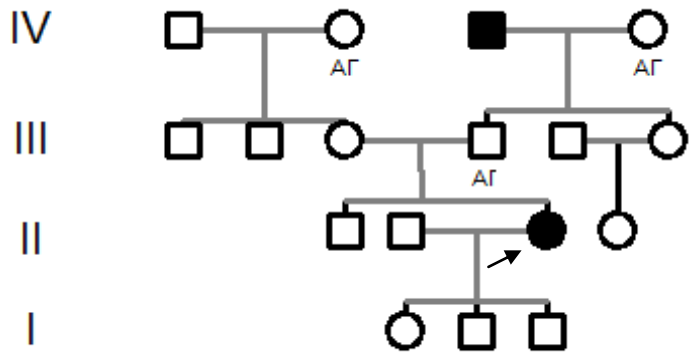

Рисунок 3.5 – Родословная семьи пациентки П.

Учитывая наличие у пациентки молодого возраста, быстропрогрессирующего течения СД при нормальном весе и отрицательных антителах проведено полноэкзомное секвенирование. В сентябре 2017 года была верифицирована мутация в гене *HNF1B* (rs138986885), диагностирован HNF1B-MODY. При этом уровень глюкозы в крови повышался до 15–16 ммоль/л, а С-пептид уменьшился до 83 пмоль/л. После того, как ситаглиптин и эмпаглифлозин были отменены, начата базис-болюсная инсулинотерапия гларгином 300, 24 ЕД/сут и глюлизином 22 ЕД/сут, были достигнуты целевые значения углеводного обмена.

У пациента не выявлено других связанных с *HNF1B* клинических фенотипов, включая генитальные пороки развития или поражение почек. Идентичная мутация в *HNF1B* была обнаружена у дочери и матери пробанда, у которых ранее гипергликемия не определялась. Кроме того, пробанд является носителем rs2476601 гена *PTPN22* в гетерозиготном варианте, который не выявлен у родственников. Rs2476601 гена *PTPN22* связан с повышенным риском развития СД1. Комбинация этих молекулярно-генетических изменений может быть связана с прогрессирующим течением СД у пробанда и необходимостью назначения инсулинотерапии.

HNF1A-MODY. Под нашим наблюдением пациентка Е., 50 лет. При первичном обследовании в сентябре 2015 г. предъявляла жалобы на жжение в ногах в течение суток, периодические головные боли, утомляемость.

В возрасте 12 лет при прохождении рутинных обследований в школе выявлена гипергликемия натощак, жалоб не предъявляла, у девочки не было избыточной массы тела и ожирения. По рекомендации врачей соблюдала диету с ограничением легкоусвояемых углеводов. В 1987 году в возрасте 21 года наступила первая беременность, на 22-й неделе диагностирован ГСД. Назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. В 1988 году самопроизвольные роды доношенным мальчиком, вес 3400 г. После родов отменена инсулинотерапия, пациентка соблюдала строгую диету.

В 1994 году (28 лет) на фоне стресса наступила декомпенсация углеводного обмена: гликемия натощак более 8 моль/л, постпрандиальная гликемия более 11 ммоль/л, глюкозурия, назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, которая сохраняется по настоящий момент. Пациентка использует инсулин Деглудек по 10 ЕД через день и Аспарт в расчёте 1 ЕД на 1 ХЕ (в среднем 12 Ед/сут). В 2002 году у пациентки диагностирована непролиферативная ДР, периферическая полинейропатия. С 2012 года у офтальмолога не обследовалась, поэтому стадия ретинопатии на данный момент неизвестна. При верификации исследованы антитела к ICA, антитела к GAD, результат отрицательный. Уровень С-пептида составил 338 пмоль/л (норма 298–2350 пмоль/л), HbA1c – 7,7 %. В биохимическом анализе крови определено умеренное повышение ХС-ЛПНП, уровень которого составил 3,4 ммоль/л (референсные значения менее 2,6 ммоль/л). Объективный статус пациентки без особенностей, ИМТ 24,5 кг/м^2.

В семье пробанда СД также диагностирован у сына пробанда в 21 год, мамы пробанда (в 45 лет), бабушки и прадедушки по линии матери, то есть, в пяти поколениях, у всех обследованных родственников с патологией углеводного обмена верифицирована патогенная мутация в 1-м экзоне (CTGAG**C****A**CAGCT) гена *HNF1A* (рисунок 3.6).

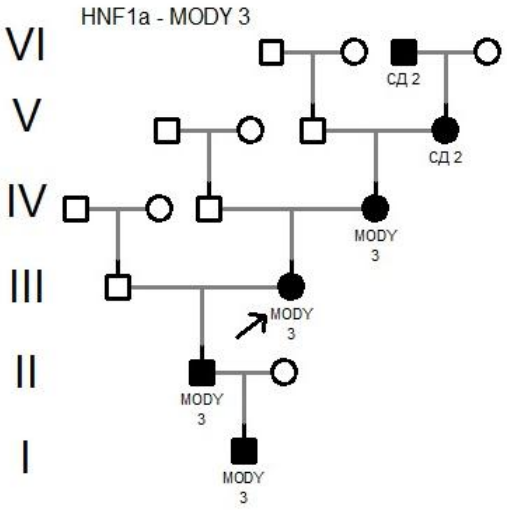

Рисунок 3.6 – Родословная семьи пациентки Е.

3.10 Описание клинических случаев при различных типах MODY

Наиболее распространёнными в Сибирском регионе были GCK-MODY и HNF1A-MODY. Далее представлены описания типичных клинических случаев GCK-MODY и HNF1A-MODY.

Клинический случай 1

Пациент С., мужского пола, 2002 года рождения, был направлен на консультацию в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН с подозрением на MODY диабет. Так же были направлены родители пробанда, у которых диагностированы НУО во время обследования.

Родился от первой беременности, роды самопроизвольные в 39–40 недель, вес при рождении 2650 грамм, рост 49 см. Беременность протекала без особенностей. В 5 лет 8 месяцев (июль 2008 год) появилась жажда, кожный зуд, уровень глюкозы натощак 6,7 ммоль/л (капиллярная кровь), через 2 часа после еды – 8,9 ммоль/л, через 1 час при проведении ПГТТ – 11,0 ммоль/л. Пациенту С. был выставлен диагноз НТГ, в 2009 году диагностирован СД тип, требующий уточнения.

Лабораторные показатели в 2008 году: антитела GAD, к IA-2A, к ICA отрицательны; уровень HbA1c – 5,9 %; ТТГ – 1,5 мкМЕ/мл; свободный Т4 – 15,6 мкМЕ/мл; антитела к ТПО менее 10. HbA1c в 2009 г. – 6,0 %, в 2010 году – 5,7 %. Уровень С-пептида в 2010 году – 0,562 нг/мл (референсные значения 0,7–1,9 нг/мл). Пациент соблюдал диету с ограничением легкоусвояемых углеводов, далее назначен базальный инсулин 4–6 ЕД в сутки. При гипергликемии принимал ПСМ. У пациента была диагностирована аллергия на цветение растений (аллергический ринит, слезотечение).

Наследственность: у матери пробанда при обследовании после обнаружения СД у сына в возрасте 30 лет (2009 год) диагностировано НТГ; у отца – в возрасте 31 года (2009 год) при обследовании обнаружена НГН (6,0 ммоль/л); у бабушки пробанда по линии отца – НТГ (рисунок 3.7). Родители пациента С. терапию не получают, жалоб не предъявляют.

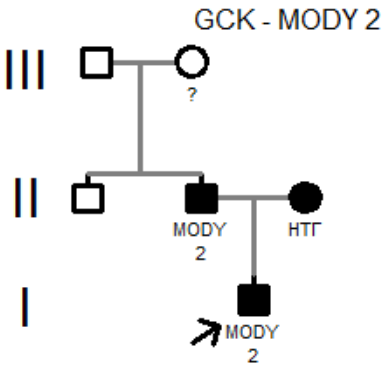

Рисунок 3.7 – Родословная семьи пациента Д.

На момент осмотра в возрасте 8 лет жалоб не предъявлял. Объективно: рост и вес соответствовали нормальным показателям для данного пола и возраста, объективный статус без особенностей. Лабораторные показатели: С-пептид – 0,60 нг/мл; глюкоза плазмы натощак – 7,00 ммоль/л; HbA1c – 6,5 %; антитела к ICA – 0,30 ЕД; ТТ – 3,17 мкМЕ/мл; ОХС – 4,13 ммоль/л; ТГ – 0,67 ммоль/л; ХС-ЛПВП – 1,56 ммоль/л; ХС-ЛПНП – 1,96 ммоль/л; креатинин – 66,00 мкмоль/л; СКФ – 76,86 мл/мин.

Так как у пациента течение СД нетипично для «классического» СД1 (отсутствует кетоацидоз, снижение массы тела, антитела, потребность в экзогенном инсулине) и СД2 (нормальный ИМТ, отсутствие признаков ИР, ранний возраст дебюта) у пробанда предполагалось наличие MODY диабета. У пациента превалировала гипергликемия натощак, наблюдалось стабильное течение СД, у отца была бессимптомная гипергликемии, был выставлен предварительный диагноз GCK-MODY.

Пациенту С. проведено прямое автоматическое секвенирование 12 экзонов гена глюкокиназы. Обнаружена миссенс мутация CTG > GTG в экзоне 4 в нуклиотидной позиции 146 (146C > G), приводящей к замене аминокислоты лейцина на валин (Leu146Val). Данная мутация характерна для GCK-MODY (рисунок 3.8).

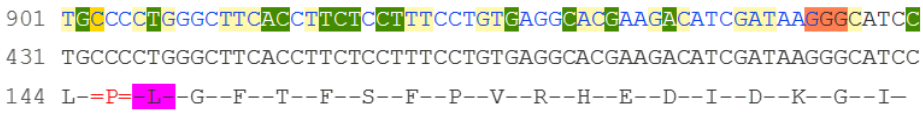

Рисунок 3.8 – Миссенс-мутация в 4-м экзоне гена глюкокиназы пациента С.

Так же МГИ было проведено родителям пробанда и его сестре (2014 года рождения, возраст 5 месяцев на момент исследования). У матери и сестры пробанда изменений в гене *GCK* не выявлено. У отца обнаружена миссенс-мутация Leu146Val, идентичная мутации пробанда. Таким образом, в семье пациента Д. GCK-MODY диабет диагностирован в двух поколениях.

После верификации MODY диабета у пациента оценили вариабельность ВГ путем проведения НМГ на приборе Medtronic MiniMade с дальнейшей оценкой ВГ по 9 показателям для определения необходимости коррекции сахароснижающей терапии. При оценке полученных показателей определены частые эпизоды гипогликемии. Пациент был переведён с инсулинотерапии на пероральные препараты с положительным эффектом (улучшилось самочувствие, гипогликемии не отмечались). Результаты НГМ пациента С. после коррекции терапии представлены на рис. 3.9.

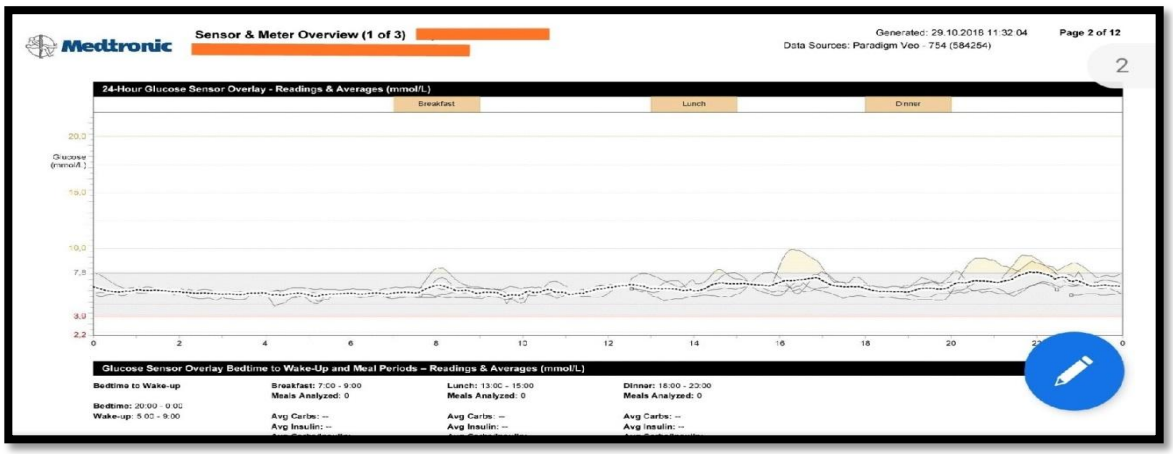

Рисунок 3.9 – Результаты НМГ пациента С.

По графическим результатам НМГ виден ровный профиль гликемии. После обработки данных НМГ программой выявлена низкая суточная вариабельность глюкозы, среднесуточный уровень гликемии (BG) (6,5 ± 0,8) ммоль/л, состояние углеводного обмена компенсировано. Отсутствуют эпизоды гипогликемии. Выявлены два эпизода постпрандиальной гипергликемии. Таким образом, визуальные данные графика соответствуют числовым показателям ВГ.

Расчёт показателей вариабельности гликемии пациента С. с помощью программы «GLINVA» представлен на рис 3.10.

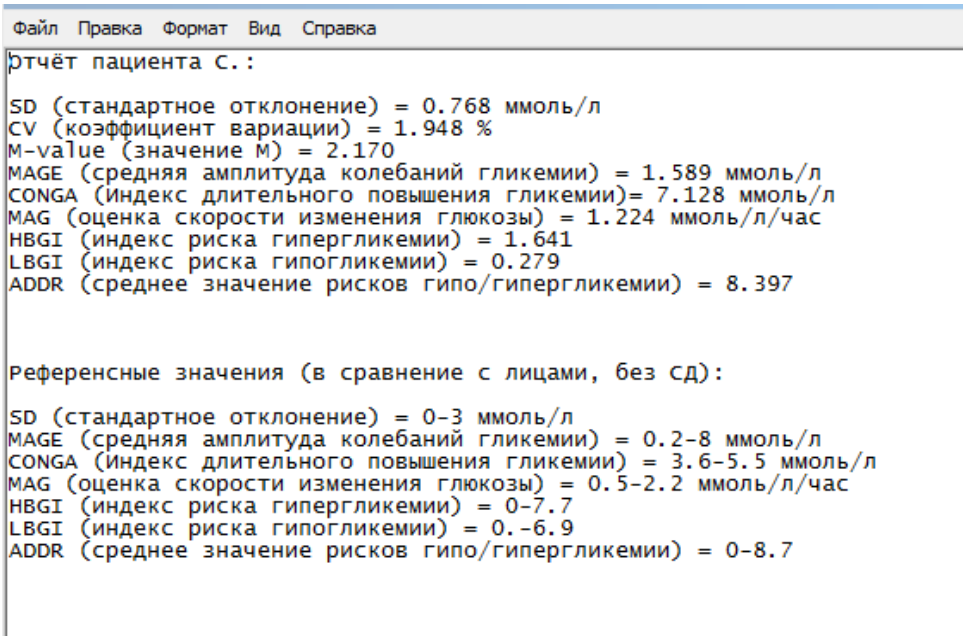

Рисунок 3.10 – Показатели ВГ после расчёта программой «GLINVA»

В мае 2015 года был повторный приём пациента С. и его отца. Возраст мальчика на момент осмотра составлял 12 лет. Жалобы пациент не предъявлял. Психическое, речевое развитие без отклонений, ребёнок активный. Простудными заболеваниями болеет 2 раза в год. Объективный статус без особенностей, ИМТ соответствует возрастной норме. Уровень HbA1c в марте 2015 года – 6,4 %. Пациент принимает глибенкламид (Манинил М) 1,75 мг ¼ таблетки утром.

Возраст отца пробанда – 37 лет, жалоб при осмотре не предъявлял. Уровень гликемии натощак составлял 5,8 ммоль/л, HbA1c – 6,1 %, диету не соблюдает,

сахароснижающую терапию не принимает. У отца пробанда диагностирована АГ, принимает эналаприл 10 мг в сутки.

Клинический случай 2

Пациенту Т., 18 лет, периодически проводилось измерения уровня гликемии по глюкометру из-за наличия отягощённого семейного анамнеза (СД у бабушки, у тёти). В 13 лет выявлена гипергликемия 7,5 ммоль/л; при проведении ПГТТ – 7,3–11,1 ммоль/л, назначен базальный инсулин (0,1 ЕД/кг). Уровень гликемии натощак по глюкометру после назначения терапии составлял до 7,5 ммоль/л, постпрандиальной – до 8,5 ммоль/л. Сопутствующих заболеваний, диабетических осложнений не выявлено. Объективный статус без особенностей, рост и вес соответствуют нормальным значениям для данного возраста. Биохимические показатели в пределах референсных значений: HbA1c – 6,9 %; С-пептид 0,7 нг/мл; антитела к ICA, GAD, IA-2A отрицательны.

При диагностировании СД у пробанда, обследованы родители, у отца определен СД, HbA1c – 7,1 ммоль/л, назначен метформин 1000 мг в сутки, выявлена АГ 1-й степени, использует индапамид. У сестры отца пробанда СД с 29 лет, после острой респираторной вирусной инфекции, назначен метформин, сейчас принимает ситаглиптин, уровень HbA1c – 6,6 ммоль/л. Сестра отца пробанда измеряла глюкозу по глюкометру детям с рождения, у дочери гипергликемия до 7 ммоль/л с 3 лет, у сына – с 5 лет до 6,6 ммоль/л, терапию не принимают, диету соблюдают.

У бабушки пробанда (матери отца), 65 лет, СД диагностирован в 40 лет при рутинных обследованиях, принимает метформин 1700 мг в сутки, HbA1c – 7,2 ммоль/л, выявлена АГ 2-й степени в течение 5 лет, мочекаменная болезнь.

Так как у пробанда определялся наследственный анамнез по СД в нескольких поколениях, превалировала гипергликемия натощак, при диагностировании гипергликемии отсутствовали клинические симптомы и наблюдается непрогрессирующее течение заболевания. Проведено молекулярно-генетическое исследование генов, ассоциированных с MODY. Определена

миссенс-мутация в гене *GCK,* c.660C > A:p.C220X, ассоциированная с GCK-MODY (рисунок 3.11).

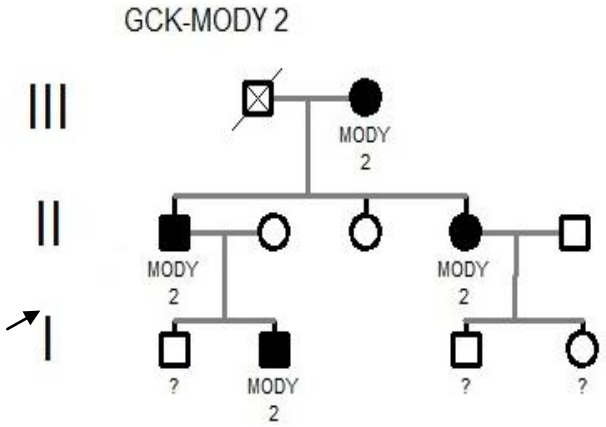

Рисунок 3.11 – Родословная семьи пациента Т.

После верификации типа СД пробанду отменена инсулинотерапия, соблюдает диету, уровень гликемии натощак до 7,5 ммоль/л, постпрандиальной – до 9 ммоль/л, HbA1c – 6,8 %. Данный клинический случай показывает непрогрессирующие течение GCK-MODY, отсутствие потребности в инсулинотерапии.

Клинический случай 3

Для консультации в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН направлена пациентка А., 12 лет, с жалобами на жажду, периодические головные боли. Месяц назад перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, во время которой при исследовании крови выявлена гипергликемия натощак 11,1 ммоль/л, госпитализирована, назначен базальный инсулин (0,1 ЕД/кг), испытывала частые гипогликемии. После госпитализации инсулинотерапия отменена, назначен метформин 1700 мг в сутки, без эффекта.

Ребенок от первой беременности, которая в первом триместре сопровождалась токсикозом, угрозой прерывания, далее был гестоз, закончилась срочными, самостоятельными родами, в 34–35 недель, длина ребёнка 54 см, вес

3040 г, по Апгар 4/7 балов. Детство без особенностей. Сопутствующих заболеваний, хронических диабетических осложнений не выявлено.

Объективный статус при осмотре без особенностей: рост 165 см; вес 58 кг; ИМТ 21,5 кг/м^2, что соответствует нормальным значениям для данного возраста. Лабораторные данные: антитела к GAD, IA-2A – 0,58 МЕ/мл; ICA – < 1:4 (отрицательные); HbA1c – 8,4 %; С-пептид – 720 нг/мл. Биохимические данные, в том числе, уровень липидов – в пределах референсных значений. Гликемия по глюкометру натощак от 5,8 до 7,5 ммоль/л, постпрандиальная – от 7 до 10,5 ммоль/л.

Наследственность: у мамы при рутинных обследованиях в 27 лет выявлена гипергликемия, принимает вилдаглиптин и метформин, HbA1c 7,7 %, диагностирована диабетическая нефропатия, ХБП 2, А1, полинейропатия, дислипидемия; у сестры мамы в 22 года при рутинных обследованиях определена гипергликемия до 15 ммоль/л, назначена базис-болюсная терапия (0,1 ЕД/кг базального инсулина и 0,2 ЕД на 1 ХЕ – инсулина короткого действия), HbA1c 7,7 %; брат мамы пробанда – при дорожно-транспортном происшествии в 31 год диагностирован СД, принимает метформин и гликлазид, HbA1c 7,9 %, верифицирована дислипидемия, АГ 2-й степени, получает гипотензивную терапию. Также СД был у отца мамы пробанда (умер от осложнений ИМ), у брата и двух сестёр дедушки, у сына и дочери братьев дедушки пробанда, у брата прадедушки и у мамы прадедушки.

Так как у пробанда в 5 поколениях определялся СД, были у родственников ССЗ, у родственников с гипергликемией определяется дислипидемия, ранние микрососудистые осложнения, у пробанда превалирует постпрандиальная гипергликемия, сохранена секреция С-пептида и отсутствуют антитела, проведено исследование генов, ассоциированных с MODY1-14. У пробанда и доступных для обследования родственников (мама, брат и сестра мамы) верифицирована миссенс-мутация во 2-м экзоне, IVS2+1G/T, гена *HNF1A*, ассоциированная с развитием HNF1A-MODY (рисунок 3.12).

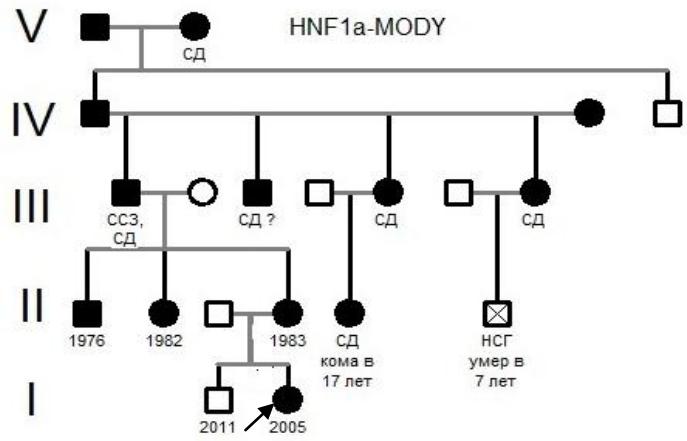

Рисунок 3.12 – Родословная семьи пациентки А.

После определения патогенных мутаций у родственников пробанда проведена коррекция терапии: маме пробанда вместо метформина назначен гликлазид 60 мг; у брата мамы увеличена доза гликлазида с 60 до 90 мг, метформин изменён на ситаглиптин; сестра мамы с инсулина короткого действия переведена на гликлазид 60 мг. У всех родственников наблюдалась положительная динамика уровня гликемии, через 6 месяцев HbA1c снизился на 0,5–0,9 %. Маме пробанда и её брату был назначен розувостатин 10 мг в связи с наличием дислипидемии и повышенным риском развития ССЗ с положительным эффектом. Коррекция терапии пробанду проводилась детскими эндокринологами. Был обследован брат пробанда, мутаций в гене *HNF1A* не выявлено.

Данный клинический случай показывает классическое течение HNF1A-MODY с отягощённым семейным анамнезом по СД в нескольких поколениях, наличию у родственников ССЗ и дислипидемии, преобладанием постпрандиальной гипергликемии и высокой чувствительностью к ПСМ.

Большинство публикаций посвящено описанию мутаций в генах *HNF1A, GCK* и *HNF4A*, которые превалируют среди MODY. Мутации в других генах MODY определяются редко и упоминаются лишь в отдельных семьях. Поэтому

описание редких подтипов MODY представляет высокую клиническую значимость.

Клинический случай 4: пример дигенного наследования

Умеренная гипергликемия без клинических проявлений у 27-летней женщины (пациентка П.) без избыточной массы тела была обнаружена в первом триместре третьей беременности в ноябре 2015 года. Был установлен диагноз ГСД и назначена инсулинотерапия терапия в базис-болюсном режиме (Детемир 10 ЕД в сутки и Аспарт 12 ЕД/сутки). После родов инсулинотерапия отменена, в течение двух месяцев уровень гликемии снизился до нормальных значений.

Через 6 месяцев гипергликемия рецидивировала, максимальный уровень гликемии натощак составлял 15 ммоль/л. Появились клинические проявления гипергликемии, такие как полидипсия, полиурия, кожный зуд. Антитела ICA, IA-2A, GAD были отрицательными, уровень С-пептида натощак составлял 553 пмоль/л (298–2350 пмоль/л) и 1129 пмоль/л после еды, HbA1c – 8,1 %. В родословной пациентки СД верифицирован только у дальних родственников (рисунок 3.13).

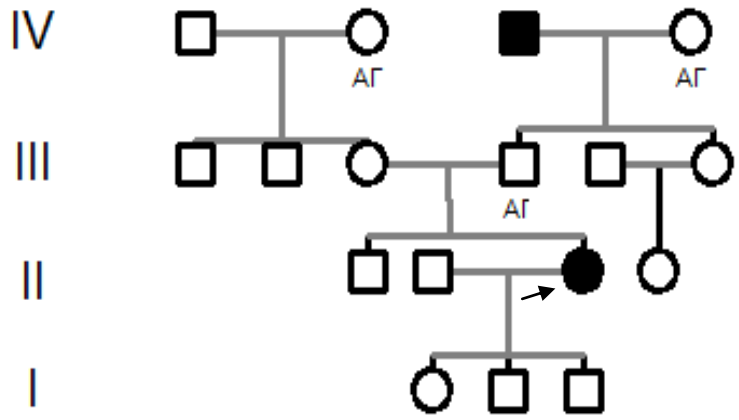

Рисунок 3.13 – Родословная семьи пациентки П.

Диагностирован СД2, назначена терапия метформином и глимепиридом, которая была без эффекта. Пациентка переведена на лечение ситаглиптином, уровень гликемии не снижался. Тогда был добавлен эмпаглифлозин с положительным эффектом, но через месяц у пациентки возник интенсивный генитальный зуд, из-за чего эмпаглифлозин отменён.

В сентябре 2017 года была верифицирована мутация в гене *HNF1B* (rs138986885), возможно, ассоциированная с MODY5 (рисунок 3.14, 3.15).

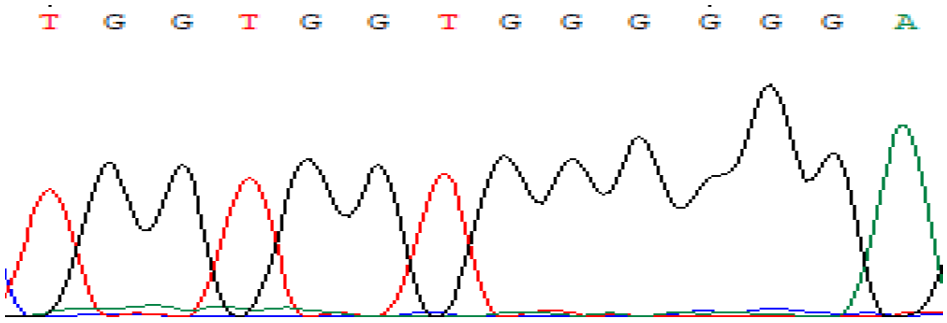

Рисунок 3.14 – Нормальный вариант гена *HNF1B*

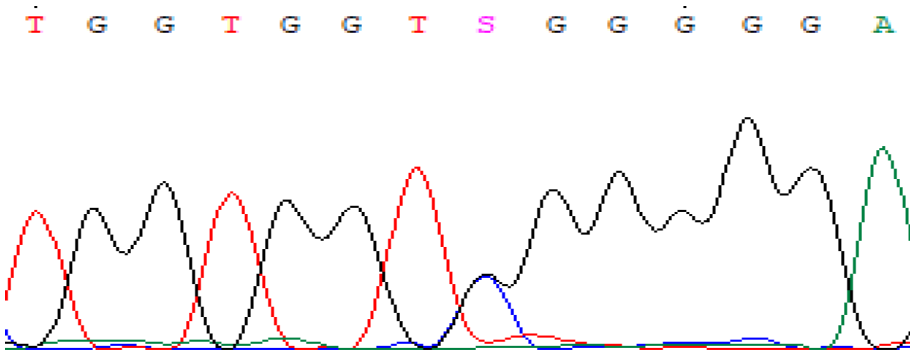

Рисунок 3.15 – Ген *HNF1B*, rs138986885, гетерозигота G/C

При этом уровень глюкозы в крови повышался до 15–16 ммоль/л, а С-пептид уменьшился до 83 пмоль/л. После того, как ситаглиптин и эмпаглифлозин были отменены, начата базис-болюсная инсулинотерапия с гларгином 300 ЕД, 24 ЕД/сут и глулизином 22 ЕД/сут, были достигнуты целевые значения углеводного обмена. У пациентки не выявлено других, связанных с HNF1B

клинических фенотипов, включая генитальные пороки развития или поражение почек. Идентичная мутация в *HNF1B* была обнаружена у дочери пробанда и отца пробанда, у которых ранее гипергликемия не определялась (см. рисунок 3.14). Кроме того, пробанд является носителем rs2476601 гена *PTPN22* в гетерозиготном варианте, который не выявлен у родственников. Rs2476601 гена *PTPN22* связана с повышенным риском развития СД1. Комбинация этих молекулярно-генетических изменений может быть связана с прогрессирующим течением СД у пробанда и необходимостью назначения инсулинотерапии.

По данным литературы у пациентов с HNF1B-MODY кроме СД выявляется экстрапанкреатическая патология (заболевания почек, гиперурикемия, гипомагнийемая, подагра, желчекаменная болезнь, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин), но, также упоминаются случаи без экстрапанкреатической патологии. У описанной нами пациентки данные патологии не наблюдались, но СД имел быстро прогрессирующее течение и нечувствительность к ПССП. Таким образом, отсутствие экстрапанкреатической патологии и отягощённой наследственности по гипергликемии не исключает данный подтип MODY диабета.

Клинический случай 5: ABCC8-MODY (MODY12)

Для консультации в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН был направлен пациент А., 28 лет. При первичном обследовании в сентябре 2015 года предъявлял жалобы на чувство жжения, интенсивные боли в ногах в течение суток, онемение пальцев ног, головные боли, нечёткость зрения, периодическое повышение АД до 150/95 мм рт ст.

В феврале 2014 года заметил появление выраженной сухости во рту, учащенное, обильное мочеиспускание, снижение массы тела (около 5 кг за 4 месяца). Кроме того, беспокоили головные боли. При обследовании выявлена гипергликемия до 24 ммоль/л без кетоза, непролиферативная ДР, МАУ. Исследованы антитела к ICA, антитела к GAD, IA-2A, результат отрицательный. Уровень С-пептида составил 338 пмоль/л (референсные значения 298–2350 пмоль/л). Диагностирован СД1 типа, назначена инсулинотерапия: гларгин

16 ЕД/сутки перед сном, лизпро по 4–6 ЕД перед основными приемами пищи, рамиприл 2,5 мг/сутки.

В октябре 2014 года появились жалобы на ухудшение зрения, при офтальмоскопии выявлена препролиферативная ДР, диабетический макулярный отек обоих глаз. В октябре 2014 г. выполнена панретинальная лазеркоагуляция сетчатки правого глаза, в феврале 2015 года – левого глаза.

На фоне инсулинотерапии масса тела увеличилась на 10 кг, отмечались частые гипогликемии в течение суток, доза инсулина постепенно снижалась. Уровень HbA1c в июне 2015 составил 5,1 %. В июле 2015 года перенес гипогликемическую кому, был госпитализирован в стационар, отменён инсулин, что сопровождалось повышением гликемии до 15 ммоль/л. Инъекции инсулина были возобновлены. Пациент повторно госпитализирован в стационар в 2016 году, при поступлении в клинику получал инсулин гларгин 13 ЕД перед сном, инсулин лизпро по 4 ЕД перед обедом и ужином (перед завтраком инсулин не вводил из-за низких цифр гликемии), суточная доза инсулина составляла 0,3 ЕД/кг.

Из анамнеза жизни: рождён от первой беременности на 35–36-й неделе гестации, вес при рождении составлял 2500 грамм, наблюдалась гидроцефалия. В возрасте 5 лет появились судорожные припадки, продолжительностью 1–2 минуты, которые сопровождались кратковременной потерей сознания, возникали самопроизвольно 1 раз в 1–2 месяца и купировались самостоятельно. Обследовался у невролога, были проведены электроэнцефалография, МРТ головного мозга, данных за органическую патологию и эпилепсию не выявлено. Припадки прекратились в возрасте 9 лет, в последующем наблюдалось лишь нарушение мелкой моторики.

По материнской линии – СД в трех поколениях (у самого пациента, у его матери, ее родных сестры и брата, а также тети), все заболевшие использовали ПССП, дебют диабета приходился на возраст около 40 лет (рисунок 3.16); по линии отца – ССЗ (ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть) в двух поколениях.

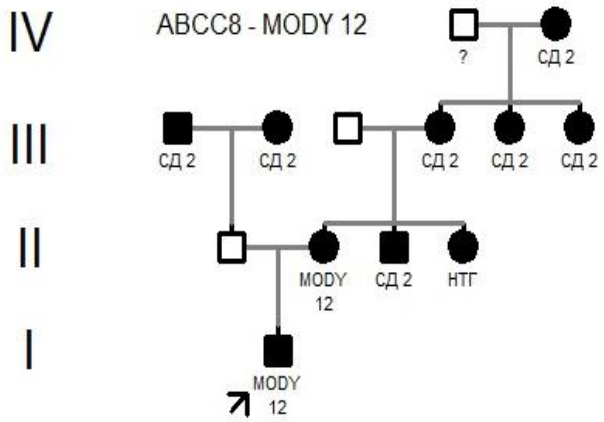

Рисунок 3.16 – Родословная семьи пациента А.

При осмотре: рост 165 см, вес 68 кг, индекс массы тела 25 кг/м^2, пульс ритмичный, 88 в минуту, АД 140/85 мм рт. ст., признаков патологии внутренних органов нет.

В биохимическом анализе крови отмечалось умеренное повышение уровня трансаминаз (АЛТ – 78,6 ЕД, АСТ – 68,2 ЕД), мочевой кислоты (422,1 мкмоль/л), холестерина ЛПНП – 3,41 ммоль/л. Другие показатели оставались в пределах нормы. Уровень HbA1c – 5,9 %, С-пептид – 1,35 нг/мл (норма 0,9–7,1 нг/мл). Экскреция альбумина с мочой 57,3 мг/л.

При суточном мониторировании АД зафиксированы средние показатели днем 157/96 мм рт. ст., ночью – 155/92 мм рт. ст., индекс времени систолической и диастолической гипертензии повышен на протяжении суток (99 % и 93 % соответственно). УЗИ сердца: клапаны интактны, две дополнительные хорды левого желудочка, фракция выброса 62 %. Ультразвуковая допплерография: атеросклероз брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне, гемодинамически незначимая бляшка в левой общей сонной артерии с распространением во внутреннюю сонную артерию. При проведении УЗИ щитовидной железы, брюшной полости и почек патологии не выявлено.

Электромиография: выраженная дистальная сенсорная нейропатия. При МРТ головного мозга выявлены единичные мелкие хронические неспецифические очаги в структуре базальных ядер и в белом веществе полушарий, признаки атрофических изменений мозговой ткани в перивентрикулярном белом веществе полушарий дисциркуляторного характера, снижение кровотока по правой позвоночной артерии.

На фоне инсулинотерапии гларгином 10 ЕД вечером и инсулином лизпро 4 ЕД перед ужином, наблюдались следующие значения гликемии: 8.00 – 5,2 ммоль/л; 11.00 – 3,7 ммоль/л; 13.00 – 7,4 ммоль/л; 17.00 – 13,7 ммоль/л; 20.00 – 7,6 ммоль/л.

Учитывая особенности течения заболевания (семейная агрегация СД, признаки передозировки при введении небольших доз инсулина, сохранный уровень С-пептида, отсутствие антител), высказано предположение о наличии MODY. Проведено полноэкзомное секвенирование генов, ассоциированных с известными подтипами MODY 1-14. Диагностирована миссенс-мутация His321Pro в гене *PAX4*, а также мутация Ala1457Thr в гене *ABCC8*. Выявленные замены были подтверждены с помощью автоматического секвенирования по Сенгеру. Мутация His321Pro в гене *PAX4*, выявленная в гетерозиготном варианте, является высокочастотным полиморфизмом и не приводит к развитию клинических проявлений. Мутация в позиции 1457 гена *ABCC8* является редкой, приводит к замене аланина на триптофан в структуре кодируемого белка.

С помощью онлайн-программы прогнозирования структуры белка PolyPhen-2 получены данные о высокой вероятности повреждающего действия мутации Ala1457Thr на функцию продукта гена *ABCC8* – рецептора к сульфонилмочевине 1 (SUR1). У родственников пациента с нарушениями углеводного обмена (матери и дяди пробанда), также выявлена мутация Ala1457Thr в гене *ABCC8*.

Учитывая наличие дислипидемии, выполнено МГИ ряда генов, вовлеченных в регуляцию обмена липидов: *APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC3, APOD, LDLR, LDLRAP1, LPL, PCSK9, SCARB1* и *SREBF2*. Вклад в развитие дислипидемии у данного пациента может вносить полиморфизм Gly2Ser

в экзоне 1-го гена *SCARB1*, кодирующего белок SRB1 – рецептор липопротеидов высокой плотности, а также нонсенс-мутация Ser474Ter в экзоне 9-го гена липопротеинлипазы *LPL* (рисунок 3.17)

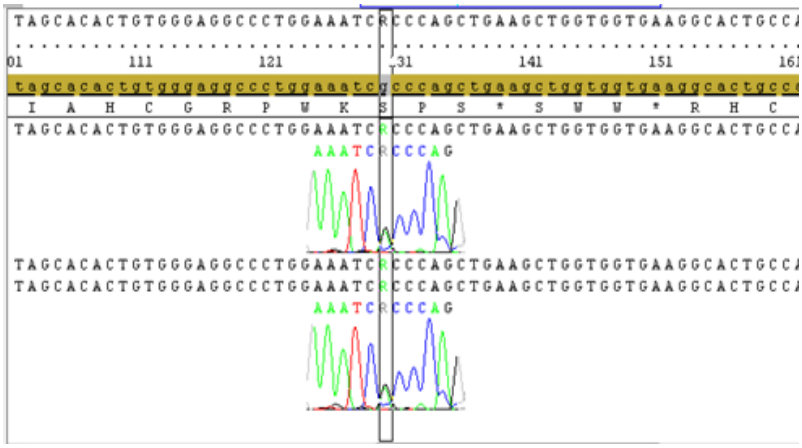

Рисунок 3.17 – Мутация p.Ala1457Thr, выявленная у пробанда

После получения результатов МГИ предпринята попытка отмены инсулинотерапии и пробного лечения гликлазидом МВ в дозе 60 мг/сут. На фоне приема гликлазида МВ в течение недели колебания гликемии находились в пределах 3,6–12,9 ммоль/л. Пациенту проведен НМГ в режиме реального времени с помощью системы MedtronicParadigm MMT-722. Результаты НМГ на 4–7-й день приема гликлазида МВ представлены на рисунке 3.18.

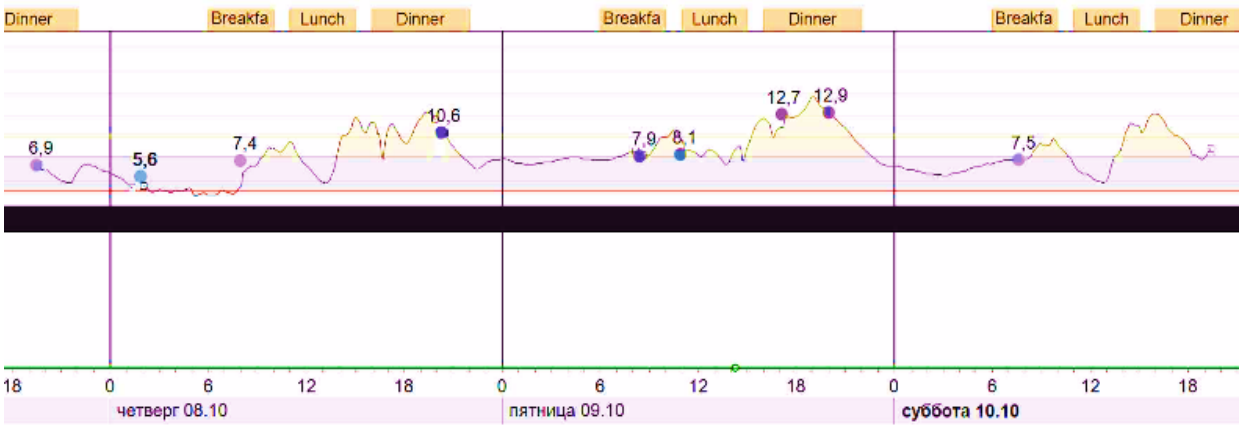

Рисунок 3.18 – Результаты НМГ на фоне приема гликлазида МВ

Учитывая значительную амплитуду колебаний гликемии, эпизоды гипергликемии и тенденцию к гипогликемии натощак, дальнейшее увеличение дозы гликлазида представлялось нецелесообразным. В лечение присоединен дапаглифлозин в дозе 10 мг/день. На фоне приема комбинации препаратов отмечено снижение колебаний гликемии. Гликемический профиль на 3-й день приема: 08.00 – 5,2 ммоль/л; 11.00 – 8,0 ммоль/л; 13.00 – 4,9 ммоль/л; 17.00 – 8,5 ммоль/л; 20.00 – 9,6 ммоль/л; 23.00 – 8,5 ммоль/л, эпизоды гипогликемии не зафиксированы.

Во время пребывания в клинике проводился анализ показателей ВГ на разных режимах лечения. На фоне лечения инсулином показатели ВГ были высокими. Довольно высокая ВГ (хотя и меньшая, чем на инсулинотерапии) сохранялась после назначения гликлазида МВ. Значительное уменьшение параметров ВГ достигнуто на фоне комбинации гликлазида МВ и дапаглифлозина.

При контрольном осмотре пациента через 3 месяца на фоне приема гликлазида МВ 60 мг/сут и дапаглифлозина 10 мг/сутки уровень HbA1c – 6,0 %, колебания гликемии по данным самоконтроля натощак в пределах 4,3–6,2 ммоль/л, в течение дня 6–7 ммоль/л, гипогликемических состояний нет, масса тела снизилась на 4 кг.

У матери пробанда гипергликемия и АГ диагностированы в 30 лет, пациентка предъявляла жалобы на кожный зуд, полидипсию, полиурию, гипергликемию контролировала рациональным питанием до 38 лет. При повышении постпрандиальной гипергликемии до 13 ммоль/л были назначены препараты сульфонилмочевины. На момент осмотра пациентке 48 лет, объективный статус без особенностей, ИМТ 24,3 кг/м^2, HbA1c 7,6 %, диагностирована диабетическая полинейропатия, из коморбидных состояний определены дислипидемия и АГ, принимает препараты сульфонилмочевины и ингибиторы ДПП-4. После идентификации патогенной мутации в гене ABCC8 пациентке также была проведена коррекция ПССП (назначен эмпаглифлозин) с положительной динамикой показателей гликемии.

Представленные случаи демонстрируют особенности клинического течения и возможности терапии СД, ассоциированных с мутациями в генах редких подтипов MODY. Персонифицированный подход к диагностике и лечению особенно важен при выявлении неклассического течения СД у лиц молодого возраста.

3.11 Заключение по главе 3

Полученные нами результаты еще раз показывают сложности в проведении дифференциальной диагностики типа СД у лиц молодого возраста. Абсолютным критерием для постановки диагноза MODY является верификация патогенной мутации в генах, ассоциированных с развитием MODY. Клинические и лабораторные характеристики гипергликемии при диагностики СД у лиц молодого возраста ориентировочны и помогают только сформировать группу риска по развитию моногенной формы диабета для проведения МГИ.

По полученным результатам одной из основных характеристик MODY в сравнении с СД2 была отягощённая наследственность по НУО. Данный параметр также оказался один из наиболее значимых при построении модели логистической регрессии. При сборе наследственного анамнеза необходимо учитывать наличие родственников первой степени родства с НУО, гипергликемию 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.

В клинических симптомах НУО значимые различия были выявлены только в показателях гипергликемии: у лиц с MODY преобладала гипергликемия натощак, у пациентов с СД2 – постпрандиальная гипергликемия. При анализе сопутствующих заболеваний выявлено, что при MODY реже определяется избыточный вес и заболевания ЖКТ, чем при СД2.

При изучении показателей углеводного обмена (ГПН, С-пептид, HbA1c) значимых различий не выявлено. У лиц с MODY и с СД2 также не различались

биохимические показатели, в том числе, уровни липидов. Значимых различий в видах используемой сахароснижающей терапии также не получено.

У лиц с диагностикой гипергликемии до 18 лет были сходные характеристики течения СД по сравнению с лицами после 18 лет. Только в частоте сопутствующих состояний значимые различия у лиц с MODY и с СД2 наблюдались не в заболеваниях ЖКТ и избыточном весе, а в высыпаниях на коже (при СД2 чаще).

Таким образом, характеристики наследственного анамнеза по НУО, клинические симптомы начала СД, виды гипергликемии, лабораторные показатели, развитие диабетических осложнений у лиц до и после 18 лет не различаются. Поэтому полученные нами данные можно использовать при проведении дифференциального диагноза СД как у лиц до, так и после 18 лет.

Было подробно проанализировано начало и течение наиболее часто встречающихся в сибирском регионе типов MODY: GCK-MODY и HNF1A-MODY. При GCK-MODY определялось бессимптомное начало СД, его стабильное течение с преобладанием гипергликемии натощак при диагностировании НУО и в течение всего наблюдения, которое сохранялась при интенсификации терапии. При проведении НМГ показана низкая ВГ (идентичная лицам данного возраста с нормогликемией) и отсутствие гипогликемий. При данном типе MODY реже наблюдались АГ и заболевания ЖКТ, чем при СД2, а также более низкие показатели HbA1c, липидов, чем при других типах. В большинстве случаев медикаментозная терапия не требовалась.

В отличие от GCK-MODY при HNF1A-MODY определялось более выраженное начало СД, в большинстве случаев у лиц с HNF1A-MODY при диагностике СД выявлялись симптомы НУО, присутствовала гипергликемия натощак и постпрандиальная. Избыточный вес был также не характерен при HNF1A-MODY. Уровни HbA1c, ГПН, ХС-ЛПНП при HNF1A-MODY были выше, чем при GCK и СД2. При мутации в гене *HNF1A* также чаще определялись повышение ОХС со снижением ХС-ЛПВП. Части пациентам была назначена

гиполипидемическая терапия уже в молодом возрасте. Большая часть лиц с HNF1A-MODY нуждалась в назначении сахароснижающий терапии.

Было изучено течение беременности у женщин с мутациями в генах, ассоциированных с развитием MODY и с отсутствием мутаций. Беременные женщины с патогенными мутациями и негативные на наличие мутаций достоверно различались по характеристикам отягощённого семейного анамнеза по гипергликемии и использованию инсулинотерапии при беременности, в зависимости от наличия мутаций у детей (все женщины, дети которых являлись носителями мутаций, использовали инсулинотерапию). Различия в клинических проявлениях гипергликемии при диагностировании СД, в частоте сопутствующих заболеваний, в показателях углеводного обмена в течение беременности не получены.

Среди редких типов MODY нами диагностированы HNF1B-MODY и ABCC8-MODY. У пробандов с этими типами были получены и описаны особенности в течении СД. Так при HNF1B-MODY в сочетании с верифицированной мутацией в гене *PTPN22* наблюдалось быстро прогрессирующее течение СД с возникновением абсолютной потребности в инсулинотерапии и отсутствием других фенотипических проявлений данного типа СД. При ABCC8-MODY также верифицирована доброкачественная мутация в гене *PAX4,* определялось начало СД с клиническими симптомами гипергликемии, быстрое развитие микрососудистых осложнений в молодом возрасте и диагностирование дислипидемии с гипертриглицеридемией, возможно, связанное с выявленными нарушениями в генах *SCARB1* и *LPL.*

Таким образом, полученные результаты показывают гетерогенность внутри группы MODY: от лёгкой гипергликемии – до быстро прогрессирующего СД. Основными характеристиками, отличающими любые типы MODY от СД2, являются отягощённая наследственность по НУО и нормальный вес, что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза типа СД у лиц с началом заболевания до 35 лет.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Верификация типа СД на сегодняшний день остается крайне важным вопросом в эндокринологии, особенно в группе лиц молодого возраста, у которых может развиваться СД1, СД2, LADA или MODY. Истинная распространённость MODY диабета не известна, так как в большинстве случаев он диагностируется как СД1 или СД2 [291]. По данным нескольких крупных исследований, в 90 % случаев пациенты с мутациями в генах, ассоциированных с MODY, наблюдаются с СД1 и СД2 [279; 310]. В нашей исследовательской работе до проведения МГИ большинство пациентов (60 %) с MODY наблюдалось с диагнозом СД2. СД2 у лиц молодого возраста характеризуется широкой вариабельностью фенотипических проявлений, также как и MODY. По данным Hattersley AT et al., только в 48 % случаев MODY соответствует критериям, используемым в Великобритании для проведения МГИ, а в остальных случаях по клиническому течению сходен с СД2 [153]. Поэтому именно среди пациентов молодого возраста, у которых врачи определяют СД2, следует проводить более тщательную дифференциальную диагностику типа СД и рассматривать необходимость МГИ.

В нашей исследовательской работе 31 % пациентов до проведения МГИ наблюдались с нарушениями гликемии (НГН и НТГ). По данным литературы при GCK-MODY гипергликемия может определяться уже с рождения, но она не прогрессирует и в большинстве случаев достигает значений характерных для НГН [106; 212]. Так как при проведении данной исследовательской работы среди типов MODY превалировал GCK-MODY, более чем треть обследованных наблюдалась ранее с диагнозом НГН. При HNF1A-MODY почти у всех пациентов уровень гликемии и HbA1c соответствуют диагнозу СД.

Только 8 % обследуемых пациентов до верификации патогенных мутаций наблюдались с диагнозом СД1. Полученные нами данные сопоставимы с результатами обследования детей с СД1 в Великобритании, среди которых моногенные формы СД выявлены в 8 % [288]. Это объясняется тем, что при СД1 даже с негативными антителами, в большинстве случаев определяются

«классические» симптомы декомпенсации углеводного обмена и при этом данный тип СД легко диагностируется. Однако в 1-й год течения СД1 («медовый месяц») у пациентов с отрицательными антителами, когда ещё определяется С-пептид, клинические симптомы гипергликемии могут быть не выражены [256]. Именно у таких лиц наиболее сложно проводить дифференциальную диагностику типа СД и среди этой группы и были нами выявлены 8 % пробандов с MODY.

Таким образом, в большинстве случаев MODY диагностируется среди лиц молодого возраста, которые ранее наблюдались с СД2, GCK-MODY часто определяется среди пациентов с НГН. В 8 % случаев MODY выявляется среди «медового месяца» СД1 при негативных антителах.

4.1 Обсуждение результатов клинических и генетических характеристик MODY

Распространённость MODY определялась в Великобритании: по данным популяционного исследования, составляет 68–108 случаев на миллион [209], кросс-секционного исследования – 84 случая на миллион [265]. Большинство исследований по изучению частоты MODY проводились среди пациентов до 18 лет и, по их данным, частота составляла 6,5 % (из 3882 детей) в Норвегии [291], 6,3 % (из 3781 ребенка) – в Италии [222]. Три независимых исследования по изучению частоты MODY у детей с СД в США, Норвегии и Польше выявили 1,1–4,2 % случаев MODY в этой возрастной группе [184]. При изучении распространённости MODY среди детей был сделан вывод, что это следующий по частоте тип после СД1 [222].

Крупное исследование по изучению частоты MODY среди лиц с началом СД до 30 лет проведено в Великобритании. Было обследовано 1407 пациентов с СД с отрицательными антителами к GAD и IA-2A, сохранённой секрецией инсулина, распространённость MODY составила 3,6 % [256]. В самом большом исследовании по изучению частоты MODY МГИ проведено 4688 пробандам, у 25 % верифицированы патогенные мутации, ассоциированные с MODY [282]. В

нашей исследовательской работе MODY был диагностирован у 25 % пациентов с «неклассическим» течением СД1 и СД2, что сопоставимо с данными других учёных при исследования лиц до 30–35 лет.

Высокая вариабельность частоты MODY обусловлена несколькими аспектами. Во-первых, различается возрастная характеристика групп. Среди обследуемых детей почти нет лиц с невысоким уровнем гипергликемии характерной для GCK-MODY, поэтому данный тип часто не диагностируется в этой когорте. Во-вторых, нет единых критериев для направления на МГИ, различаются виды и количество антител, обследование на которые проводится перед генетическим тестированием. В-третьих, различаются методы МГИ: в некоторых работах проводиться таргентное секвенирование, в других – полноэкзомное секвенирование. И, наконец, в некоторых исследованиях осуществляется поиск мутаций только в самых частых генах MODY (*GCK, HNF1A, HNF4A*), в других – всех 14 генов, ассоциированных с MODY. Таким образом, одной из основных проблем при диагностировании MODY является отсутствие единых критериев и протоколов исследования.

По нашим данным в СФО превалирует GCK-MODY (67,5 %), что совпадает с данными по России (69 %) [28]. Показано, что частота типа MODY зависит от исследуемой популяции. В таких странах как Великобритания, Нидерланды, Дания, наиболее распространенной формой является HNF1A-MODY, однако в Испании, Италии, Франции, Германии, Чехии преобладает GCK-MODY [133; 180]. Таким образом, в большинстве стран и, в России в том числе, превалирует GCK-MODY. При проведении исследовательской работы по частоте разных типов MODY следует учитывать этническую структуру обследуемой группы.

Одним из относительных критериев при направлении пациентов на МГИ генов, ассоциированных с MODY, является наследственность по НУО. Поэтому нами был подробно проанализированы характеристики семейного анамнеза у пробандов с MODY, 92 % из них имели родственников с СД. Достоверно чаще при MODY, чем при СД2, выявлялись родственники 1-й степени родства, они

чаще заболевали до 35 лет, имели меньший вес и гипергликемия диагностировалась более, чем в трех поколениях. При GCK-MODY отягощённая наследственность определялась в 96 %, при HNF1A-MODY – в 91 %. При построении регрессионной модели одним из наиболее значимых предикторов, ассоциированным с MODY, также оказалось наличие родственников, заболевших СД до 35 лет и более чем в трёх поколениях. Таким образом, по данным полученным при выполнении работы определено, что почти все пациенты с MODY имеют нескольких родственников с началом СД до 35 лет.

По данным Кураевой Т. Л. и соавт. НУО у одного или обоих родителей выявлены в 87,1 % случаев при GCK-MODY и в 94,4 % – при HNF1A-MODY [21], что сопоставимо с нашими данными. Кононеко И. В. и соавт. также описано наличие у лиц с MODY гипергликемии в нескольких поколениях [39]. В зарубежных исследованиях подробного анализа наследственности при MODY не приводится.

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики типа СД у лиц молодого возраста важным аспектом является подробное изучение наследственного анамнеза по НУО. Уже на этом этапе можно выделить группу для проведения МГИ.

Нарушения углеводного обмена, свойственные СД типа GCK-MODY, могут быть выявлены в любом возрасте. Умеренная непрогрессирующая гипергликемия при GCK-MODY возникает с рождения, но, оставаясь бессимптомной длительное время, может быть впервые обнаружена после 18 лет. В сравнительном исследовании Т. Л. Кураевой и соавт. по изучению GCK-MODY и HNF1A-MODY у детей в России [21] было показано, что при GCK-MODY гипергликемия определяется уже с рождения (в возрасте до 1 года у 13,4 %, минимальный возраст – 1 месяц), в отличие от HNF1A-MODY (минимальный возраст диагностики заболевания – 8 лет). По данным Кононенко И. В. и соавт. у 7 из 12 пациентов с GCK-MODY НУО были выявлены в возрасте до 18 лет [39]. В зарубежных публикациях также показан более поздний дебют HNF1A-MODY в сравнении с GCK-MODY. У 60 % пациентов, имеющих патогенные мутации в

гене *HNF1A*, СД развивается в возрасте до 25 лет, у 80 % – до 35 лет и у 95 % – до 55 лет [194]. Имеются данные, что локализация мутации в гене влияет на возраст верификации диагноза HNF1A-MODY. Так, при расположении мутации в 1–6-м экзонах гена средний возраст постановки диагноза MODY на 7 лет меньше, чем при носительстве мутации в 8–10-м экзонах гена [309].

В нашем исследовании медиана возраста пациентов с HNF1A-MODY при диагностике гипергликемии была тоже незначительно выше, чем при GCK-MODY (25 и 23 года соответственно). Однако возраст пациентов по нашим результатам при определении СД был старше, чем в описанных выше работах. Это связано с тем, что 67 % были старше 18 лет, тогда как в большинстве исследований группа для проведения МГИ формируется из лиц до 18 лет.

При диагностировании гипергликемии у лиц молодого возраста очень важно знать фенотипические признаки, характерные для каждого типа СД, чтобы при необходимости направить на МГИ для идентификации MODY. В нашей исследовательской работе было выявлено, что значимые различия в клинических симптомах при диагностировании СД у лиц с MODY и с СД2 были в видах гипергликемии. Так при MODY превалировала гипергликемия натощак, при СД2 – постпрандиальная. Однако внутри группы пациентов с MODY также были значимые различия: при GCK-MODY чаще определялась гипергликемия натощак, при HNF1A-MODY – гипергликемия натощак и постпрандиальная. Полученные нами результаты по видам гипергликемии при разных типах MODY сопоставимы с данными других учёных. По данным Steele A. S. et al., обследовавших 99 пациентов с мутациями в гене *GCK,* у них определялась лёгкая гипергликемия натощак, которая увеличивалась всего на 0,17 % в год [266]. В нескольких исследованиях показано преобладание постпрандиальной гипергликемии при HNF1A-MODY [14; 133]. Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики типа СД на основании показателей глюкозы нужно учитывать, что при GCK-MODY преобладает гипергликемия натощак, при СД2 – постпрандиальная, при HNF1A-MODY – оба вида выявляются с одинаковой частотой.

В клинических симптомах при диагностировании СД кроме вида гипергликемии между лицами с MODY и СД2 значимых различий не получено. Однако при анализе фенотипических признаков внутри группы пациентов с MODY было выявлено несколько различий. При GCK-MODY чаще, чем при других типах, отсутствовали клинические симптомы гипергликемии, а при HNF1A-MODY – реже. При СД2 реже, чем при GCK-MODY, но чаще, чем при HNF1A-MODY, наблюдалась асимптоматическое начало СД. Многие авторы отмечали асимптоматическое начало GCK-MODY [81; 170] и некоторые – СД2 [17]. Клинические проявления гипергликемии, такие как полидипсия и полиурия, чаще определялись при СД2. По данным литературы для HNF1A-MODY типична глюкозурия [14; 77], но в нашем исследовании она не выявлялась. Возможно, это связано с короткой продолжительностью HNF1A-MODY (медиана продолжительности СД составляла 3,5 года).

Таким образом, на начальном этапе проведения дифференциальной диагностики типа СД у лиц молодого возраста вид гипергликемии имеет наибольшее значение. Также следует учитывать наличие или отсутствие клинических симптомов при диагностировании СД.

В нашей исследовательской работе был проведён подробный анализ сопутствующих заболеваний у лиц с MODY, так как в литературе имеются единичные их описания, чаще в составе клинических случаев. При MODY превалировали АГ, дислипидемия, аллергия, полиморфные кожные высыпания и патология щитовидной железы. Частота АГ, аллергии, высыпаний на коже при MODY ранее не описывалась. В нашей исследовательской работе частота АГ составила 21 %; аллергии – 17,5 %; полиморфных кожных высыпаний и патологии щитовидной железы – 10,5 %. В зарубежных публикациях имеется только одно описание частоты аутоиммунного тиреоидита при GCK-MODY – 17 %, что было выше, чем при СД1 (10,5 %) и в группе контроля (2 %) [76]. В нашей исследовательской работе заболевания щитовидной железы при GCK-MODY выявлены в 8 % случаев. Обращает внимание диагностирование АГ в 21 % при нормальном ИМТ у лиц молодого возраста. Возможно, это связано с тем, что

АГ в основном определялась при HNF1A-MODY. При HNF1A-MODY нарушен обмен липидов [199], поэтому чаще, чем при других типах MODY диагностируются макроваскулярные осложнения и, возможно, АГ. Частота сопутствующих заболеваний при MODY в России была описана впервые.

При MODY достоверно реже, чем при СД2, определялись заболевания ЖКТ и избыточный вес. Избыточный вес и ожирение относятся к типичным признакам СД2 даже у лиц молодого возраста. Растёт распространённость ожирения среди детей и подростков в популяции, поэтому увеличивается и количество пациентов молодого возраста с избыточным весом при разных типах СД [132]. Мета-анализ, проведённый в Китае, показал, что частота ожирения среди детей и подростков выросла с 7,5 % в 2006–2010 гг. до 10,4 % в 2009–2014 гг. [155]. Сочетание избыточного веса и СД2 у данной возрастной группы приводят к липидным нарушениям с повышением ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ и снижением ХС-ЛПВП, что ассоциировано с развитием АГ и сердечно-сосудистых осложнений, в особенности, у девочек [66; 73; 92; 213].

В последние годы нередко появляются сообщения о дебюте MODY на фоне ожирения. При проведения крупного исследования TODAY, в котором изучались распространённость и характеристики СД2, MODY был диагностирован у 4,5 % детей и подростков с ожирением, которые ранее наблюдались с диагнозом СД2 [223]. По данным некоторых учёных, избыточный вес при HNF1A-MODY встречается чаще, чем при GCK-MODY, и составляет 24–33 % [1; 136]. В России был также описан случай сочетания HNF1A-MODY и СД2 у ребёнка 11 лет с избыточным весом [26]. При GCK-MODY избыточная масса тела определяется в 6,2 %; ожирение – в 1,6 % [14]. Но, в большинстве случаев для лиц с MODY характерен нормальный вес [184]. В нашей исследовательской работе избыточный вес при СД2 значимо чаще выявлялся как среди лиц с дебютом заболевания до 18 лет, так и после 18. При СД2 повышение ИМТ определялось в 27 %, при GCK-MODY – в 2 %, при HNF1A-MODY ни в одном случае. Таким образом, наши данные по GCK-MODY по частоте ожирения сопоставимы с результатами других учёных, по HNF1A-MODY – ниже, чем у других, при СД2 определена высокая

частота избыточного веса, что возможно, связано с тем, что в исследование включены в основном лица более старшего возраста (после 18 лет). При проведении дифференциального диагноза типа СД следует учитывать, что повышение ИМТ характерно для лиц с СД2, при MODY выявляется нормальный вес.

По нашим результатам, значимые различия между СД2 и MODY наблюдались также в частоте заболеваний ЖКТ у лиц старше 18 лет: 23 % и 8 % соответственно, ($p = 0,016$). В литературе имеются единичные публикации о диагностировании заболеваний ЖКТ у пациентов с MODY. Авторы Hu M. et al. показали, что при мутациях в гене *HNF1A* происходит супрессия miR-122, что приводит к развитию аденомы печени и является фактором риска развития рака печени [199]. Аденоматоз печени был диагностирован в 6,5 % при мутациях в гене *HNF1A* [197]. При CEL-MODY описано, что параллельно с дебютом СД в поджелудочной железе формируются множественные кисты, которые являются факторами риска для развития ЗНО [87]. По данным литературы при СД2 у лиц молодого возраста среди патологии пищеварительной системы преобладает неалкогольная жировая болезнь печени [190]. В нашей исследовательской работе описанных выше заболеваний пищеварительной системы не диагностировали, в большинстве случаев определялись хронический гастрит, желчекаменная болезнь и хронический панкреатит.

Впервые в России у пациентов с GCK-MODY было изучено состояние полости рта, у всех обследованных определялись нарушения разной интенсивности. Зарубежных публикаций по изучению данного аспекта также не выявлено. При СД2 у лиц молодого возраста имеются единичные описания заболеваний полости рта, которые составляют более 70 % [239].

В развитии хронических диабетических осложнений между пациентами с MODY и СД2 различий не выявлено. При обоих типах СД превалировала ДПН (21 % и 18,5 % соответственно). Наши данные по частоте ДПН при СД2 сопоставимы с данными других учёных, в которых показана аналогичная встречаемость ДПН (19–26 %) [33; 322]. Однако внутри группы пациентов с

MODY наблюдаются различия: у лиц с дебютом СД старше 18 лет при GCK-MODY реже выявлялась ДПН, младше 18 лет – нефропатия и ретинопатия чаще диагностировалась при HNF1A-MODY. Наши данные сопоставимы с данными других учёных. При GCK-MODY риск развития микро- и макрососудистых осложнений идентичен популяционному [26; 91]. Риск развития микрососудистых осложнений у пациентов с HNF1A-MODY такой же, как и при других типах СД, а риск развития макрососудистых осложнений выше, чем в популяции, и такой же, как при СД1 и СД2 [174]. Также при HNF1A-MODY показаны ниже значения ТГ и выше ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, чем при СД2 [196].

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностика MODY и СД2 у лиц молодого возраста на основании фенотипических признаков для MODY типичными являются следующие характеристики: наличие родственников с началом СД до 35 лет в нескольких поколениях с нормальным весом; у четверти пациентов определяется АГ; заболевания щитовидной железы; аллергия и высыпания на коже. Для СД2 типично наличие родственников с ожирением, наличие у пробандов избыточного веса и заболеваний ЖКТ. У пациентов с фенотипическими признаками MODY высокая вероятность наличия мутации в гене *GCK* при непрогрессирующей гипергликемии натощак с раннего возраста, асимптоматичным начале СД, нормальном весе пациентов, отсутствии осложнений, наличии заболеваний полости рта. Для мутаций в гене *HNF1A* типичным является нормальный вес пробандов, определение у них гипергликемии натощак и постпрандиальной, повышение ХС-ЛПНП, развитие у них ДПН, сосудистых осложнений, АГ и аденоматоза печени. Полученные данные начала каждого типа СД необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза при диагностике гипергликемии у лиц молодого возраста.

4.2 Обсуждение результатов лабораторных показателей при MODY

Многие исследователи отмечают, что при проведении дифференциальной

диагностики между MODY и другими типами, одним из основных лабораторных критериев является уровень С-пептида. Как при GCK-MODY, так и при HNF1A-MODY этот показатель выше, чем при СД1 продолжительностью более 3 лет [256; 316], но ниже, чем при СД2. Рекомендуется принимать значение С-пептида ниже 0,2 нг/мл, при котором больше вероятен СД1 [153; 289]. У большинства пациентов с GCK-MODY определяется уровень С-пептида в пределах референсных значений на протяжении всей жизни [250]. HNF1A-MODY характеризуется прогрессирующим течением с потерей функциональной активности β-клеток, поэтому наблюдается постепенное снижение С-пептида [40]. В нашей исследовательской работе разницы в уровни С-пептида между разными типами MODY и СД2 не получено, что, возможно, обусловлено небольшой продолжительностью СД.

В нашей исследовательской работе уровень HbA1c между MODY и СД2 также значимо не различался. Однако внутри группы пациентов с MODY самый высокий уровень выявлен при HNF1A-MODY, что было значимо выше, чем при GCK-MODY. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы. В исследованиях показано, что HbA1c при GCK-MODY составляет 6,3–6,4 % и не повышается со временем [14; 250]. При HNF1A-MODY содержание HbA1c повышено уже на начальной стадии заболевания и варьирует от 7 % до 10,5 % [14].

Нами впервые в России была изучена ВГ у лиц с GCK-MODY. В литературе описано два научных исследования, в которых гликемический профиль пациентов был проанализирован с использованием НМГ для HNF4A-MODY и GCK-MODY [102; 268].

Учёные из Ирландии в 2016 году проводили исследование HNF4A-MODY диабета с использованием НМГ и предположили, что врожденный гиперинсулинизм также может быть связан с мутациями в гене *HNF4A*. Двойной фенотип наблюдается в HNF4A-MODY с гиперинсулинемической гипогликемией в неонатальном периоде, прогрессирующем до диабета в зрелом возрасте. Характер и сроки перехода остаются слабо определёнными. Было проведено

шестилетнее исследование, в котором стремились диагностировать ВГ, в частности, эпизоды гипогликемии у пациентов с HNF4A-MODY с помощью непрерывной системы контроля глюкозы. В исследование было включало 10 пациентов, средний возраст которых составлял 21 год. Данной группе пациентов периодически устанавливался прибор НМГ в течение 72 часов. Были выявлены эпизоды бессимптомной гипогликемии в группе с мутациями в *HNF4A*, которые не были обусловлены отсутствием еды или физической нагрузкой. Клиническое последствие эпизодов бессимптомной гипогликемии в когорте MODY остаётся неизвестным. Авторы выдвинули предположение о том, что пролонгированная гиперинсулинемическая фаза во взрослом возрасте ответственна за заметные гипогликемические эпизоды [268]. Таким образом, анализ ВГ с использованием современных портативных систем успешно был использован для изучения характера течения моногенной формы сахарного диабета.

В Турции НМГ проводился 8 пациентам с GCK-MODY, у которых гликированный гемоглобин не превышал 7 %. Показано, что у 50 % пациентов значения глюкозы в течение суток превышали нормальные диапазоны. Таким образом, хотя при GCK-MODY наблюдаются невысокий уровень глюкозы, он всё равно требует коррекции (рекомендации по питанию и образу жизни) [102]. Данное исследование является единственным, в котором НМГ использовался для изучения ВГ при мутациях в гене *GCK*.

В нашей исследовательской работе НМГ проведено 20 пациентам с GCK-MODY. Гипогликемия лёгкой степени определялась в 36 % при верификации MODY до коррекции терапии, не выявлялась в ночное время. ВГ у пациентов минимальная, соответствует таковой у лиц, с нормогликемией. Таким образом, для лиц с MODY по данным НМГ характерна невысокая гипергликемия с низкой вариабельностью.

По полученным нами результатам уровень липидов между пациентами с MODY и с СД2 не различался. Однако внутри группы лиц с MODY получены значимые различия: при HNF1A-MODY чаще определялось повышение ОХС и снижение ХС-ЛПВП, чем при GCK-MODY. При GCK-MODY наблюдался ниже

уровень ХС-ЛПНП, чем при других типах СД. В исследованиях показано, что средний уровень ОХС при GCK-MODY составляет (4,58 ± 1,02) ммоль/л; ХС-ЛПНП – (2,52 ± 1,02) ммоль/л; ХС-ЛПВП – (1,4 ± 0,23) ммоль/л; ТГ – (0,99 ± 0,35) ммоль/л [250]. По данным Wędrychowicz A. et al., у лиц с GCK-MODY повышение ОХС выявлено в 13,5 % случаев, ХС-ЛПНП – в 16,2 % [250]. По данным литературы, дислипидемия может определяться у пациентов с GCK-MODY, но реже, чем при СД2 [119]. Мутации в гене *GCK* приводят к подавлению гликолиза и снижению продукции гликогена и малонил-КоА [212]. Последняя является регулятором липидного метаболизма. Эти изменения приводят к снижению уровня ТГ и повышению ХС-ЛПВП [154]. По сравнению с СД1 у лиц с GCK-MODY также определяется более низкий уровень ОХС и ХС-ЛПНП [316]. В нашем исследовании также выявлено только повышение ОХС и ХС-ЛПНП (в 25 % и 19 % соответственно), не определено снижение ХС-ЛПВП, а гипертриглицеридемия была у 6 %, что сопоставимо с данными других учёных.

В нашей исследовательской работе у лиц с HNF1A-MODY выявлено повышение ОХС (56 %) и снижение ХС-ЛПВП (31 %). Повышение ТГ и ХС-ЛПНП определено у 6 % и 19 % соответственно. При дефекте в гене *HNF1A* наблюдается увеличение синтеза желчных кислот, что влияет на уровень ОХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП [57]. Недавние исследования показали, что ген *HNF1A* регулирует функцию PCSK9 через miR-122, что также приводит к снижению ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП [65]. По сравнению с СД2 при HNF1A-MODY определяется ниже уровень ХС-ЛПНП и ТГ [165; 201]. Таким образом, при дислипидемии у лиц с HNF1A-MODY наблюдается повышение ОХС и снижение ХС-ЛПВП, что также показано и в нашем исследовании.

По данным литературы, уровень СРБ значимо различается при MODY и СД2. При HNF1A-MODY уровень СРБ ниже 0,5 мг/л, а при СД2 – выше. Также у лиц с мутациями в гене *HNF1A* уровень СРБ ниже, чем у пациентов с GCK-MODY и HNF4A-MODY [45]. В нашей исследовательской работе различия не получены, возможно, из-за небольшой продолжительности СД.

Далее были изучены ассоциации клинических и лабораторных показателей с типом СД, наиболее значимые использованы в построении модели бинарной логистической регрессии. Значимые ассоциации определены между MODY и наличием родственников с началом НУО до 35 лет, более чем в трёх поколениях. При СД2 основными факторами были избыточный вес и ожирение у пациентов и наличие родственников с повышенным весом. Таким образом, эти параметры являются основными при проведении дифференциального диагноза типа СД у лиц молодого возраста.

4.3 Обсуждение результатов использования сахароснижающей терапии

При изучении сахароснижающей терапии значимых различий между лицами с MODY и с СД2 не выявлено. Но, пациенты с GCK-MODY чаще используют рациональное питание для достижения нормогликемии, чем с HNF1A-MODY. При HNF1A-MODY чаще используется ПССП. До проведения МГИ большинство лиц с MODY использовали метформин (71 %); треть (33 %) – ПСМ и ингибиторы ДПП-4; 9,5 % – ингибиторы НГЛТ2.

Ранее было показано, что при GCK-MODY показатели HbA1c не отличаются у лиц, которые используют медикаментозную терапию (инсулин и ПССП) и без нее (6,5 % и 6,4 % соответственно) [106]. При использовании инсулина в малых дозах, у лиц с мутациями в гене *GCK* снижается секреция эндогенного инсулина и в дальнейшем в лечении понадобятся более высокие дозы [106]. Также при данном типе СД не рекомендованы ингибиторы НГЛТ2, которые увеличивают риск развития глюкозурии [51]. Выявлено, что при GCK-MODY количество вырабатываемых инкретинов и глюкагона идентично здоровым лицам [240]. Поэтому действие ингибиторов ДПП-4 при GCK-MODY пока неизвестно.

При HNF1A-MODY вырабатывается нормальное количество инкретинов, но нарушен его эффект и повышенное ДПП-4 [240]. Недавние исследования показали эффективность в лечении пациентов с HNF1A-MODY агонистами ГПП-

1 (лираглутидом), которые вызывали такое же снижение постпрандиальной гликемии, как при терапии глимепиридом, но при этом гипогликемии определялись в 10 раз реже [150]. Так же эффективность лираглутида была описана при использовании у молодых пациентов с мутациями в гене *HNF1A* в сравнении с ПСМ [217]. Пациенты с HNF1A-MODY имеют высокую чувствительность к ПСМ, которые стимулируют нарушенную секрецию инсулина через SUR рецепторы [315]. Из-за более высокого риска гипогликемии требуется назначение низкой начальной дозы и постепенная её титрация [315]. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование показало, что у пациентов с HNF1A-MODY наблюдалось в пять раз большее снижение уровня гликемии натощак при приёме гликлазида, чем у пациентов с СД2, а метформин был одинаково эффективен в обеих группах [194]. Эффективность метформина у лиц с HNF1A-MODY ниже, чем ПСМ [120]. Таким образом, в минимальных дозах ПСМ являются терапией первой линии у пациентов с HNF1A-MODY и HNF4A-MODY.

В нашей исследовательской работе до проведения МГИ большинство пациентов использовали метформин, так как ранее у них был диагностирован СД2. Однако после верификации типа СД они были переведены на ПСМ и ингибиторы ДПП-4 с положительным эффектом. Таким образом, наши данные о высокой эффективности ПСМ и ингибиторов ДПП-4 сопоставимы с данными литературы. В нашем исследовании ингибиторы ДПП-4 и ПСМ использовались с одинаковой частотой.

4.4 Обсуждение результатов трёхлетнего наблюдения за лицами с MODY

По данным литературы имеются единичные публикации с описанием динамического наблюдения за группой пациентов с MODY. В основном при проведении таких исследовательских работ оценивались изменения в сахароснижающей терапии и влияние её на показатели углеводного обмена. Shepherd M. et al. описали наблюдение за 61 пациентом с подтвержденным MODY

в течение 24 месяцев [52]. Целью данной работы была оценка изменений сахароснижающей терапии после проведения МГИ. По их результатам у 76 % пациентов после верификации типа СД была изменена сахароснижающая терапия, у 64 % из них через два года были достигнуты целевые значения углеводного обмена. Но в таких работах не оценивались изменения в частоте клинических проявлениях гипергликемии, в развитии сопутствующих состояний и диабетических осложнений. Ретроспективно в нескольких исследованиях были сделаны выводы о непрогрессирующем течении GCK-MODY [271; 313] и прогрессирующем HNF1A-MODY [300].

В основном выводы о течении различных типов MODY делаются ретроспективно на основании описания клинических случаев [34; 39]. В нашей исследовательской работе группы пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY после проведения МГИ находились под наблюдением в течение трех лет. Клинический осмотр, лабораторные методы исследования были выполнены на 1-м осмотре и через 3 года. На основании полученных клинических и лабораторных данных были сделаны выводы. Так при GCK-MODY действительно наблюдалось бессимптомное, непрогрессирующее течение СД, гипергликемия натощак сохранялась в течение всего наблюдения, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию. Половина пациентов достигали целевых показателей углеводного обмена рациональным питанием, два человека с GCK-MODY в течение трёх лет после определения диагноза переведены с инсулинотерапии на ПССП, что значительно улучшило их качество жизни.

При HNF1A-MODY у большинства пациентов определялись клинические симптомы НУО, гипергликемия натощак и постпрандиальная при диагностировании заболевания и через три года после верификации заболевания. У пациентов с HNF1A-MODY диабетом определяется сохранённая секреция β-клеток, при диагностировании СД достигнуты целевые показатели HbA1c, уровень которого незначимо увеличился через три года. Большая часть пациентов достигает нормогликемии ПССП, среди которых до верификации HNF1A-MODY большинство пациентов использовали метформин, после – ингибиторы ДПП-4.

Таким образом, полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы по течению MODY, но при этом проведён более детальный анализ клинических характеристик. Однако нами впервые в России проведено и описано динамическое наблюдение именно за группами лиц с двумя самыми распространёнными типами MODY.

4.5 Обсуждение результатов течения беременности при MODY

По данным литературы частота MODY среди женщин с ГСД и отягощённым семейным анамнезом по НУО может составлять до 18 % [101]. В нашей исследовательской работе MODY диагностирован в 39 % случаев, 89 % женщин имели отягощённую наследственность по СД, достоверные различия выявлены между наличием родственников до 35 лет с НУО и родственников с избыточным весом у лиц с MODY и ГСД. В данной работе был получен более высокий процент частоты MODY, но при этом для проведения МГИ использовались более строгие критерии: кроме наследственного анамнеза, учитывался вес пациенток до беременности.

Наиболее изученным типом MODY при беременности является GCK-MODY. В нашем исследовании он был верифицирован у 78 % беременных женщин с MODY. Такие критерии как нормальный вес до беременности, отягощённый семейный анамнез по НУО, потребность в инсулине только во время беременности с последующим достижением нормогликемии диетой, могут помочь направить на исследование гена *GCK* у женщин с ГСД в анамнезе [195]. Однако в исследовании A. Chakera и соавт. наличие отягощённого анамнеза у беременных с GCK-MODY и с ГСД не различалось, но у пациенток с мутацией определялся ниже ИМТ (менее 21 кг/м^2) и выше уровень гликемии натощак (более 5,5 ммоль/л) [295]. По нашим результатам также не было получено значимых различий между ИМТ и уровнем гипергликемии пациенток с положительными и негативными мутациями в генах, ассоциированных с MODY.

У ребёнка имеется 50 % вероятность наследования идентичной мутации от

матери и именно генотип плода определяет необходимость назначения инсулинотерапии [271]. Если у плода нет мутации в гене *GCK*, а у матери патология определяется, тогда у плода будет наблюдаться избыточная секреция инсулина и, как следствие, макросомия (в среднем, вес плода на 700 г выше) [260]. В данном случае, при ведении беременности будет оправдано назначение инсулина в небольших дозах [295]. По данным Зубковой Н.А. и соавт., получено достоверное снижение показателей веса у детей с мутациями в гене *GCK*, чьи матери получали инсулинотерапию во время беременности [5]. Однако оно укладывается в диапазон допустимых значений и не опосредует риски, связанные с гипотрофией новорожденного.

Генетическое тестирование на наличие мутации у плода проводится либо на 24–26-й неделе гестации методом амниоцентеза, либо неинвазивным методом исследования ДНК плода, выделенной из крови матери, и после полученных результатов решается дальнейшая тактика ведения беременной женщины. В отсутствии возможности проведения генотипирования плода, используется УЗИ исследование для мониторинга окружности живота плода, начиная с 26-й недели беременности. При наличии ультразвуковых признаков увеличенной окружности живота плода более 75-й процентили наблюдается необходимость в назначении инсулинотерапии [60]. В нашей исследовательской работе значимых различий в весе детей, рождённых от материй, использующих инсулинотерапию и на рациональном питании, не получено.

4.6 Обсуждение результатов описания редких случаев MODY

В нашей исследовательской работе были верифицированы два редких типа MODY: HNF1B-MODY и ABCC8-MODY.

Особенностью течения ABCC8-MODY у наблюдавшегося нами пациента явилась сравнительно поздняя (в 27 лет) клиническая манифестация заболевания, сопровождавшаяся повышением гликемии до высоких цифр; отсутствие кетоза; развитие микрососудистых осложнений (ретино-, нефро- и нейропатии) при

небольшой длительности клинического течения заболевания; быстрое прогрессирование диабетической ретинопатии; сочетание диабета с артериальной гипертензией, дислипидемией, гиперурикемией, неврологической патологией; раннее (относительно возраста) появление признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий. В литературе не описаны диабетические осложнения, ассоциированные с ABCC8-MODY.

В нашем клиническом случае у пробанда диагностированы ранние микрососудистые осложнения, развитие которых, возможно, связано с изменениями в генах липидного обмена. У пациента верифицирована миссенс замена rs 4238001 (p.Gly2Ser) в гене SCARB1 в гомозиготном варианте по редкому аллелю T (MAF = 0,06). С помощью онлайн-программы прогнозирования структуры белка PolyPhen-2 получены данные о высокой вероятности повреждающего действия rs 4238001 на функцию белка, кодируемого геном SCARB1 (score Polyphen 2–1.000). Ген SCARB1 – scavenger receptor class B member 1 – один из нескольких рецепторов на поверхности клеток, которые играют важную роль в регулировании метаболизма липопротеинов, участвуя в транспорте эфиров холестерина [321]. Полиморфизм гена SCARB1 ассоциирован с плазменными уровнями ХС-ЛПВП, ТГ. Мутации в гене SCARB1 могут быть причиной развития дислипидемии [139].

В литературе описаны единичные случаи ABCC8-MODY, которые отличаются по клиническому течению [20; 131]. Представляет интерес клинический случай с описанием судорог неясного генеза в детском возрасте у отца пробанда с ABCC8-MODY, у которого также верифирован СД, ассоциированный с мутацией в гене *ABCC8,* в возрасте 28 лет [58]. У наблюдаемого нами пациента также в детском возрасте был судорожный синдром, при этом эпилепсия и другие органические неврологические заболевания были исключены.

Носители мутаций в гене *ABCC8* обычно чувствительны к ПСМ, что связано с действием данного класса препаратов на SUR рецепторы, функция которых нарушается при ABCC8-MODY [53]. У описанного нами пациента

лечение гликлазидом МВ в средней терапевтической дозе оказалось довольно эффективным, но сопровождалось значительной ВГ. С учетом быстрого развития сосудистых поражений у пациента, представлялось важным избежать эпизодов гипо- и гипергликемии, тем самым уменьшить ВГ. Таким образом, нужен был второй сахароснижающий препарат с минимальным риском гипогликемий, снижаюший ВГ, и, имеющий инсулиннезависимый механизм действия [16]. Всеми этими характеристиками обладают препараты класса НГЛТ2 [127], поэтому был назначен эмпаглифлозин с положительным эффектом. Насколько нам известно, данное сообщение является первым описанием в российской литературе применения ингибитора SGLT2 в лечении пациентов с MODY.

Диагностированный HNF1B-MODY также отличался неклассическим течением. У 27 летней женщине во время беременности был диагностирован СД, который имел прогрессирующее развитие с возникновением абсолютной инсулиновой недостаточностью. Других фенотипических проявлений характерных для данного типа СД, таких как почечная патология, не выявлено. Но были выявлены нарушения ещё в гене *PTPN22,* ассоциированные с НУО, которые могли быть причиной агрессивного заболевания.

Таким образом, при диагностировании редких типов MODY необходим персонализированный подход при ведении этих пациентов и назначении сахароснижающей терапии.

Полученные результаты сопоставимы с данными литературы и показывают гетерогенность внутри группы MODY: от лёгкой гипергликемии – до быстро прогрессирующего СД. Основными характеристиками, отличающими любые типы MODY от СД2, являются отягощённая наследственность по НУО и нормальный вес, что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза типа СД у лиц с началом заболевания до 35 лет.

Течение беременности у женщин с MODY значимо не отличалась от лиц с негативными мутациями. Различия выявлены только в отягощённой наследственности по НУО, что важно учитывать при определении типа СД у беременных.

Верифицированные нами редкие типы MODY были примерами дигенного наследования, которое ранее было показано при MODY. Их течение отличалось от описанных ранее случаев идентичных типов.

Таким образом, при проведении дифференциального диагноза у лиц с началом СД до 35 лет необходимо тщательно собирать анамнез по наследственности и учитывать вес пациентов. При назначении сахароснижающей терапии и ведении беременности применяется персонализированный подход к пациенту.

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 мониторирования 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

гипертонии и дислипидемии (гиперхолестеринемии, гиперХС-ЛПНП, гипоХС-ЛПВП).

7. При GCK-MODY половина пациентов молодого возраста достигают 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 маркёрами 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 гипергликемии 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 и 2 степени родства с началом заболевания до 35 лет, гипергликемия более чем в 3х 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 GCK-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 [ShieldsB.M. etal., 2012] и собственных результатов разработана схема дифференциальной диагностики типа СД у пациентов с началом заболевания до 35 лет (рисунок 2).

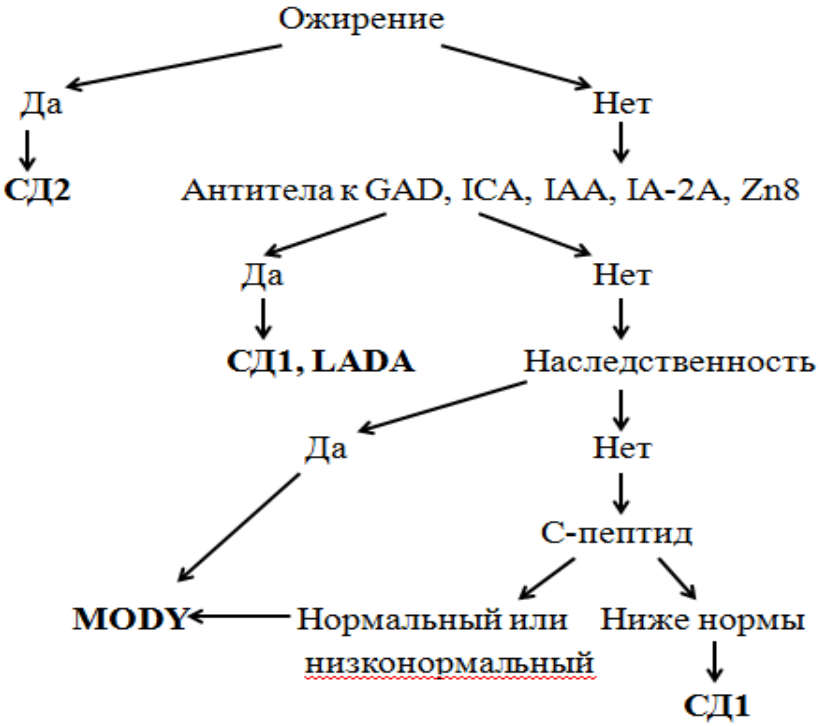

Рисунок 4 – Схема дифференциальной диагностики типа СД у пациентов с началом заболевания до 35 лет

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 сердечно-сосудистых заболеваний.

Для лиц молодого возраста с диагностированным MODY диабетом 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 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
ГПП1	глюкагонподобный пептид 1
ГСД	гестационный сахарный диабет
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДПН	диабетическая полинейропатия
ДПП-4	дипептидилпептидаза 4
ДР	диабетическая ретинопатия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
Индекс КПП	количество поверхностей зубов с кариесом и пломбами
Индекс КПУ	сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов
Индекс PMA	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
ИТ	инсулинотерапия
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
ОНП	однонуклеотидных полиморфизмов
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПГТТ	пероральный глюкозотолерантный тест
ПСМ	препараты сульфонилмочевины
ПССП	пероральные сахароснижающие препараты
ПЦР	полимеразная цепная рекция
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 хаболевания
СФО	Сибирский Федеральный округ
ТГ	триглицериды
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
УО	углеводный обмен
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦНС	центральная нервная система
ЩЖ	щитовидная железа;
ADRR	(Average Daily Rick Range) - среднее значение рисков гипо/гипергликемии
BG	среднесуточный уровень глюкозы
CV	коэффициент вариации

GAD	glutamic acid decarboxylase antibodies
GCK	glucokinase
GI	индекс гингивита
HbA1c	гликированный гемоглобин
HBGI	(Hight Blood Glucose Index) - индекс риска гипергликемии
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1
IDF	международная диабетическая ассоциация
IAA	insulin antibodies
IA-2A	cytoplasmic islet cell antibody 512
ICA	islet cell antibodies
LBGI	(Low Blood Glucose Index), индекс риска гипогликемии
MAG	скорость изменения уровня глюкозы
MAGE	Средняя амплитуда колебаний гликемии
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
PBI	индекс степени кровоточивости десен
PDI	пародонтальный индекс
PI	индекс зубного налёта
SD	(Standard deviation) - степень разброса значений гликемии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления / Е. А. Сечко, Т. Л. Кураева, Л. И. Зильберман [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 16–22.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / Минздрав России, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; под ред. И. И. Дедова [и др.]. – Москва, 2017. – Вып. 8. – ISBN 978-5-91487-090-1 // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1–121. – URL:https://elibrary.ru/download/elibrary_28421700_59355752.pdf. – (дата обращения: 26.08.2020). – DOI: 10.14341/DM20171S8.

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / Минздрав России, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; под редакцией И. И. Дедова [и др.]. – Москва, 2019. – Вып. 9 (дополненный). – Текст : электронный // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (S1). – С. 1–145. – URL: http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf. – (дата обращения: 21.03.2020). – DOI: 10.14341/DM221S1.

4. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири / С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, О. В. Сазонова [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 113–118.

5. Весо-ростовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы / Н. А. Зубкова, Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 92–98.

6. Генетика сахарного диабета у детей и подростков : пособие для врачей / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов [и др.]; Министерство здравоохранения РФ, Эндокринологический найчный центр РАМН. – Москва, 2003. – 72 с. – URL: http://geum.ru/aref/4915-1-ministerstvo-zdravoohraneniya-

rossiyskoy-federacii-endokrinologicheskiy-nauchniy-centr-ramn-genetika-sah-ref.php (дата обращения: 25.02.2020). – Текст : электронный.

7. Дедов, И. И. Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков / И. И. Дедов, О. В. Ремизов, В. А. Петеркова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2000. – Т. 79, № 6. – С. 18–19.

8. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.

9. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β-клеток. Классический иммунофлюоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину / А. В. Тимофеев, К. А. Горст, В. Ю. Уваров [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 331–340.

10. Доклинический сахарный диабет 1 типа: случай из практики / Ю. В. Самойлова, Т. А. Филиппова, Т. В. Кошмелева [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 38.

11. Жорова, В. Е. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения / В. Е. Жорова, З. Ш. Манасова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 354–360.

12. Зильберман, Л. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков / Л. И. Зильберман, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова; Институт детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. – Москва, 2013. – 28 с. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/mno.pdf. – (дата обращения: 26.08.2020). – Текст : электронный.

13. Климонтов, В. В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина; Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии. – Новосибирск : Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2016. – 304 с. – ISBN: 978-5-4437-0578-1.

14. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1-3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS / Н. А. Зубкова, О. А. Гиоева, Ю. В. Тихонович [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 369–378.

15. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY с дигенным и олигогенным наследованием, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования / О. А. Гиоева, Н. А. Зубкова, Ю. В. Тихонович [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 20–27.

16. Кононенко, И. В. SGLT2: новые подходы к комбинированной терапии / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 10–17.

17. Кураева, Т. Л. Клиника и дифференциальная диагностика сахарного диабета 2 типа в детском возрасте / Т. Л. Кураева, И. А. Дубинина // Сахарный диабет. – 2009. – № 3. – С. 16–21.

18. Кураева, Т. Л. Неиммунные формы сахарного диабета у детей / Т. Л. Кураева, Л. И. Зильберман // Детская эндокринология. – 2010. – № 7. – С. 101–106.

19. Леонтьева, И. В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с артериальной гипертензией (проект) / И. В. Леонтьева, Л. И. Агапитов, И. В. Плотникова; Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. – Москва, 2015. – 35 с. – URL: http://ipenant.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2015/10/arter_hyper.pdf (lfnf j,hfotybz (дата обращения: 25.02.2020). – Текст : электронный.

20. Молекулярно-генетическая верификация и лечение неонатального сахарного диабета, обусловленного дефектами АТФ-зависимых калиевых каналов: результаты наблюдения 9 больных и первое описание мутаций гена ABCC8 в России / И. И. Дедов, Ю. В. Тихонович, Е. Е. Петряйкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 2. – С. 3–8.

21. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России / Т. Л. Кураева, Е. А. Сечко, Л. И. Зильберман [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 5. – С. 14–25.

22. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных / Н. А. Зубкова, Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 274–280.

23. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена PAX4 (MODY9), – первое описание в России / Н. А. Зубкова, О. А. Гиоева, В. М. Петров [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 384–387.

24. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России / О. А. Гиоева, А. А. Колодкина, Е. В. Васильев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 16–20.

25. Ожирение / под редакцией И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : МИА, 2004. – 456 с. – ISBN 5-8948-1260-7.

26. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа / Т. Л. Кураева, Е. А. Сечко, И. А. Еремина [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 88–93.

27. Пакин, В. С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета / В. С. Пакин // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 204–207

28. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A / Н. А. Зубкова, О. А. Гиоева,

Ю. В. Тихонович [и др.] // World J. Personal. Med. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 40–48.

29. Петрухин, В. А. Гестационный сахарный диабет / В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 48–51.

30. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска / С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, С. К. Малютина [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 329–334.

31. Самойлова, Ю. Г. Анализ заболеваемости и распространенности сахарного диабета типа 1 среди детей и подростков Томской области / Ю. Г. Самойлова, А. В. Энерт // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 148–154.

32. Сахарный диабет 1 типа. Вопросы иммунопатогенеза / Т. В. Саприна, Т. С. Прохоренко, Н. В. Рязанцева [и др.]. – Томск : Печатная мануфактура, 2016. – 120 с. – ISBN 978-5-9447-6326-6.

33. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т 21, № 3. – С. 144–159.

34. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания / Н. А. Зубкова, Н. Ю. Арбатская, Е. Е. Петряйкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 51–56.

35. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, В. А. Петеркова [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 392–402.

36. 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.

37. Султанова, Л. М. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей / Л. М. Султанова, Л. Р. Гайсина, М. Р. Шайдуллина // Практическая медицина. – 2008. – № 3. –С. 43–45.

38. Суплотова, Л. А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте / Л. А. Суплотова, Л. Н. Бельчикова, Н. А. Рожнова // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 11–13.

39. Трудности диагностики сахарного диабета типа MODY2 у взрослых / И. В. Кононенко, А. А. Глибка, Н. А. Зубкова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 384–391.

40. Трудности дифференциальной диагностики MODY3 при ожирении / Е. А. Сечко, Е. А. Андрианова, О. Н. Иванова, Т. Л. Кураева // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 2. – С. 116–120.

41. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / М. В. Шестакова, М. Ш. Шамхалова, И. Я. Ярек-Мартынова [и др.]; Российская ассоциация эндокринологов. – 2014. – 39 с. – URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pohki.pdf (дата обращения: 25.02.2020). – Текст : электронный.

42. Шаповальянц, О. С. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8 / О. С. Шаповальянц, Т. В. Никонова // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 18–22.

43. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – № 10. – С. 4–13.

44. A family with the Arg103Pro mutation in the NEUROD1 gene detected by next-generation sequencing – Clinical characteristics of mutation carriers / M. Szopa, A. H. Ludwig-Galezowska, P. Radkowski [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2016. – Vol. 59, № 2. – P. 75–79.

45. A large multi-centre European study validates high-sensitivity Creactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes / G. Thanabalasingham, N. Shah, M. Vaxillaire [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, № 11. – P. 2801–2810.

46. A method and server for predicting damaging missense mutations / I. A. Adzhubei, S. Schmidt, L. Peshkin [et al.] // Nat. Methods. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 248–249.

47. A New Susceptibility Locus for Myocardial Infarction, Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, and Dyslipidemia on Chromosome 12q24 / S. M. Wakil, N. P. Muiya, A. I. Tahir [et al.]. – Text : electronic // Dis. Markers. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–10. – URL: https://www.hindawi.com/journals/dm/2014/291419/ (date of the application: 11.02.2020). – DOI: 10.1155/2014/291419.

48. A novel BLK-induced tumor model / D. L. Petersen, J. Berthelsen, A. Willerslev-Olsen [et al.] // Tumour Biol. – 2017. – Vol. 39, № 7. – P. 1010428317714196.

49. A Novel p.L145Q Mutation in the HNF1B Gene in a Case of Maturity-onset Diabetes of the Young Type 5 (MODY5) / T. Kato, D. Tanaka, S. Muro [et al.] // Intern. Med. – 2018. – Vol. 57, № 14. – P. 2035–2039.

50. A review on hepatocyte nuclear factor-1beta and tumor / D. D. Yu, S. W. Guo, Y. Y. Jing [et al.] // Cell. Biosci. – 2015. – № 5. – P. 58.

51. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus / J. Hohendorff, M. Szopa, J. Skupien [et al.] // Endocrine. – 2017. Vol. 57, № 2. – P. 272–279.

52. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin / M. H. Shepherd, B. M. Shields, M. Hudson [et al.] // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, № 12. – P. 2520–2527.

53. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus / P. Haghverdizadeh, M. S. Haerian, P. Haghverdizadeh, B. S. Haerian // Gene. – 2014. – Vol. 545, № 2. –

P. 198–204.

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

55. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study / A. Carlsson, M. Shepherd, S. Ellard [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 82–89.

56. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents / E. Feigerlová, S. Pruhová , L. Dittertová [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2006. – Vol. 165, № 7. – P. 446–452.

57. Alterations in bile acid synthesis in carriers of hepatocyte nuclear factor 1alpha mutations / E. Ekholm, R. Nilsson, L. Groop [et al.] // J. Int. Med. – 2013. – Vol. 274. – P. 263–272.

58. Alternating hypoglycemia and hyperglycemia in a toddler with a homozygous p.R1419H ABCC8 mutation: an unusual clinical picture / S. Harel, A. S. Cohen, K. Hussain [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 28, № 3–4. – P. 345–351.

59. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood / R. E. Kavey, S. R. Daniels, R. M. Lauer [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1562–1566.

60. Antenatal diagnosis of fetal genotype determines if maternal hyperglycemia due to a glucokinase mutation requires treatment / A. Chakera, V. L. Carleton, S. Ellard [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P. 1832–1834.

61. APPL1 potentiates insulin secretion in pancreatic β cells by enhancing protein kinase Akt-dependent expression of SNARE proteins in mice / K. K. Cheng, K. S. Lam, D. Wu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2012. – Vol. 109, № 23. – P. 8919–8924.

62. APPL1-Mediating Leptin Signaling Contributes to Proliferation and Migration of Cancer Cells / Y. Ding, Y. Cao, B. Wang [et al.] // PLoS One. – 2016. –

Vol. 11, № 11. – P. e0166172.

63. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins / Z. Liu, T. Xiao, X. Peng [et al.] // Cell. Signal. – 2017. – Vol. 32. – P. 76–84.

64. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects / K. Clément, M. E. Pueyo, M. Vaxillaire [et al.] // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39, № 1. – P. 82–90.

65. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis / M. G. Silverman, B. A. Ference, K. Im [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 316, № 12. – P. 1289–1297.

66. Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis / W. Li, Q. Liu, X. Deng [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2017. – Vol. 14, № 11. – P. e1377.

67. Association between TNFSF4 and BLK gene polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis / Y. Shen, Y. Liu, X. Q. Wang [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. 3224–3232.

68. Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4. Possible link to beta cell regenerative capacity / A. Biason-Lauber, B. Boehm, M. Lang-Muritano [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 5. – P. 900–905.

69. Association of FAM167A-BLK rs2736340 Polymorphism with Susceptibility to Autoimmune Diseases: A Meta-Analysis / Y. Zhou, X. Li, G. Wang, X. Li // Immunol. Invest. – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 336–348.

70. Association of polymorphic markers of genes FTO, KCNJ11, CDKAL1, SLC30A8, and CDKN2B with type 2 diabetes mellitus in the Russian population / A. G. Nikitin, V. Y. Potapov, O. I. Brovkina [et al.] // Peer J. – 2017. – Vol. 13. – P. 5e3414.

71. Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus / N. Shaat, M. Ekelund, A. Lernmark [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 12. – P. 2544–2551.

72. Association of type 2 diabetes susceptibility loci with peripheral nerve

function in a Chinese population with diabetes / J. Lu, Y. Luo, J. Wang [et al.] // J. Diabetes Investig. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 115–120.

73. Associations between maternal age at menarche and anthropometric and metabolic parameters in the adolescent offspring / Y. Hong, S. E. Maessen, G. Dong [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2019. – Vol. 90. – P. 702–710.

74. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: Clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations / G. Thanabalasingham, K. Kaur, F. Talbot [et al.] // Diabet. Med. – 2013. – Vol. 30, № 8. – P. 233–238.

75. Autism in three patients with cystic or hyperechogenic kidneys and chromosome 17q12 deletion / C. Loirat, C. Bellanné-Chantelot, I. Hussonet [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 3430–3433.

76. Autoimmune Thyroid Diseases in Children and Adolescents with Maturity Onset Diabetes of the Young Type 2 / V. Calcaterra, C. Regalbuto, G. Dobbiani [et al.] // Horm. Res. Paediatr. – 2019. – Vol. 92. – P. 52–55.

77. Begum, S. Hepatic Nuclear Factor 1 Alpha (HNF-1α) In Human Physiology and Molecular Medicine / S. Begum // Curr. Mol. Pharmacol. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 50–56.

78. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young / S. Ellard, C. Bellanne-Chantelot, A. T. Hattersley [et al.] // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 546–553.

79. Binding polymorphism in the DNA bound state of the Pdx1 homeodomain / V. Babin, D. Wang, R. B. Rose, C. Sagui // PLoS Comput. Biol. – 2013. – Vol. 9, № 8. – P. e 1003160.

80. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids / T. M. Teslovich, K. Musunuru, A. V. Smith [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 466. – P. 707–713.

81. Bishay, R. H. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY / R. H. Bishay, J. R. Greenfield // Med. J. Aust. – 2016. – Vol. 205, № 10. – P. 480–485.

82. BLK and BANK1 polymorphisms and interactions are associated in Mexican patients with systemic lupus erythematosus / J. Ramírez-Bello, S. Jiménez-Morales, I. Montufar-Robles [et al.] // Inflamm. Res. – 2019. – Vol. 68, № 8. – P. 705–713.

83. Both PAX4 and MAFA are expressed in a substantial proportion of normal human pancreatic alpha cells and deregulated in patients with type 2 diabetes / R. Bonnavion, R. Jaafar, J. Kerr-Conte [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e 72194.

84. Bowden, S. A. Triple diabetes: coexistence of type 1 diabetes mellitus and a novel mutation in the gene responsible for MODY3 in an overweigth adolescent / S. A. Bowden, R. P. Hoffman // Pediatr. Diabetes. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 162–164.

85. Browning of human adipocytes requires KLF11 and reprogramming of PPARγ superenhancers / A. Loft, I. Forss, M. S. Siersbæk [et al.] // Genes Dev. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 7–22.

86. Carboxyl-ester lipase maturity-onset diabetes of the young disease protein biomarkers in secretin-stimulated duodenal juice / Y. Bjorlykke, H. Vethe, M.Vaudel [et al.] // J. Proteome Res. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 521–530.

87. Carboxyl-ester lipase maturity-onset diabetes of the young is associated with development of pancreatic cysts and upregulated MAPK signaling in secretin-stimulated duodenal fluid / H. Ræder, F. E. McAllister, E. Tjora [et al.] // Diabetes. – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 259–269.

88. Case Report: Identification of an HNF1B p.Arg527Gln mutation in a Maltese patient with atypical early onset diabetes and diabetic nephropathy / N. P. Pace, J. Craus, A. Felice, J. Vassallo // BMC Endocrinol. Disord. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 28.

89. Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: The TODAY Cohort at Baseline / K. C. Copeland, P. Zeitler, M. Geffner [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 1. – P. 159–167.

90. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center / C. Chambers, A. Fouts, F. Dong [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2016. – Vol. 17,

№ 5. – P. 360–367.

91. Chronic Mild Hyperglycemia in GCK-MODY Patients Does Not Increase Carotid Intima-Media Thickness / S. Pruhova, P. Dusatkova, P. J. Kraml, [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–5.

92. Clinical characteristics and beta-cell function of Chinese children and adolescents with type 2 diabetes from 2009 to 2018 / Z. R. Xu, M. Y. Zhang, J. W. Ni [et al.] // World J. Pediatr. – 2019. – Vol. 15. – P. 405–411.

93. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young MODY due to molecular anomalies of the HNF1A gene / C. Bellanné-Chantelot, D. J. Lévy, C. Carette [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 8. – P. 1346–1351.

94. Clinical characteristics of type 1 diabetes mellitus in Taiwanese children aged younger than 6 years: A single-center experience / C. Yi-Chen, T. Yi-Ching, L. Shih-Yao [et al.]. – Text : electronic // J. Formos. Med. Assoc. – 2017. – Vol. 116, Issue 5. – P. 340–344. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664616301474?via%3 Dihub (date of the application: 17.03.2020). – DOI: 10.1016 / j. jfma.2016.07.005.

95. Clinical presentation and treatment response to diazoxide in two siblings with congenital hyperinsulinism as a result of a novel compound heterozygous ABCC8 missense mutation / S. Galcheva, V. Iotova, S. Ellard [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 471–474.

96. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus / P. Froguel, M. Vaxillaire, F. Sun [et al.] // Nature. – 1992. – Vol. 356. – P. 162–164.

97. Colom, C. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy / C. Colom, R. Corcoy // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 24. – P. 605–615.

98. Combs, T. P. Adiponectin signaling in the liver / T. P. Combs, E. B. Marliss // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 137–147.

99. Common coding variants of the HNF1A gene are associated with multiple

cardiovascular risk phenotypes in community-based samples of younger and older European-American adults: the coronary artery risk development in young adults study and the cardiovascular health study / A. P. Reiner, M. D. Gross, C. S. Carlson [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 244–254.

100. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia / S. Kathiresan, C. J. Willer, G. M. Peloso [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 56–65.

101. Comprehensive Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India / M. D. Mruthyunjaya, A. Chapla, A. H. Shyamasunder [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 1–15.

102. Continuous Glucose Monitoring Results of Our Cases with MODY Type 2 Diabetes / Z. U. Tatlı, G. Direk, M. Hepokur [et al.] // 57th annual ESPE: Abstracts (Athens, Greece 27–29 Sep. 2018). – Athens, 2018. – Vol. 89. – 274 p.

103. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations / E. R. Pearson, M. K. Badman, C. R. Lockwood [et al] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 1102–1107.

104. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors / D. T. Odom, N. Zizlsperger, D. B. Gordon [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1378–1381.

105. Convergence of Wnt signaling on the HNF4alpha-driven transcription in controlling liver zonation / M. Colletti, C. Cicchini, A. Conigliaro [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 2. – P. 660–672.

106. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia / A. Stride, B. Shields, O. Gill-Carey [et al.] // Diabetologia. – 2014. – Vol. 57. – P. 54–56.

107. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed / J. Stanik, P. Dusatkova, O. Cinek [et al.] // Diabetologia. – 2014. – Vol. 57, № 3. – P. 480–484.

108. Diabetes and Pregnancy / D. S. Feig, H. Berger, L. Donovan [et al.] // Can. J. Diabetes. – 2018. – Vol. 42. – P. S255–S282.

109. Diabetes and pregnancy / D. Thompson, H. Berger, D. Feig [et al.] // Can. J. Diabetes. – 2013. – Vol. 37, suppl. 1. – P. 168–183.

110. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus / J. V. Sagen, M. E. Baumann, H. B. Salvesen [et al.] // Diabet Med. – 2005. – Vol. 22, № 8. – P. 1012–1015.

111. Differential expression of neurogenins and NeuroD1 in human pituitary tumours / A. Fratticci, F. A. Grieco, C. Spilioti [et al.] // J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 194, № 3. – P. 475–484.

112. Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma in mice with recombinant adenovirus carrying hepatocyte nuclear factor-4alpha gene / C. Yin, Y. Lin, X. Zhang [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 1528–1539.

113. Digenic heterozygous HNF1A and HNF4A mutations in two siblings with childhood-onset diabetes / R. K. Shankar, S. Ellard, D. Standiford [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 535–538.

114. Digenic inheritance of hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta with maturity-onset diabetes of the young, polycystic thyroid, and urogenital malformations / B. Karges, C. Bergmann, K. Scholl [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 6. – P. 1613–1614.

115. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases / B. Katra, T. Klupa, J. Skupien [et al.] // Diabetes Technol. Ther. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 313–316.

116. Double heterozygous mutations involving both HNF1A/MODY3 and HNF4A/MODY1 genes: a case report / G. Forlani, S. Zucchini, A. Di Rocco [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 11. – P. 2336–2338.

117. Downregulation of protein kinase B/Akt-1 mediates INS-1 insulinoma cell apoptosis induced by dominant-negative suppression of hepatocyte nuclear factor-1alpha function / H. Wobser, C. Bonner, J. J. Nolan [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, № 3. – P. 519–526.

118. DPV initiative the German BMBF competence network diabetes mellitus. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY) / K. Raile,

E. Schober, K. Konrad [et al.] // Diabet. Med. – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 526–530.

119. DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database / E. Schober, B. Rami, M. Grabert [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 466–473.

120. Effectiveness of metformin treatment in the teenager with maturity-onset diabetes of the young type 3 and oligomenorrhoea: a case presentation / A. Wędrychowicz, M. Ciechanowska, M. Stelmach, J. Starzyk // J. Diabetes Metab. – 2014. – Vol. 5. – P. 327.

121. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1 / R. Tonouchi, Y. Mine, M. Aoki [et al.] // Clin. Pediatr. Endocrinol. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 183–188.

122. Endocytosis of secreted carboxyl ester lipase in a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction / J. Torsvik, B. B. Johansson, M. Dalva [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289, № 42. – P. 29097–29111.

123. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk (2019) / F. Macha, C. Baigentb, A. L. Catapanoc [et al.] // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 290. – P. 140–205.

124. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicentre prospective registration study / C. C. Patterson, G. G. Dahlquist, E. Gyürüs [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 2027–2033.

125. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1beta-maturity-onset diabetes of the young HNF1B-MODY is only moderately reduced: Compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas / E. Tjora, G. Wathle, F. Erchinger [et al.] // Diabet. Med. – 2013. – Vol. 30. – P. 946–955.

126. Exome-chip association analysis reveals an Asian-specific missense variant in PAX4 associated with type 2 diabetes in Chinese individuals / C. Y. Cheung, C. S. Tang, A. Xu [et al.] // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – P. 107–115.

127. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study / R. R. Henry, J. Rosenstock, S. Edelman [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 412–419.

128. Expression and significance of neurogenic differentiation protein in pancreatic carcinoma / Y. Wang, Y. Chen, L. Gao, M. H. Zhu // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2012. – Vol. 41, № 1. – P. 23–27.

129. Expression of an activating mutation in the gene encoding the KATP channel subunit Kir6.2 in mouse pancreatic beta cells recapitulates neonatal diabetes / C. A. Girard, F. T. Wunderlich, K. Shimomura [et al.] // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119. – P. 80–90.

130. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes / H. Wilmot-Roussel, D. J. Lévy, C. Carette [et al.] // Diabet. Med. – 2013. – Vol. 39, № 3. – P. 244–249.

131. Familial mild hyperglycemia associated with a novel ABCC8-V84I mutation within three generations / L. Gonsorcikova, M. Vaxillaire, S. Pruhova [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2011. – Vol. 12, № 3, Pt. 2. – P. 266–269.

132. Fu, J. F. Big challenges: obesity and type 2 diabetes in children and adolescents / J. F. Fu // World J. Pediatr. – 2019. – Vol. 15. – P. 313–314.

133. Gardner, D. S. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY) / D. S. Gardner, E. S. Tai // Diabetes Metab. Syndr. Obes.: Targets Therapy. – 2012. – Vol. 5. – P. 101–108.

134. GCK and HNF1alpha mutations and polymorphisms in Polish women with gestational diabetes / M. Zurawek, E. Wender-Ozegowska, D. Januszkiewicz-Lewandowska [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 76, № 1. – P. 157–158.

135. Generation and Phenotype Identification of PAX4 Gene Knockout Rabbit by CRISPR/Cas9 System /G3 / Y. Xu, Y. Wang, Y. Song [et al.] // Bethesda. – 2018. – Vol. 8, № 8. – P. 2833–2840.

136. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young in Chinese patients / J. Y. Xu, Q. H. Dan, V. Chan [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 13, № 4. – P. 422–427.

137. Genetic testing for monogenic diabetes using targeted nextgeneration sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young / M. Szopa, A. Ludwig-Gałęzowska, P. Radkowski, [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2015. – Vol. 125, № 11. – P. 845–851

138. Genetic variability in adapter proteins with APPL1/2 is associated with the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population / X. W. Ma, S. Ding, X. D. Ma [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2011. – Vol. 124, № 22. – P. 3618–3621.

139. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans / M. Vergeer, S. J. Korporaal, R. Franssen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 136–145.

140. Genetic Variants Identified from GWAS for Predisposition to Type 2 Diabetes Predict Sulfonylurea Drug Response / N. M. Phani, M. Vohra, P. Adhikari [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2017. – Vol. 17, № 8. – P. 580–586.

141. Genetic variants in KCNJ11, TCF7L2 and HNF4A are associated with type 2 diabetes, BMI and dyslipidemia in families of Northeastern Mexico: A pilot study / H. L. Gallardo-Blanco, J. Z. Villarreal-Perez, R. M. Cerda-Flores [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 523–529.

142. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus / R. N. Naylor, S. A. Greeley, G. I. Bell, L. H. Philipson // J. Diabetes. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 158–169.

143. Genome-wide association and population genetic analysis of C-reactive protein in African American and Hispanic American women / A. P. Reiner, S. Beleza, N. Franceschini [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2012. – Vol. 91. – P. 502–512.

144. Genomewide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region / J. C. Barrett, J. C. Lee, C. W. Lees [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, № 12. – P. 1330–1334.

145. Genomics meets glycomics – the first GWAS study of human N-Glycome identifies HNF1α as a master regulator of plasma protein fucosylation / G. Lauc, A. Essafi, J. E. Huffman [et al.] // PLoS Genet. – 2010. – Vol. 6, № 12. – P. e 1001256.

146. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC / J. Zucman-Rossi, E. Jeannot, J. T. Nhieu [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, № 3. – P. 515–524.

147. Glibenklamid místo inzulinová: nová šance pro pacienty s MODY3 – kazuistika / L. Brunerová, L. Treslová, S.Průhová [et al.] // Vnitr. Lek. – 2006. – Vol. 52, № 3. – P. 275–279.

148. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence / International Diabetes Federation. – Brussels, 2011. – 132 p. – ISBN 2-930229-72-1. – Text : electronic. – URL: https://cdn.ymaws.com/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/idf-ispad_guidelines_2011_0.pdf (date of the application: 17.03.2020).

149. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches / S. F. Farsani, M. P. Aa van der, M. M. J. Vorst van der [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56. – P. 1471–1488.

150. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: A double-blind, randomized, crossover trial / S. H. Østoft, J. I. Bagger, T. Hansen [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37. – P. 1797–1805.

151. Gunderson, E. P. Breast-feeding and diabetes: Long-term impact on mothers and their infants / E. P. Gunderson // Curr. Diab. Rep. – 2008. – Vol. 8, № 4. – P. 279–286.

152. Hansen, L. Genetics of type 2 diabetes mellitus. Status and perspectives / L. Hansen, O. Pedersen // Diabetes Obes. Metab. – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 122–135.

153. Hattersley, A. N. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes / A. N. Hattersley, K. A. Patel // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – P. 769–777.

154. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults /

W. Fendler, M. Rizzo, M. Borowiec [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2011. – Vol. 75, № 3. – P. 403–404.

155. He, F. Prevalence of obesity among primary students from 2009 to 2014 in China: an update meta-analysis / F. He, J. Liu // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7. – P. 5348–5352.

156. Hepatic phenotypes of HNF1B gene mutations: A case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review / R. Kotalova, P. Dusatkova, O. Cinek [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 2550–2557.

157. Hepatocyte nuclear factor (HNF)1A and HNF4A substitution occurring simultaneously in a family with maturity-onset diabetes of the young / H. J. Beijers, M. Losekoot, R. J. Odink, B. Bravenboer // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26, № 11. – P. 1172–1174.

158. Hepatocyte Nuclear Factor 4a Gene Mutation Associated with Familial Neonatal Hyperinsulinism and Maturity-Onset Diabetes of the Young / M. M. Pingul, N. Hughes, A.Wu [et al.] // J. Pediatr. – 2011. – Vol. 158, № 5. – P. 852–854.

159. Hepatocyte nuclear factor 4alpha, a key factor for homeostasis, cell architecture, and barrier function of the adult intestinal epithelium / A. L. Cattin, J. Beyec Le, F. Barreau [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 2009. – Vol. 29, № 23. – P. 6294–6308.

160. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: Cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young MODY3 families / Y. Reznik, T. Dao, R. Coutant [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – 89, № 3. – P. 1476–1480.

161. Hepatocyte nuclear factor-4alpha promotes gut neoplasia in mice and protects against the production of reactive oxygen species / M. Darsigny, J. P. Babeu, E. G. Seidman [et al.] // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70, № 22. – P. 9423–9433.

162. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes / A. B. Dart, E. A. Sellers, P. J. Martens [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 1265–1271.

163. High Prevalence of Diabetes Predisposing Variants in MODY Genes Among Danish Women With Gestational Diabetes Mellitus / A. P. Gjesing, G. Rui, J. Lauenborg [et al.] // J. Endocrinol. Soc. – 2017. – Vol. 1, № 6. – P. 681–690.

164. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI / O. Massa, F. Meschi, A. Caumo [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44, № 7. – P. 898–905.

165. HNF1alpha defect influences post-prandial lipid regulation / M. St-Jean, F. Boudreau, A. C. Carpentier [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12. – P. e0177110.

166. HNF1B-associated renal and extrarenal disease: An expanding clinical spectrum / R. L. Clissold, A. J. Hamilton, A. T. Hattersley [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. –2015. – Vol. 11, № 2. P. 102–112.

167. HNF1B-related disease: paradigm of a developmental gene and unexpected recognition of a new renal disease / D. Chauveau, S. Faguer, F. Bandin [et al.] // Nephrol. Ther. – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 393–397.

168. HNF-1β in ovarian carcinomas with serous and clear cell change / D. Lair De, G. Han, J. A. Irving [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2013. – Vol. 32, № 6. – P. 541–546.

169. Identification of 21 novel glucokinase (GCK) mutations in UK and European Caucasians with maturity-onset diabetes of the young (MODY) / K. L. Thomson, A. L. Gloyn, K. Colclough [et al.] // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 22, № 5. – P. 417.

170. Identification of GCK-MODY Using Whole-Exome Sequencing / E. H. Cho, J. W. Min, S. S. Choi [et al.]. – Text : electronic // Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 32. – P. 296–301. – URL: https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.296 (date of the application: 11.02.2020).

171. Identifification and molecular characterization of HNF1B gene mutations in Indian diabetic patients with renal abnormalities / S. Kanthimathi, K. Balamurugan, V. Mohan [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 79, № 1. – P. 1–10.

172. Identifying glucokinase monogenic diabetes in a multiethnic gestational

diabetes cohort: New pregnancy screening criteria and utility of HbA1c / V. L. Rudland, M. Hinchcliffe, G. Pinner [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 50–52.

173. IDF Diabetes Atlas / International Diabetic Federation. – 9th edition. – 2019. – URL: https://diabetesatlas.org/en/resources/. – Text : electronic.

174. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene / A. M. Steele, M. Shepherd, S. Ellard [et al.] // Diabet. Med. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 157–161.

175. Increased prevalence of VNTR III of the insulin gene in women with gestational diabetes mellitus (GDM) / H. Litou, E. Anastasiou, L. Thalassinou [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 76, № 2. – P. 223–228.

176. Incretin effects and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young, type 2 and 3 / S. H. Østoft, J. I. Bagger, T. Hansen [et al.] // Diabetes. – 2014. – Vol. 62, № 9. – P. 2838–2844

177. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies / R. Bonfanti, C. Colombo, V. Nocerino [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 1. – P. 123–125.

178. Interaction analysis between BLK rs13277113 polymorphism and BANK1 rs3733197 polymorphism, MMEL1/TNFRSF14 rs3890745 polymorphism in determining susceptibility to rheumatoid arthritis / H. Huang, S. C. Huang, D. J. Hua [et al.] // Autoimmunity. – 2017. – Vol. 50, № 7. – P. 403–408.

179. Intranasal Administration of Proinsulin C-Peptide Enhances the Stimulating Effect of Insulin on Insulin System Activity in the Hypothalamus of Diabetic Rats / K. V. Derkach, A. A. Perminova, D. M. Buzanakov, A. O. Shpakov // Bull. Exp. Biol. Med. – 2019. – Vol. 167, № 3. – P. 351–355.

180. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Youn / O. Nyunt, J. Y. Wu, I. N. McGown [et al.] // Clin. Biochem. Rev. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 67–74.

181. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes / T. J. McDonald, K. Colclough, R. Brown [et al.]// Diabet. Med. – 2011. – Vol. 28, № 9. – P. 1028–1033.

182. Isomers of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show

differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes / L. W. Harries, S. Ellard, A. Stride [et al.] Hum. Mol. Genet. – 2006. – Vol. 15, № 14. – 2216–2224.

183. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents / E. J. Mayer-Davis, A. R. Kahkoska, C. Jefferies [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2018. – Vol. 19, suppl. 27. – P. 7–19.

184. Juszczak, A. Identifying subtypes of monogenic diabetes / A. Juszczak, K. Owen // Diabetes Manage. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 49–61.

185. Kantor, I. Clinical characteristics of our patient suffering from ETA2/NeuroD1 genetic malformation / I. Kantor // Pediatr. Diabetes. – 2006. – № 7. – P. 19.

186. Kavvoura, F. K. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management / F. K. Kavvoura, K. R. Owen // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 234–242.

187. Kharroubi, A. T. Diabetes mellitus: The epidemic of the century / A. T. Kharroubi, H. M. Darwish // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 850–867.

188. Kim, C. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review / C. Kim, D. K. Berger, S. Chamany // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 1314–1319.

189. Kim, S. H. Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders / S. H. Kim, J. Plutzky // Diabetes Metab. J. – 2016. – Vol. 40, № 1. – P. 12-21.

190. Krajewska, W. J. The Association Between ENT Diseases and Obesity in Pediatric Population: A Systemic Review of Current Knowledge / W. J. Krajewska, W. Krajewski, T. Zatoński // Ear. Nose. Throat J. – 2019. – Vol. 98, № 5. – P. E32-E43.

191. Krüppel-like factor 11 differentially couples to histone acetyltransferase and histone methyltransferase chromatin remodeling pathways to transcriptionally regulate dopamine D2 receptor in neuronal cells / S. Seo, G. Lomberk, A. Mathison

[et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, № 16. – P. 12723–12735.

192. Krüppel-like factor 11 regulates the expression of metabolic genes via an evolutionarily conserved protein interaction domain functionally disrupted in maturity onset diabetes of the young / G. Lomberk, A. Grzenda, A. Mathison [et al.] // J. Biol. Chem. – 2013. – Vol. 288, № 24. – P. 17745–17758.

193. Krüppel-like factor-11, a transcription factor involved in diabetes mellitus, suppresses endothelial cell activation via the nuclear factor-κB signaling pathway / Y. Fan, Y. Guo, J. Zhang [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 322, № 12. – P. 981–988.

194. Lachance, C. H. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View / C. H. Lachance // Can. J. Diabetes. – 2016. – Vol. 40. – P. 368–375.

195. Lachance, C. H. Should the Clinical Criteria for Suspecting Glucokinase Mutation-Related Hyperglycemia (MODY-2) Be Revisited During Pregnancy? / C. H. Lachance, M. Baillargeon // Can. J. Diabetes. – 2018. – Vol. 42. – P. 226–228.

196. Lipoprotein composition in HNF1AMODY: differentiating between HNF1AMODY and Type 2 diabetes / T. J. McDonald, J. McEneny, E. R. Pearson [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 413, № 9–10. – P. 927–932.

197. Liver adenomatosis in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young (HNF1A-MODY): Clinical, radiological and pathological characteristics in a French series / A. Haddouche, C. Bellanne-Chantelot, A. Rod [et al.] // J. Diabetes. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 48–57.

198. Loci affecting γ-glutamyl transferase in adults and adolescents show age × SNP interaction and cardiometabolic disease associations / R. P. Middelberg, B. Benyamin, H. M. Moor de [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 446–455.

199. Loss of HNF1α Function Contributes to Hepatocyte Proliferation and Abnormal Cholesterol Metabolism via Downregulating miR-122: A Novel Mechanism of MODY3 / M. Hu, X. Huang, X. Han, L. Ji. – Text : electronic // Diabetes Metab. Syndr. Obesit. Targ. Ther. – 2020. – Vol. 13. – P. 627–639. – URL: https://www.pubfacts.com/detail/32184642/Loss-of-HNF1α-Function-Contributes-to-

Hepatocyte-Proliferation-and-Abnormal-Cholesterol-Metabolism (date of the application: 11.02.2020). – DOI: 10.2147/DMSO.S236915.

200. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus / S. Prudente, P. Jungtrakoon, A. Marucci [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 97, № 1. – P. 177–185.

201. Lower circulating miR-122 level in patients with HNF1A variant-induced diabetes compared with type 2 diabetes / X. Huang, S. Gong, Y. Ma [et al.] // J. Diabetes Res. – 2018. – Vol. 2018. – P. 7842064.

202. Lumb, A. N. Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor sitagliptin / A. N. Lumb, I. W. Gallen // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 189–190.

203. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene / E. R. Pearson, S. F. Boj, A. M. Steele [et al.] // PLoS Med. – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. e 118.

204. Management and 1 year outcome for UK children with type 2 diabetes / J. P. Shield, R. Lynn, K. C. Wan [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2009. – Vol. 94, № 3. – P. 206–209.

205. Mangrum, C. Genetically Targeted Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use in a Patient with a Novel Mutation of MODY type 4 / C. Mangrum, E. Rush, V. Shivaswamy // Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. – 2015. – Vol. 8. – P. 83–86.

206. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups / T. J. Rosenberg, S. Garbers, H. Lipkind, M. A. Chiasson // Am. J. Public Health Nations Health. – 2005. – Vol. 95, № 9. – P. 1545–1551.

207. Maturity onset diabetes of the young in India – a distinctive mutation pattern uidentified through targeted next-generation sequencing / A. Chapla, M. D. Mruthyunjaya, H. S. Asha [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2015. – Vol. 82, № 4. – P. 533–542.

208. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find / H. Heuvel-Borsboom, H. W. Valk, M. Losekoot, J. Westerink // Neth. J. Med. – 2016. – Vol. 74,

№ 5. – P. 193–200.

209. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? / B. M. Shields, S. Hicks, M. H. Shepherd [et al.] // Diabetologia. –2010. – Vol. 53, № 12. – P. 2504–2508.

210. McDonald, T. J. Maturity onset diabetes of the young: Identification and diagnosis / T. J. McDonald, S. Ellard. – Text : electronic // Ann. Clin. Biochem. – 2013. – Vol. 50, № 5. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23539835 (date of the application: 17.03.2020). – DOI: 10.1177/0004563213483458.

211. Meta-analysis of genome-wide association studies in > 80 000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels / A. Dehghan, J. Dupuis, M. Barbalic [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 7. – P. 731–738.

212. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2) / P. Spégel, E. Ekholm, T. Tuomi [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62. – P. 653–661.

213. Metwalley, K. A. Plasma adrenomedullin level in children with obesity: relationship to left ventricular function / K. A. Metwalley, H. S. Farghaly, T. Sherief // World J. Pediatr. – 2018. – Vol. 14. – P. 84–91.

214. Mikuscheva, A. 21-Year-Old Pregnant Woman with MODY-5 Diabetes / A. Mikuscheva, E. McKenzie, A. Mekhail // Case Rep. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–4.

215. Misra, S. Gestational diabetes mellitus: Primum non nocere / S. Misra, M. Dornhorst // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P. 1811–1813.

216. MODY3, renal cysts, and Dandy-Walker variants with a microdeletion spanning the HNF1A gene / H. Matsukura, M. Nagamori, K. Miya, T. Yorifuji // Clin. Nephrol. – 2017. – Vol. 88, № 9. – P. 162–166.

217. Mody-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonisttherapy / M. K. Docena, C. Faiman, C. M. Stanley, K. M. Pantalone // Endocrin. Pract. – 2014. – Vol. 20. – P. 107–111.

218. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300- dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells / M. E. Fernandez-Zapico,

J. C. Velkinburgh van, R. Gutiérrez-Aguilar [et al.] // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, № 52. – P. 36482–36490.

219. Mohlke, K. L. Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes / K. L. Mohlke, M. Boehnke // Hum. Mol. Genet. – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 85–92.

220. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Turkish children by using targeted next-generation sequencing / A. Anık, G. Çatlı, A.Abacı [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 28, № 11-12. – P. 1265–1271.

221. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection / E. R. Pearson, S. Pruhova, C. J. Tack [et al.] // Diabetologia. – 2005. – 48. – P. 878–885.

222. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012 / M. Delvecchio, E. Mozzillo, G. Salzano [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, № 6. – P. 1826–1834.

223. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial / J. F. Kleinberger, K. C. Copeland, R. G. Gandica [et al.] // Genet. Med. – 2018. – Vol. 20, № 6. – P. 583–590.

224. Mouse KLF11 regulates hepatic lipid metabolism / H. Zhang, Q. Chen, M. Yang [et al.] // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58, № 4. – P. 763–670.

225. Murphy, R. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic β-cell diabetes / R. Murphy, S. Ellard, A. T. Hattersley // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 200–213.

226. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction / M. Borowiec, C. W. Liew, R. Thompson [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 106. – P. 14460–14465.

227. Mutations in GCK and HNF-1α explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain / I. Estalella, I. Rica, G. Perez de Nanclares [et al.] // Clin.

Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 67, № 4. – P. 538–546.

228. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction / H. Raeder, S. Johansson, P. I. Holm [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 54–62.

229. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia / K. Colclough, C. Bellanne-Chantelot, C. Saint-Martin [et al.] // Hum. Mutat. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 669–685.

230. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes / A. Molven, M. Ringdal, A. M. Nordbø [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, № 4. – P. 1131–1135.

231. Na(+) -glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity / H. S. Freitas, G. F. Anhê, K. F. Melo // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149, № 2. – 717–724.

232. Neonatal Diabetes: Two Cases with Isolated Pancreas Agenesis due to Homozygous PTF1A Enhancer Mutations and One with Developmental Delay, Epilepsy, and Neonatal Diabetes Syndrome due to KCNJ11 Mutation / O. Evliyaoğlu, O. Ercan, E. Ataoğlu [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 168–174.

233. NEUROD1-deficient diabetes (MODY6): Identification of the first cases in Japanese and the clinical features / Y. Horikawa, M. Enya, H. Mabe [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 236–242.

234. Neurological features and enzyme therapy in patients with endocrine and exocrine pancreas dysfunction due to CEL mutations / M. Vesterhus, H. Raeder, H. Aurlien [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 9. – P. 1738–1740.

235. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3 / J. Erdmann, A. Groshennig, P. S. Braund [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 280–282.

236. Novel detection of pancreatic and duodenal homeobox 1 autoantibodies

(PAA) in human sera using luciferase immunoprecipitation systems (LIPS) assay / W. Donelan, H. Wang, S. W. Li [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 1202–1210.

237. Obesity and hyperinsulinemia in a family with pancreatic agenesis and MODY caused by the IPF1mutation Pro63fsX60 / S. S. Fajans, G. I. Bell, V. P. Paz [et al.] // Transl. Res. – 2010. – Vol. 156, № 1. – P. 7–14.

238. Oliver-Krasinski, J. M. On the origin of the beta cell / J. M. Oliver-Krasinski, D. A. Stoffers // Genes Dev. – 2008. – Vol. 22, № 15. – P. 1998–2021.

239. Oral care practices and A1c among youth with type 1 and type 2 diabetes / A. T. Merchant, S. Oranbandid, M. Jethwani [et al.] // J. Periodontol. – 2012. – Vol. 83, № 7. – P. 856–863.

240. Østoft, S. H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young-pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential / S. H. Østoft // Dan. Med. J. – 2015. – Vol. 62, № 9.

241. Owen, K. R. Monogenic diabetes: old and new approaches to diagnosis / K. R. Owen // Clin. Med. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 278–281.

242. Pancreatic developmental defect evaluated by celiac artery angiography in a patient with MODY5 / Iwasaki N., Tsurumi M., Asai K., [et al.] // Hum. Genome Var. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 16022.

243. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young / S. Ellard, K. Thomas, E. L. Edghill [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 11. – P. 2313–2317.

244. PAX4 has the potential to function as a tumor suppressor in human melanoma / S. Hata, J. Hamada, K. Maeda [et al.] // Int. J. Oncol. – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 1065–1071.

245. *PAX4* Mutations in Thais with Maturity Onset Diabetes of the Young / N. Plengvidhya, S. Kooptiwut, N. Songtawee [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. *92,* № 7. – P. 2821–2826.

246. PAX4 R192H and P321H polymorphisms in type 2 diabetes and their functional defects / J. Sujjitjoon, S. Kooptiwut, N. Chongjaroen [et al.] // J. Hum. Genet.

– 2016. – Vol. 61. – P. 943–949.

247. PDX1 dynamically regulates pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and maintenance / N. Roy, K. K. Takeuchi, J. M. Ruggeri [et al.] // Genes Dev. – 2016. – Vol. 30, № 24. – P. 2669–2683.

248. PDX-1 is a therapeutic target for pancreatic cancer, insulinoma and islet neoplasia using a novel RNA interference platform / S. H. Liu, D. D. Rao, J. Nemunaitis [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e 40452.

249. PDX1-MODY and dorsal pancreatic agenesis: New phenotype of a rare disease / L. A. Caetano, L. S. Santana, A. D. Costa-Riquetto [et al.] // Clin. Genet. – 2018. – Vol. 93, № 2. – P. 382–386.

250. Phenotype Heterogeneity in Glucokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) Patients / A. Wędrychowicz, E. Tobór, M. Wilk [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 246–252.

251. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: Experience from a large multicentre database / E. Schober, B. Rami, M. Grabert [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 466–473.

252. Pinhas-Hamiel, O. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children / O. Pinhas-Hamiel, P. Zeitler // Pediatr. Diabetes. – 2007. – Vol. 8, suppl. 9. – P. 16–27.

253. Polymorphism -23HPhI in the promoter of insulin gene and pancreatic cancer: a pilot study / T. Krechler, M. Jachymova, M. Pavlikova [et al.] // Neoplasma. – 2009. – Vol. 56, № 1. – P. 26–32.

254. Polymorphism E23K (rs5219) in the KCNJ11 gene in Euro-Brazilian subjects with type 1 and 2 diabetes / S. W. Souza, L. P. Alcazar, P. Arakaki [et al.] // Genet Mol. Res. – 2017. – Vol. 16, № 2.

255. Population based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY / W. Fendler, B. Małachowska, A. Baranowska-Jazwiecka [et al.] // Diabet. Med. – 2014. – Vol. 31, № 7. – P. 881–883.

256. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients / B. M. Shields, M. Shepherd, M. Hudson [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40. – P. 1017–1025.

257. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young / S. H. Østoft, J. I. Bagger, T. Hansen [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 173, № 2. – P. 205–215.

258. Prediabetes is associated with genetic variations in the gene encoding the Kir6.2 subunit of the pancreatic ATP-sensitive potassium channel (KCNJ11): A case-control study in a Han Chinese youth population / M. Xu, H. Hu, D. Deng [et al.] // J. Diabetes. – 2018. Vol. 10, № 2. – P. 121–129.

259. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: Look, measure and ask / A. Amato, C. Brienza, A. Grandone [et al.] // Obes. Facts. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 48–56.

260. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation / G. Spyer, K. M. Macleod, M. Shepherd [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 14–18.

261. Prevalence and correlates of elevated blood pressure in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for diabetes in youth study / B. L. Rodriguez, D. Dabelea, A. D. Liese [et al.] // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 157, № 2. – P. 245–251.

262. Prevalence of gestational diabetes mellitus in South India (Tamil Nadu)-a community based study / V. Seshiah, V. Balaji, M. S. Balaji [et al.] // J. Assoc. Physicians India. – 2008. – Vol. 56. – P. 329–333.

263. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign / W. Fendler, M. Borowiec, A. Baranowska-Jazwiecka [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 2631–2635.

264. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry / H. U. Irgens, J. Molnes, B. B. Johansson [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56, № 7. – P. 1512–1519.

265. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based,

cross-sectional study in Oxfordshire, UK / J. Kropff, M. P. Selwood, M. I. McCarthy [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1261–1263.

266. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia / A. M. Steele, B. M. Shields, K. J. Wensley [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311, № 3. – P. 279–286.

267. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young owing to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth / L. K. Gilliam, C. Pihoker, S. Ellard [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, № 10. – P. 4055–4062.

268. Prolonged Episodes of Hypoglycaemia in HNF4A-MODY Mutation Carriers with IGT. Evidence of Persistent Hyperinsulinism into Early Adulthood / S. Bacon, M. P. Kyithar, E. M. Condron [et al.] // Acta Diabetol. Lat. – 2016. – Vol. 53, № 6. – P. 965–972.

269. Promoter DNA methylation is associated with KLF11 expression in epithelial ovarian cancer / G. Wang, X. Li, W. Tian [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. – 2015. – Vol. 54, № 7. – P. 453–462.

270. Reassessment of the putative role of BLK-p.A71T loss-of-function mutation in MODY and type 2 diabetes / A. Bonnefond, L. Yengo, J. Philippe [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56. – P. 492–496.

271. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of heterozygous glucokinase mutations / A. J. Chakera, A. M. Steele, A. L. Gloyn [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, № 7. – P. 1383–1392.

272. Remission of congenital hyperinsulinism following conservative treatment: an exploratory study in patients with KATP channel mutations / M. J. Lachmann, B. Salgin, S. Kummer [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 281–287.

273. Replication of KCNJ11 (p.E23K) and ABCC8 (p.S1369A) Association in Russian Diabetes Mellitus 2 Type Cohort and Meta-Analysis / E. A. Sokolova, I. A. Bondar, O. Y. Shabelnikova [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0124662.

274. Risk of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population in the presence of ADIPOQ (G276T), KCNJ11 (Glu23Lys), TCF7L2 (IVS3C>T) gene polymorphisms / Z. T. Isakova, E. T. Talaibekova, D. A. Asambaeva [et al.] // Ter. Arkh. – 2017. – Vol. 89, № 10. – P. 40–47.

275. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes--associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus / J. Weng, M. Ekelund, M. Lehto [et al.] // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, № 1. – P. 68–71.

276. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? / J. Timsit, S. Saint-Martin, D. Dubois-Laforgue, C. Bellanne-Chantelot // Can. J. Diabetes. – 2016. – Vol. 40, № 5. – P. 455–461.

277. Seasonality of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in the Netherlands (Young Dudes-2) / E. A. Spaans, P. R. Dijk van, K. H. Groenier [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 657–661.

278. Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations / E. Tjora, G. Wathle, T. Engjom [et al.] // Pancreas. – 2013. – Vol. 42, № 7. – P. 1078–1084.

279. Shields, B. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY / B. Shields, K. Colclough // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60, № 4. – P. 609–612.

280. Sidossis, L. Brown and beige fat in humans. Thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis / L. Sidossis, S. Kajimura // J. Clin. Invest. – 2015. – Vol. 125, № 2. – P. 478–486.

281. SlC30A8 Is a Major Target of Humoral Autoimmunity in Type 1 Diabetes and a Predictive Marker in Prediabetes / J. M. Wenzlau, O. Moua, S. A. Sarkar [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1150, Issue 1. – P. 256–259.

282. South Asian individuals with diabetes who are referred for MODY testing in the UK have a lower mutation pick-up rate than white European people / S. Misra, B. Shields, K. Colclough [et al.]. – Text : electronic // Diabetologia. – 2016. – Vol. 52. – P. 2262–2265. – URL: https://www.researchgate.net/publication/305452292_ (date of the application: 11.02.2020). – DOI: 10.100 7 / s00125-01 6-4056-7.

283. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor

renal diseases / L. Heidet, S. Decramer, A. Pawtowski [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. 1079–1090.

284. Standards of medical care in diabetes – 2017 / W. T. Cefalu, G. Bakris, L. Blonde [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 135.

285. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1 and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters / B. Dong, M. Wu, H. Li [et al.] // J. Lipid Res. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 1486–1495.

286. Successful transition to sulfonylurea therapy in two Iraqi siblings with neonatal diabetes mellitus and iDEND syndrome due to ABCC8 mutation / E. Ozsu, D. Giri, S. G. Karabulut, S. Senniappan. – Text : electronic // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 29, № 12. – P. 1403–1406. https://www.semanticscholar.org/paper/Successful-transition-to-sulfonylurea-therapy-in-to-Ozsu-Giri/57281ce62cb602a13a2ba124a62105626080a873 (date of the application: 11.03.2020). – DOI: 10.1515/jpem-2016-0149.

287. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: impact of access to genetic testing / E. Mozzillo, G. Salzano, F. Barbetti [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. 15–18.

288. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset Type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young / G. Thanabalasingham, A. Pal, M. P. Selwood [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 1206–1212.

289. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes PopulationWith Monogenic Diabetes / M. Shepherd, B. Shields, S. Hammersley [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39. – P. 1879–1888.

290. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5 / Y. Z. Chen, Q. Gao , X. Z. Zhao [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2010. – Vol. 123, № 22. – P. 3326–3333.

291. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5 % of

antibody negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry / B. B. Johansson, H. U. Irgens, J. Molnes [et al.]. – Text : electronic // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – P. 625–635. – URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-016-4167-1 (date of the application: 11.02.2020). – DOI: 10.1007/s00125-016-4167-1.

292. Tattersall, R. B. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people / R. B. Tattersall, S. S. Fajans // Diabetes. – 1975. – Vol. 24, № 1. – P. 44–53.

293. Tattersall, R. B. Mild familial diabetes with dominant inheritance / R. B. Tattersall // Q. J. Med. – 1974. – Vol. 43, № 170. – P. 339–357.

294. Temporal trends in recording of diabetes on death certificates: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) / L. N. McEwen, A. J. Karter, J. D. Curb [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 7. – P. 1529–1533.

295. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort / A. J. Chakera, G. Spyer, N. Vincent [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 5. – P. 1230–1236.

296. The association of the PAX4 gene with type 1 diabetes in Han Chinese / Y. Zhang, X. Xiao, Y. Liu [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 81, № 3. – P. 365–369.

297. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes / J. M. Wenzlau, K. Juhl, L. Yu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2007. – Vol. 104, № 43. – P. 17040–17045.

298. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young / S. Bacon, J. Schmid, A. McCarthy [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 213, № 36. – P. e1–7.

299. The common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes / T. W. Laver, K. Colclough, M. Shepherd [et al.] // Diabetes. – 2016. – Vol. 65, № 10. – P. 3212–3217.

300. The development and validation of a clinical prediction model to determine

the probability of MODY in patients with young-onset diabetes / B. M. Shields, T. J. McDonald, S. Ellard [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 1265–1272.

301. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents / O. Rubio-Cabezas, A. T. Hattersley, P. R. Njølstad [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2014. – Vol. 15, № 20. – P. 47–64.

302. The evolving course of HNF4A hyperinsulinaemic hypoglycaemia: A case series / S. M. McGlacken-Byrne, C. P. Hawkes, S. E. Flanagan [et al.] // Diabet. Med. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. e 1–5.

303. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis / S. Faguer, N. Chassaing, F. Bandin [et al.] // Kidney Int. – 2014. – Vol. 86, № 5. – P. 1007–1015.

304. The HNF4A R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a β cell phenotype / A. J. Hamilton, C. Bingham, T. J. McDonald [et al.] // J. Med. Genet. – 2014. – Vol. 51, № 3. – P. 165–169.

305. The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease / H. Y. Xiong, B. Alipanahi, L. J. Lee [et al.] // Science. – 2014. – Vol. 347, № 6218. – P. 1254806.

306. The neuronal differentiation factor NeuroD1 downregulates the neuronal repellent factor Slit2 expression and promotes cell motility and tumor formation of neuroblastoma / P. Huang, S. Kishida, D. Cao [et al.] // Cancer Res. – 2011. – Vol. 71, № 8. – P. 2938–2948.

307. The relationship between type 2 diabetes family history, body composition and blood basal glycemia in sedentary people / A. Bianco, F. Pomara, M. Raccuglia [et al.] // Acta Diabetol. – 2014. – Vol. 51, № 1. – P. 79–84.

308. The study of the association of polymorphism rs5219 gene KCNJ11 with obesity and the risk of type 2 diabetes among residents of the Moscow Region / A. K. Baturin, E. Y. Sorokina, A. V. Pogozheva [et al.] // Vopr. Pitan. – 2015. – Vol. 84, № 2. – P. 4–9.

309. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of

diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3 / C. Bellanné-Chantelot, C. Carette, J. P. Riveline, [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 503–508.

310. The utility of MODY Probability Calculator in probands of families with early-onset autosomal dominant diabetes from Poland / J. Hohendorff, B. Zapala, A. H. Ludwig-Slomczynska [et al.] // Minerva Med. – 2019. – Vol. 110, № 6. – P. 499–506.

311. Three years ofliraglutide treatment offers continuously optimal glycemic control in a pediatric patient with maturityonset diabetes of the young type 3 / T. Urakami, M. Habu, M. Okuno [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 28. – P. 327–331.

312. Tsuchiya, N. Association of IRF5, STAT4 and BLK with systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases / N. Tsuchiya, I. Ito, A. Kawasaki // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. – 2010. – Vol. 33, № 2. – P. 57–65.

313. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia / K. K. Hosbak, K. Colclough, C. Saint-Martin [et al.] // Hum. Mutat. – 2009. – Vol. 30, № 11. – P. 1512–1526.

314. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control studie / A. M. Steele, K. J. Wensley, S. Ellard [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e 65326.

315. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: A mini review / L. Brunerova, D. Rahelić, A. Ceriello, J. Broz // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2018. – Vol. 34. – P. e2940.

316. Using Clinical Indices to Distinguish MODY2 (GCK Mutation) and MODY3 (HNF1A Mutation) from Type 1 Diabetes in a Young Chinese Population / J. Fu, T. Wang, J. Liu [et al.] // Diabetes Ther. – 2019. – Vol. 10. – P. 1381–1390.

317. Variable phenotypic spectrum of diabetes mellitus in a family carrying a novel KCNJ11 gene mutation / E. D'Amato, P. Tammaro, T. J. Craig [et al.] // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25, № 6. – P. 651–656.

318. Varma, R. From a population to patients: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy / R. Varma // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – P. 1857–1858.

319. Vaxillaire, M. Genetic basis of maturity-onset diabetes of the young / M. Vaxillaire, P. Froguel // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 35, № 2. – P. 371–384.

320. Vaxillaire, M. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes / M. Vaxillaire, P. Froguel // Endocr. Rev. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 254–264.

321. Vickers, K. C. Human scavenger receptor class B type I variants, lipid traits, and cardiovascular disease / K. C. Vickers, A. Rodriguez // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 735–737.

322. White, N. H. Long-term Outcomes in Youths with Diabetes Mellitus / N. H. White // Pediatr. Clin. North. Am. – 2015. – Vol. 62, № 4. – P. 889–909.

323. Whole-exome sequencing in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus reveals a wide spectrum of genetic variants in MODY-related and unrelated genes / O. S. Glotov, E. A. Serebryakova, M. E. Turkunova [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 4905–4914.

324. Yang, Y. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes / Y. Yang, L. Chan // Endocrinol. Rev. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 190–222.

325. Zinc Transporter 8 Autoantibodies (ZnT8A) and a Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Exclude Individuals With Type 1 Diabetes From Inappropriate Genetic Testing for Monogenic Diabetes / K. A. Patel, M. N. Weedon, B. M. Shields [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. e16–e17.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1.1 – Классификация СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)…… С. 19
2. Рисунок 1.2 – Классификация других типов СД (ВОЗ,1999, с дополнениями)…… С. 20
3. Рисунок 1.3 – Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)……. С. 21
4. Рисунок 1.4 – Механизм секреции инсулина β-клеткой…….. С. 31
5. Рисунок 1.5 – Алгоритм дифференциальной диагностики СД у детей и подростков…….. С. 67
6. Рисунок 1.6 – Калькулятор для клинической диагностики MODY ……. С. 67
7. Рисунок 1.7 – Алгоритм диагностики диабета у пациентов в возрасте до 45 лет……. С. 68
8. Рисунок 1.8 – Диагностика ГСД……. С. 71
9. Рисунок 2.1 – Формирование группы лиц с MODY и группы с СД2…… С. 81
10. Рисунок 3.1 – Распределение типов MODY среди всех лиц с диагностированным MODY (n = 40)…….. С. 95
12. Рисунок 3.2 – Родословная семьи пациентки К. …….. С. 174
13. Рисунок 3.3 – Родословная семьи пациентки А. ……. С. 175
14. Рисунок 3.4 – Родословная семьи пациентки Д. ……. С. 176
15. Рисунок 3.5 – Родословная семьи пациентки П. …… С. 177
16. Рисунок 3.6 – Родословная семьи пациентки Е. …… С. 179
17. Рисунок 3.7 – Родословная семьи пациента Д. …… С. 181
18. Рисунок 3.8 – Миссенс-мутация в 4-м экзоне гена глюкокиназы пациента С. …..... С. 182

19. Рисунок 3.9 – Результаты НМГ пациента С. ……. С. 182
20 Рисунок 3.10 – Показатели ВГ после расчёта программой «GLINVA»…….. С. 183
21. Рисунок 3.11 – Родословная семьи пациента Т. …….. С. 185
20. Рисунок 3.12 – Родословная семьи пациентки А. …….. С. 187
21. Рисунок 3.13 – Родословная семьи пациентки П. …….. С. 188
22. Рисунок 3.14 – Нормальный вариант гена *HNF1B*…….. С. 189
23. Рисунок 3.15 – Ген HNF1B, rs138986885, гетерозигота G/C… С. 189
24. Рисунок 3.16 – Родословная семьи пациента А. …….. С. 192
25. Рисунок 3.17 – Мутация p.Ala1457Thr, выявленная у пробанда…….. С. 194
26. Рисунок 3.18 – Результаты НМГ на фоне приема гликлазида МВ…… С. 194
27. Рисунок 4 – Схема дифференциальной диагностики типа СД у пациентов с началом заболевания до 35 лет……. С. 222
28. Таблица 1.1 – Типы MODY…… С. 23
29. Таблица 2.1 – Основные индексы для оценки вариабельности глюкозы……. С. 87
30. Таблица 3.1 – Характеристики лиц с фенотипическими признаками MODY и лиц с верифицированными мутациями в генах MODY ……..... С. 91
31. Таблица 3.2 – Гендерные и возрастные характеристики лиц с MODY и с СД2……. С. 93
32. Таблица 3.3 – Отягощённый семейный анамнез у пробандов с MODY и с СД2……. С. 96
33. Таблица 3.4 – Анализ взаимосвязей характеристик отягощенного семейного анамнеза у пробандов с MODY (n = 40)…….. С. 97
34. Таблица 3.5 – Анализ связей характеристик отягощенного

семейного анамнеза у лиц с СД2 (n = 94)…… С. 98
35. Таблица 3.6 – Отягощённый семейный анамнез у пробандов с разными типами СД……. С. 100
36. Таблица 3.7 – Клинические характеристики пациентов при диагностировании гипергликемии……. С. 103
37. Таблица 3.8 – Анализ характеристик MODY при диагностировании гипергликемии (n = 57)…….. С. 104
38. Таблица 3.9 – Клинические характеристики различных типов СД при диагностировании гипергликемии…… С. 105
39. Таблица 3.10 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с MODY и с СД2…….. С. 106
40. Таблица 3.11 – Анализ сопутствующих заболеваний у лиц с MODY (n = 57)……. С. 107
41. Таблица 3.12 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с различными типами СД…… С. 108
42. Таблица 3.13 – Хронические диабетические осложнения при MODY и СД2…… С. 112
43. Таблица 3.14 – Диабетические осложнения и характеристики течения MODY (n = 57)……. С. 113
44. Таблица 3.15 – Хронические диабетические осложнения при различных типах СД…… С. 114
45. Таблица 3.16 – Результаты проверки биохимических и гормональных показателей при MODY на нормальность распределения (тест Колмогорова-Смирнова)…….. С. 115
46. Таблица 3.17 – Показатели углеводного обмена при MODY и с СД2…….. С. 116
47. Таблица 3.18 – Показатели углеводного обмена при различных типах СД…… С. 117

48. Таблица 3.19 – Показатели вариабельности гликемии у пациентов с GCK-MODY по сравнению с лицами с нормогликемией (n = 20)…… С. 118
49. Таблица 3.20 – Биохимические и гормональные показатели с ненормальным распределением при MODY и СД2…… С. 120
50. Таблица 3.21 – Биохимические показатели с нормальным распределением при MODY и с СД2……..... С. 121
51. Таблица 3.22 – Анализ связей лабораторных показателей при MODY (n = 57)……..... С.122
52. Таблица 3.23 – Биохимические и гормональные показатели при различных типах СД……. С. 124
53. Таблица 3.24 – Использование сахароснижающей терапии среди лиц с MODY и с СД2…… С. 125
54. Таблица 3.25 – Использование сахароснижающей терапии у лиц с различными типами СД……. С. 126
55. Таблица 3.26 – Клинические характеристики при диагностировании гипергликемии при MODY и при СД2…….. С. 128
56. Таблица 3.27 – Клинические характеристики различных типов СД при диагностировании гипергликемии…… С. 129
57. Таблица 3.28 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с MODY и у пациентов с СД2……..... С. 131
58. Таблица 3.29 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с различными типами СД…… С. 132
59. Таблица 3.30 – Хронические диабетические осложнения при MODY и СД2…….. С. 133
60. Таблица 3.31 – Хронические диабетические осложнения при различных типах СД…… С. 133
61. Таблица 3.32 – Показатели углеводного обмена при MODY и при СД2…….. С. 134

62. Таблица 3.33 – Показатели углеводного обмена при различных типах СД…… С. 134
63. Таблица 3.34 – Биохимические и гормональные показатели при MODY и при СД2……..... С. 135
64. Таблица 3.35 – Биохимические и гормональные показатели различных типов СД…… С. 136
65. Таблица 3.36 – Анализ взаимосвязей клинических и лабораторных характеристик течения MODY (n = 28)……. С. 138
66. Таблица 3.37 – Анализ взаимосвязей клинических и лабораторных характеристик течения СД2 (n = 29)……. С. 138
67. Таблица 3.38 – Использование сахароснижающей терапии у лиц с MODY и с СД2 до 18 лет……... С. 140
68. Таблица 3.39 – Использование сахароснижающей терапии у лиц с различными типами СД……. С. 141
69. Таблица 3.40 – Значимость переменных, включенных в уравнение модели бинарной логистической регрессии, созданной для оценки взаимосвязей наследственных факторов с MODY (в сравнении с СД2)…….. С. 142
70. Таблица 3.41 – Значимость переменных, включенных в уравнение модели бинарной логистической регрессии, созданной для оценки взаимосвязей ряда клинических и лабораторных показателей с MODY (в сравнении с СД2)…….. С. 144
71. Таблица 3.42 – Значимость переменных, включенных в уравнение модели бинарной логистической регрессии, созданной для оценки взаимосвязей наследственных и клинических факторов с MODY (в сравнении с СД2)……... С. 145
72. Таблица 3.43 – Клинические характеристики пациентов на

момент диагностирования и через 3 года после верификации GCK-MODY ……..…….. С. 147

73. Таблица 3.44 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года……..... С. 148

74. Таблица 3.45 – Биохимические и гормональные показатели у пациентов с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения……..... С. 150

75. Таблица 3.46 – Сахароснижающая терапия у пациентов с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения…….. С. 152

76. Таблица 3.47 – Пероральная сахароснижающая терапия у пациентов с GCK-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения…….. С. 152

77. Таблица 3.48 – Клинические характеристики пациентов на момент диагностирования и через 3 года после верификации HNF1A-MODY ……. С. 154

78. Таблица 3.49 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у лиц с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года…….. С. 157

79. Таблица 3.50 – Биохимические и гормональные показатели у пациентов с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения…..…….. С. 158

80. Таблица 3.51 – Сахароснижающая терапия у пациентов с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения…….. С. 160

81. Таблица 3.52 – Пероральная сахароснижающая терапия у пациентов с HNF1A-MODY при диагностировании заболевания и через три года наблюдения…….…….. С. 162

82. Таблица 3.53 – Отягощённый семейный анамнез у женщин с MODY, диагностированным во время беременности и с ГСД…….……. С. 163
83. Таблица 3.54 – Клинические характеристики беременных женщин при диагностики MODY и ГСД…… С. 165
84. Таблица 3.55 – Сопутствующие заболевания и патологические состояния у женщин с диагностированным MODY во время беременности и с ГСД……. С. 166
85. Таблица 3.56 – Хронические диабетические осложнения при диагностике MODY во время беременности и ГСД……..…….. С. 167
86. Таблица 3.57 – Биохимические и гормональные показатели при верификации MODY во время беременности и ГСД…… С. 168
87. Таблица 3.58 – Сахароснижающая терапия у женщин с MODY, диагностированным при беременности и ГСД и терапия после беременности…… С. 171