

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ТУРКУНОВА**

**Мария Евгеньевна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ МОНОГЕННЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ**

3.1.21. – Педиатрия

3.1.19. – Эндокринология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Желенина Людмила Александровна  
доктор медицинских наук, профессор

Дитковская Лилия Викторовна  
кандидат медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Введение .....	13
1.2 Эпидемиология моногенных форм сахарного диабета.....	17
1.3 Патогенез, клиника, диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета .....	22
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
2.1 Материал исследования .....	54
2.2 Методы исследования .....	57
2.2.1 Клинические методы .....	57
2.2.2 Лабораторные методы .....	57
2.2.3 Молекулярно-генетическое исследование .....	58
2.3 Статистические методы .....	61
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1 Результаты молекулярно-генетического исследования.....	64
3.2 Характеристика пациентов с MODY .....	65
3.3 Разработка прогностической модели вероятности MODY у детей с сахарным диабетом .....	75
3.4 Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с <i>GCK</i> -MODY .....	79
3.5 Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с <i>HNF1A</i> -MODY .....	88
3.6 Особенности возрастной структуры и показателей углеводного обмена у пациентов с MODY2 и MODY3.....	90
3.7 Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациента с <i>PAX</i> -MODY .....	93

3.8 Редкие варианты МСД с манифестацией в первом полугодии жизни (неонатальный сахарный диабет) .....	96
3.9 Редкие варианты моногенного сахарного диабета с манифестацией в детском и подростковом возрасте.....	106
3.10 Описание клинических примеров пациентов с вариантами в гене <i>WFS1</i> .....	111
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ .....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	131
ВЫВОДЫ .....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) является самым распространенным заболеванием в структуре эндокринологической патологии у детей и важнейшей медико-социальной проблемой. СД представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, обусловленной первичным нарушением секреции и/или действия инсулина и является гетерогенным заболеванием, включающим в себя как полигенные, так и моногенные формы [64]. Безусловно, при диагностике СД у детей, в первую очередь речь идет о 1 и 2 типах. Однако, существуют более редкие формы заболевания, требующие иных подходов к ведению, прогнозированию течения и терапевтической тактике. СД 1 и 2 типов являются сложными, мультифакторными заболеваниями. Моногенный сахарный диабет (МСД) – генетически гетерогенная группа нарушений углеводного обмена (НУО) по диабетическому типу, причиной возникновения которых являются изменения в одном гене, которые приводят к ограничению способности производства адекватного количества инсулина поджелудочной железой, необходимого для утилизации глюкозы [142]. МСД может быть обусловлен мутациями генов, которые отвечают за развитие, функционирование, регуляцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и действие инсулина [152]. К данной группе заболеваний относятся неонатальный сахарный диабет (НСД), MODY (акроним названия Maturity Onset Diabetes of the Young или диабет взрослого типа у молодых) и сахарный диабет в структуре генетических синдромов [23]. MODY представляет собой группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и началом в молодом возрасте. В основе классификации подтипов MODY лежат молекулярно-генетические основы развития заболевания. В настоящее время идентифицировано 14 подтипов, отличающихся в первую очередь локализацией генетических повреждений [101, 237].

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – редкий вариант МСД, определяющийся как СД возникший в первые 6 месяцев жизни. Для НСД характерен ранний возраст манифестации, отсутствие антител, характерных для СД1 типа, за исключением IPEX-синдрома; низкий уровень С-пептида и/или инсулина. Этиология MODY и НСД близка в связи со схожестью ключевых патогенетических моментов и ассоциации с вариантами в одних и тех же генах.

Эпидемиология МСД в настоящее время вызывает активный интерес исследователей всего мира. По данным ISPAD (2018), вероятная частота МСД составляет 1 – 6% [99]. Распространенность НСД варьирует от 1/300 000 до 1/500 000 живых новорожденных и существенно отличается в различных популяциях [122, 172].

В России масштабных исследований относительно частоты МСД у детей до настоящего времени не проводилось. Имеются публикации результатов обследования больших групп пациентов детского возраста с MODY2 и MODY3 [12], НСД [4], синдромом Вольфрама [9], исследования посвященные выявлению вариантов МСД в различных регионах России [13, 15] и большой группы пациентов до 25 лет с различными субтипами MODY [205]. При рассмотрении более редких форм МСД, в том числе в структуре генетических синдромов, имеются лишь отдельные описания [1-3, 10, 14, 19-21].

При обзоре мировых данных касающихся эпидемиологии МСД становится понятным, что истинная его частота в настоящее время не определена и существует вероятность ошибочной диагностики СД 1 или 2 типа у пациентов с МСД, либо вовсе не диагностированных случаев при неклассической клинической картине заболевания или бессимптомной гипергликемии. В связи с вариабельными подходами выбора кандидатов для проведения молекулярно-генетического исследования (МГИ) и различиями в методиках его проведения, данные о частоте МСД разнятся даже внутри одной страны. Кроме того, для оценки эпидемиологии МСД существенную роль играют популяционные факторы и возраст проведения МГИ.

В диагностике МСД решающую роль играет молекулярно-генетическое исследование. До настоящего времени широко применялся метод последовательного секвенирования каждого гена-кандидата. Применение же методов секвенирования нового поколения (параллельного секвенирования таргетных панелей или полноэкзонного секвенирования) (NGS – next generate sequencing) позволяет в более короткие сроки и при меньшей трудозатратности анализировать наибольшее количество генов. Кроме того, применение полноэкзонного секвенирования дает возможность выявить новые гены, мутации в которых могут приводить к заболеванию. Основная трудность заключается в выборе пациентов-кандидатов для проведения МГИ, особенно когда клиническая картина не укладывается в стандартные представления о МСД [205, 206].

Таким образом, в условиях динамического развития диагностических возможностей и понимания патогенетических механизмов развития СД, основной целью клиницистов становится идентификация типа диабета, которая в последующем определит выбор тактики ведения, в том числе использование лекарств на основе доказанной патогенетической эффективности при данном конкретном типе СД и позволит прогнозировать течение заболевания. Кроме того, более ранняя диагностика приводит к снижению темпов прогрессирования заболевания, позволяет избежать опасных для жизни острых и хронических осложнений и сформировать персонализированный алгоритм ведения пациента.

### **Степень разработанности темы исследования**

В России ДНК-диагностика пациентов с НСД, MODY и синдромальным СД малодоступна, в то время как результат исследования позволит более точно понимать патогенетические механизмы развития хронической гипергликемии, что важно для постановки диагноза, прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальной тактики ведения в зависимости от генетической основы. Как правило, в научной литературе описаны причины развития МСД, но данные об

особенностях манифестации и течения заболевания, терапевтических подходах немногочисленны.

В отечественной литературе имеются работы, посвященные MODY, НСД и синромальным формам СД. Однако на сегодняшний день, нет единых унифицированных алгоритмов выбора кандидатов для проведения МГИ.

### **Цель исследования**

Установить частоту и оптимизировать диагностику различных форм моногенного сахарного диабета у детей на основании полученных комплексных данных клинико-анамнестического, лабораторного и молекулярно-генетического обследования.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту и структуру моногенного сахарного диабета у детей Санкт-Петербурга.
2. Исследовать клинико-анамнестические и гормонально-метаболические особенности моногенного сахарного диабета у детей.
3. Определить молекулярно-генетические варианты заболевания.
4. Выявить наиболее характерные диагностические признаки MODY у детей.
5. Предложить алгоритм диагностики различных форм моногенного сахарного диабета в детском возрасте.

### **Научная новизна**

В настоящем исследовании впервые проведено изучение частоты встречаемости МСД у детей в Санкт-Петербурге с использованием методов секвенирования нового поколения.

Изучение молекулярно-генетических характеристик СД методами секвенирования нового поколения, включая полноэкзонное секвенирование, позволило выявить 59 вариантов у пациентов с МСД, 20 из которых ранее не описаны.

Впервые в отечественной практике было проведено исследование промоторной области гена *GCK*, позволяющее дополнить представления о патогенезе MODY2.

Впервые в России описаны редкие варианты НСД у детей, обусловленные вариантами генов *GATA6*, *GCK* и СД, ассоциированный с вариантами в *SLC19A2*.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности MODY у детей с различными вариантами НУО.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты исследования позволили разработать алгоритм диагностики МСД для пациентов детского возраста с целью раннего выявления и назначения своевременного адекватного, патогенетически обоснованного лечения. Кроме того, был разработан онлайн-калькулятор на основе прогностической модели, построенной с использованием метода бинарной логистической регрессии, для определения вероятности MODY у детей с НУО.

Показано, что у пациентов с НСД или подозрением на СД в структуре генетического синдрома полноэкзонное секвенирование, в случае отсутствия вариантов в таргетной панели генов-кандидатов, является информативным методом диагностики заболевания.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого проспективного исследования, включающего в себя аналитический метод – изучение литературных источников по данной проблеме, эмпирические методы –

наблюдение, сравнение, логический анализ. Методы исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания этического комитета № 3/18 от 05 марта 2014 г.). В целях получения требуемой научной информации использовали клинические, лабораторные методы, а также статистическую обработку полученных данных. Объектом исследования были пациенты детского возраста с подозрением на моногенные формы сахарного диабета. Предметом исследования являлись анамнестические, клинические и лабораторные, молекулярно-генетические особенности обследуемой группы больных. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТу Р 7.0.11-2011. Клинические исследования проводились в соответствии с требованиями статьи № 20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2010 № 390н после получения информированного добровольного согласия законных представителей пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку персональных данных в объеме и способами, указанными в п.1,3 ст. 11 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных». В работе были использованы современные методы обработки информации и статистического анализа результатов исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Моногенный сахарный диабет является второй по частоте, после аутоиммунного инсулита, причиной хронической гипергликемии у детей с сахарным диабетом в Санкт-Петербурге. Среди пациентов с MODY в 80% случаев установлен MODY2, в 15% – MODY3, вероятно, данные подтипы являются наиболее распространенными вариантами моногенного сахарного диабета.

2. Сахарный диабет у детей первых 6 месяцев жизни (неонатальный сахарный диабет) проявляется тяжелой гипергликемией и типичными клинико-метаболическими нарушениями, требующими инсулиновой терапии. В ряде случаев гипергликемия у детей первого года может выявляться случайно и быть связана с гетерозиготными инактивирующими вариантами в гене *GCK*.
3. У большинства пациентов с MODY отмечается отягощенный семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена у родственников 1 степени родства, медленно прогрессирующее снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками в течение более 2 лет, отсутствие потребности в экзогенном инсулине. Данные критерии целесообразно использовать как показания для проведения молекулярно-генетического исследования.
4. Целесообразно внесение генов *GATA6* и *SLC19A2* в таргетную панель генов-кандидатов моногенного сахарного диабета. Если варианты в таргетных панелях генов не выявляются, возможно проведение полноэкзомного секвенирования.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обусловлена тщательным подходом к формированию выборки включенных в исследование пациентов, использованием новейших методов обследования для диагностики моногенных форм сахарного диабета, применением современных методов статистической обработки информации и углубленным анализом научно-исследовательских работ по данной тематике.

### **Апробация результатов работы**

Результаты исследования были доложены (в виде тезисов и трех устных докладов): на III Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, март 2015 г.); «Ежегодная школа неонатологов» (Санкт-Петербург,

март 2016 г.); XI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, октябрь 2016 г.); Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, май 2018 г.); 57-м Съезде Европейского Общества Детских Эндокринологов ESPE 2018 (Афины, сентябрь 2018 г.); 12-ой международной конференции Современные Технологии и Лечение Диабета ATTD (Берлин, февраль 2019 г.); Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, май 2019 г.); 9-м международном конгрессе Europaediatrics (Дублин, июнь 2019 г.); в рамках цикла повышения квалификации врачей-детских эндокринологов СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, ноябрь 2019 г.).

### **Внедрение в практику**

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в учебный процесс на кафедре детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО и повседневную работу врачей-детских эндокринологов амбулаторного звена, эндокринологических отделений СПбГПМУ и ДГМКЦ ВМТ им. А.К. Раухфуса (Санкт-Петербург).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 в научных рецензируемых журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, из них 1 публикация, включенная в международную реферативную базу данных Скопус (Scopus).

### **Личное участие автора в проведении исследования**

Автор лично осуществлял все этапы подготовки и проведения научной работы, включавшие определение основной цели, дизайна исследования. Автором самостоятельно проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной научной

литературы, осуществлено клиническое ведение больных, анализ проведенного молекулярно-генетического исследования. Создана электронная база данных, выполнен статистический анализ, произведена оценка результатов обследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из оглавления, введения, обзора литературы, результатов собственных данных, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстративный материал представлен 21 рисунком и 21 таблицей. Список литературы включает 257 источников из них 22 отечественных и 235 зарубежных источников.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Введение

Сахарный диабет (СД) является самым распространенным заболеванием в структуре эндокринологической патологии у детей и важнейшей медико-социальной проблемой. По данным Федерального регистра сахарного диабета в 2016 году заболевание диагностировано у 2,97% населения РФ. Распространенность в возрастной группе «дети» СД 1 типа составила 86,73/100 000, СД2 типа – 5,34/100 000, другие типы СД – 1,0/100 000 детей; в возрастной группе «подростки»: СД 1 типа 203,29/100 000, СД2 – 6,82/100 000, другие типы СД – 2,62/100 000 подростков. Причем, в динамике отмечается увеличение показателей для всех вариантов СД и в том числе СД 2 типа, который, вероятно, ассоциирован с ростом избыточного веса и ожирения в данной возрастной группе [7].

СД представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, обусловленной первичным нарушением секреции и/или действия инсулина и является гетерогенным заболеванием, включающим в себя как полигенные, так и моногенные формы [64]. Безусловно, при диагностике сахарного диабета у детей, в первую очередь речь идет о 1 и 2 типах. Однако, существуют более редкие формы заболевания, требующие иных подходов к ведению, прогнозированию течения и терапевтической тактике. СД 1 и 2 типов сложные, мультифакторные заболевания. Моногенный сахарный диабет (МСД) – генетически гетерогенная группа нарушений углеводного обмена (НУО) по диабетическому типу, причиной возникновения которых являются изменения в одном гене, приводящие к ограничению способности производства адекватного количества инсулина поджелудочной железой, необходимого для утилизации глюкозы [142].

МСД может быть обусловлен мутациями генов, которые отвечают за развитие, функционирование, регуляцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и действие инсулина [152].

World Health Organization (WHO) в классификации сахарного диабета 1999 года отнесли МСД в группу «другие специфические типы диабета». К данной группе заболеваний относятся неонатальный сахарный диабет (НСД), MODY (акроним названия Maturity Onset Diabetes of the Young или диабет взрослого типа у молодых) и сахарный диабет в структуре генетических синдромов [23].

MODY представляет собой группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и началом в молодом возрасте. Вид и степень тяжести нарушения углеводного обмена при MODY вариабельны. Обобщая данные мировой литературы, на сегодняшний день выделен ряд основных диагностических критериев MODY [5, 99, 100]:

1. Гипергликемия, как правило, диагностируется в возрасте до 25 лет.
2. Аутосомно-доминантный тип наследования с вертикальной передачей диабета любого типа.
3. Отсутствие необходимости в инсулиновой терапии, или низкая потребность в инсулине в течение нескольких лет после манифестации.
4. В случае отсутствия потребности в инсулине его уровень, чаще находится в пределах нормы, преимущественно на нижней границе референсных значений; у пациентов получающих инсулин выявляется определяемый уровень С-пептида.
5. Отсутствие островковых аутоантител.
6. Частота избыточного веса или ожирения при MODY соответствует популяционной.

В основе классификации подтипов MODY лежат молекулярно-генетические основы развития заболевания. В настоящее время идентифицировано 14 подтипов MODY, отличающихся в первую очередь локализацией генетических повреждений [101, 237] (таблица 1).

Таблица 1 – Варианты MODY в зависимости от генетической этиологии

Тип MODY	Каузативный ген
1	<i>HNF4A</i>
2	<i>GCK</i>
3	<i>HNF1A</i>
4	<i>PDX1</i>
5	<i>HNF1B</i>
6	<i>NEUROD1</i>
7	<i>KLF11</i>
8	<i>CEL</i>
9	<i>PAX4</i>
10	<i>INS</i>
11	<i>BLK</i>
12	<i>ABCC8</i>
13	<i>KCNJ11</i>
14	<i>APPL/WFS1</i>

Наиболее распространенные подтипы MODY2, 3 характеризуются неагрессивным началом и медленно прогрессирующим развитием НУО. Начальные стадии СД 1 типа (период «медового месяца») так же могут протекать без значительной гипергликемии, с сохранным уровнем С-пептида и отсутствием или минимальной потребностью в инсулине. Вместе с тем, известно, что СД 2 типа может иметь аналогичные для MODY черты развития заболевания. Верификация этиологического подтипа СД при незначительных изменениях углеводного обмена вызывает большие сложности в связи со схожей клинико-лабораторной картиной.

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – редкий вариант МСД, определяющийся как СД возникший в первые 6 месяцев жизни. Впервые описан J.C. Kitselle в 1852 г. на примере своего новорожденного сына. Для НСД характерен ранний возраст манифестации, отсутствие антител характерных для СД1 типа, за исключением IPEX-синдрома; низкий уровень С-пептида и/или

инсулина, часто ассоциирован с внутриутробной задержкой развития (вследствие пренатального дефицита инсулина у плода) [84, 99]. Генетическая природа НСД гетерогенна. Причиной нарушения гомеостаза глюкозы при НСД являются варианты ряда генов ответственных за ключевые механизмы эмбриогенеза поджелудочной железы, скорость процессов апоптоза  $\beta$ -клеток, секреции и действия инсулина. Этиология MODY и НСД близка в связи со схожестью ключевых патогенетических моментов и ассоциации с вариантами в одних и тех же генах. НСД возникает при изменениях генов транскрипционных факторов, экспрессия которых определяет эмбриогенез поджелудочной железы и скорость процессов апоптоза  $\beta$ -клеток; генах осуществляющих регуляцию гена инсулина, транспорт и метаболизм глюкозы. Часть генов экспрессируются только в  $\beta$ -клетках, что определяет клинику изолированного НСД. Другие же способны иметь экспрессию в различных тканях, что клинически проявляется полисиндромными вариантами, когда наряду с диабетом имеет место патология со стороны других органов и систем. Возможны варианты заболевания с нарушением эмбриогенеза поджелудочной железы с гипо- или аплазией органа и тотальной панкреатической недостаточностью [99, 229]. Еще в 1957 г. Engleson et al. клинически выделили транзиторную (ТНСД) и перманентную (ПНСД) формы. ТНСД характеризуется возникновением гипергликемии в первые дни жизни и спонтанной ремиссией около 3-4 месяцев и в 50-60% рецидивирует в период пубертата или во время беременности, в условиях возникающей в это время инсулинерезистентности и чаще всего расценивается, как СД 2 типа или гестационный СД (ГСД) [5]. Около 70% случаев ТНСД обусловлены патологией 6 хромосомы, приводящей к суперэкспрессии генов *ZAC* и *HYMA1* [28]. На сегодняшний день известны три механизма развития ТНСД при патологии в 6q24 хромосоме: частичная или полная отцовская однородительская дисомия хромосомы 6, отцовская дупликация хромосомы 6 и материнское гипометилирование ипринтинговой области 6q24 [65, 229]. Предполагается, что в результате данных изменений происходит снижение количества  $\beta$ -клеток в процессе эмбрионального развития, а так же приводит к снижению

их антиапоптотического потенциала в последующем [65, 151]. Помимо этого к ТНСД могут приводить варианты в генах *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *NHF1B* и др. [17, 77, 99, 147, 252]. ПНСД чаще всего обусловлен активирующими мутациями в генах АТФ-зависимых К каналов (*ABCC8*, *KCNJ11*) [77, 98, 99, 161, 229]. Второй по частоте причиной ПНСД являются варианты гена *INS* [68, 224]. Кроме того, к ПНСД приводят мутации генов приводящие к панкреатической аплазии: *GATA6* впервые описанный в 1970 г. Gürson et al.; *PDX1* – 1997г [223]; *PTF1A* [243]. В 2000-х годах опубликованы клинические случаи ПНСД вследствие гомозиготного варианта гена *GCK* Njolstad et al; синдром Уолкотта-Раллисона [62]; IPEX-синдром [33, 245].

## 1.2 Эпидемиология моногенных форм сахарного диабета

Эпидемиология МСД в настоящее время вызывает активный интерес исследователей всего мира. Представление о частоте МСД расширяется с внедрением в практику различных методов секвенирования нового поколения. Данные методы позволяют проводить обследование большего количества генов (от таргетных панелей нескольких генов до исследования всего генома) в более короткие сроки и становятся все более доступными в практике врачей всех специальностей.

По данным ISPAD (2018), вероятная частота МСД среди детского населения с СД составляет 1-6% [99] и 1-2% среди всех случаев СД [150, 182, 205]. Распространенность НСД варьирует от 1/300 000 до 1/500 000 живых новорожденных и существенно отличается в различных популяциях [122, 172].

В 2010 г. опубликованы результаты исследования посвященного частоте МСД в Великобритании. Генетическое тестирование генов *GCK*, *HNF1A*, *NHF1B*, *HNF4A*, *INS*, *PDX1*, *NEUROD* было проведено 2072 пациентам с СД диагностированным старше 1 года в период с 1996 г. по 2009 г. и отвечающим

критериям включения в исследование (возраст диагностики СД до 25 лет, наличие по крайней мере 1 родителя с СД, отсутствие потребности в инсулине) и 1 280 родственникам. В 35% случаев (n=1177) диагноз MODY был подтвержден. Варианты в гене *HNF1A* оказались самой частой причиной MODY и выявлены в 52% случаев, *GCK* мутации диагностированы в 32%, *HNF4A* 10% и *HNF1B* 6%, *INS* и *NEUROD*<1% [205].

В 2016 г. опубликовано популяционное исследование частоты MODY в Великобритании среди детского населения. Было обследовано 808 пациентов с СД, диагностированным в возрасте от 6 месяцев до 20 лет. Критерии отбора для проведения генетического тестирования были следующими: сохранная эндогенная секреция инсулина (проведена оценка уринарного С-пептид/креатинин соотношения (UCPCR) $\geq 0,2$  нмоль/ммоль), отсутствие аутоиммунных маркеров СД (GAD, IA2), для секвенирования гена *GCK* HbA1C $\leq 7,6\%$ . На основании данных критериев отбора молекулярно-генетическое исследование выполнено 82 пациентам. В общей сложности, в данном исследовании у 20 пациентов диагностирован МСД (*GCK* (n=8), *HNF1A* (n=5), *HNF4a* (n=4), *HNF1B* (n=1), *ABCC8* (n=1), *INSR* (n=1). Частота МСД у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 20 лет составила 2,5% от всех случаев СД в данной возрастной группе [203].

В 2017 г. опубликованы данные 11 летнего наблюдения о частоте МСД в Польше. Было обследовано 788 пациентов с СД диагностированным до 18 лет. Критерии включения в исследование: отрицательные аутоиммунные маркеры СД 1 типа, наличие СД хотя бы у одного из родителей, отсутствие потребности в инсулине, для проведения секвенирования *GCK*-HbA1C менее 7,5%. Были исследованы панели генов: *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* и *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *GCK*, *GATA6*, *FOXP3* для пациентов с ПНСД. MODY генетически подтвержден у 287 пациентов (4,4/100 000): *GCK* в 95,8 % случаев (n=275), *HNF1A* 2,8% (n=8), *HNF1B* 1,4% (n=4). ПНСД генетически подтвержден у 35 пациентов: *KCNJ11* в 60% случаев (n=21), *ABCC8* 11,4% (n=4), *INS* 14,3% (n=5), *GCK* 8,6% (n=3), *GATA6* 2,9% (n=1), *FOXP3* 2,9% (n=1). Распространенность ПНСД по данным

исследователей 0,48/100 000. Частота МСД среди всех форм СД составила 3,1-4,2% (7,52/100 000) [136].

В 2013 г. опубликованы данные об эпидемиологии МСД в Норвежской популяции за период с 2002 по 2012 гг. Критерии включения в данное обследование: пациенты с диагнозом СД установленным от 0 до 15 лет, отрицательные аутоиммунные маркеры СД 1 типа (IA2, GAD), наличие нарушения углеводного обмена по диабетическому типу хотя бы у одного из родителей (n=46). Для секвенирования гена *GCK* определены следующие критерии включения уровень НвА1С<7,5% и отсутствие потребности в инсулине (n=23). Отдельно была сформирована группа детей с СД диагностированным в возрасте до 1 года (n=24). Пациентам с НСД проведено секвенирование генов: *ABCC8*, *KCNJ11* и *INS*; с подозрением на *MODY-HNF1A*, *HNF4A*, *GCK*, *MT-TL1*. Частота ПНСД среди всех случаев СД в детском возрасте составила 0,15%; частота MODY – 0,94%. Среди подтипов MODY преобладали пациенты с MODY2 – 59%, MODY3 – 37%. Частота МСД составила 1,1% среди всех пациентов детского возраста с СД [109].

При проведении молекулярно-генетического исследования пациентам из регистров Австрии и Германии (n=272), установлена частота MODY 0,65% среди всех случаев СД в педиатрической популяции. В исследование были включены пациенты с СД диагностированным до 18 лет жизни и все пациенты соответствовали диагностическим критериям ADA (American Diabetes Association) и ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) для MODY. Самой частой причиной MODY в данной когорте были варианты в гене *GCK*-MODY – 62% (n=169), второй по частоте *HNF1A*-MODY 31% (n=84), *HNF4A*-MODY подтвержден у 10 пациентов – 4% [195].

В Италии проведено обследование педиатрических пациентов с СД (n=1 244), по результатам которого частота МСД составила 4,9% среди всего детского населения с СД, НСД – 0,14%, синдромальные формы СД – 1,6%. Частота MODY в данной популяции определена как 4,74%. Наиболее частой причиной явились варианты в гене *GCK* 84,7% случаев [148]. По данным другого

исследования, проведенного в клинике Южной Италии (обследовано 43 пациента в возрасте до 18 лет) частота вариантов MODY составила: *GCK* – 67,4% (n=29), *HNFI1A* – 14% (n=6), *HNF4* – 4,6% (n=2), *HNFI1B* – 4,6% (n=2), в то время как у взрослых MODY был связан мутациями в генах: *GCK* – 13,3% (n=2), *HNFI1A* – 20% (n=3), *HNF4A* – 6,7% (n=1) [63].

В 2013 г. в США по результатам мультицентрового исследования SEARCH (Калифорния, Южная Каролина, Огайо, Гавайи, Вашингтон), проведено секвенирование генов *GCK*, *HNFI1A*, *HNF4A* пациентам с подозрением на MODY. Обследовано 586 человек с СД, диагностированным до 20 лет жизни. МГИ было выполнено пациентам с базальным уровнем С-пептида более 0,8 нг/мл, отсутствием аутоиммунных маркеров СД 1 типа (GAD, IA2). MODY был диагностирован у 47 пациентов (8,4%): MODY2 – 28,6% (n=14), MODY3 – 55,1% (n=27), MODY1 – 16,3% (n=8). Таким образом, по результатам данного исследования, частота MODY среди всех случаев СД детского населения составила 1,2% [169]. Кроме того, в рамках SEARCH были обследованы 35 пациентов с ПНСД, манифестирувшим до 6 месяцев жизни. У них было проведено исследование генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*. частота ПНСД составила 0,22% среди всех случаев СД у пациентов в возрасте до 20 лет, в то время как частота моногенных форм составила 1,4% среди всех случаев СД в данной возрастной группе [200].

По данным канадских исследователей из 96 пациентов с вероятным MODY диагноз генетически подтвержден 39 пациентам (40,6%). Самыми частыми являлись MODY2 и 3 [45].

В Японии было обследовано 79 пациентов с предполагаемым диагнозом МСД. В исследование были включены пациенты с манифестацией СД от 6 месяцев до 20 лет жизни, без ожирения, с отрицательными диабетогенными антителами (GAD, IA2) и доминантным типом наследования нарушений углеводного обмена. Наиболее частым подтипов MODY в данной популяции оказались MODY2 – 47% (n=18), MODY3 составили 28% (n=11), MODY5 – 15% (n=6) и MODY1 – 7,8% (n=3) [251].

По данным Корейских исследователей из 40 пациентов с подозрением на MODY, в 10% случаев диагноз подтвержден генетически (*HNF1A* – 5%, *GCK* – 2,5%, *HNF1B* – 2,5%), а так же при проведении полноэкзономного секвенирования были идентифицированы более редкие варианты МСД в единичных случаях [208].

В Индии было обследовано 80 пациентов до 35 лет, 56 из них были клинически идентифицированы как пациенты с MODY. Критериями включения в исследование были: возраст диагностики до 25 лет, аутосомно-доминантный тип наследования СД, отсутствие диабетогенных антител и ДКА в анамнезе. Пациентам проведено секвенирование панели генов: *HNF1A*, *HNF4A*, *GCK*, *PDX1*, *NHF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*. В группе из 56 пациентов в 19% (n=11) случаев были идентифицированы варианты приводящие к развитию МСД [51].

В России масштабных исследований относительно частоты МСД у детей до настоящего времени не проводилось. Имеются публикации обследования больших групп пациентов детского возраста с MODY2 и MODY3 [12], НСД [4], синдрома Вольфрама [9], исследования распространенности и структуры вариантов МСД в различных регионах России [13, 15]. Что касается более редких форм МСД, в том числе в структуре генетических синдромов, имеются лишь отдельные описания [1-3, 10, 14, 19-21]. По данным, полученным при проведении молекулярно-генетического исследования в ФГБУ «ЭНЦ», где были собраны пациенты от 3 месяцев до 25 лет из различных регионов России (n=312), диагноз подтвержден у 178 (57,1%) пациентов. Варианты в гене *GCK* выявлены в 61,1% случаев n=129), *HNF1A* – 9,0% (19) обследованных и у 4,3% (n=9) мутации в гене *HNF4A* [11]. В исследовании посвященном MODY2 и MODY3 у детей из различных регионов нашей страны (n=169), диагноз подтвержден МГИ у 80 пациентов (47,3%), при этом MODY2 в 4,2 раза чаще, чем MODY3 [12].

При обзоре мировых данных касающихся эпидемиологии МСД становится понятным, что истинная его частота в настоящее время не определена и существует вероятность ошибочной диагностики СД 1 или 2 типа у пациентов с МСД, либо вовсе не диагностированных случаев при неклассической

клинической картине заболевания или бессимптомной гипергликемии. В связи с вариабельными подходами выбора кандидатов для проведения молекулярно-генетического исследования (МГИ) и различиями в методиках его проведения, данные о частоте МСД разнятся даже внутри одной страны. Кроме того, для оценки эпидемиологии МСД существенную роль играют популяционные факторы и возраст проведения МГИ.

### 1.3 Патогенез, клиника, диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета

Для понимания патогенеза различных вариантов МСД ряд авторов предлагает разделить данную группу заболевания на основании ключевого патогенетического механизма, приводящего к хронической гипергликемии: панкреатическая аплазия, панкреатическая гипоплазия, снижение количества  $\beta$ -клеток, дисфункция  $\beta$ -клеток, гибель  $\beta$ -клеток [220].

Панель исследуемых генов в данной работе и основной патогенетический механизм возникновения МСД представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Гены ответственные за развитие моногенного сахарного диабета

MODY	НСД	СД в составе генетических синдромов
Панкреатическая аплазия		
<i>PDX1</i> (MODY1)	<i>PDX1</i> <i>PTF1A</i> <i>GATA6</i> <i>GATA4</i>	
Панкреатическая гипоплазия		
<i>HNF1B</i> (MODY5)		<i>RFX6</i> (синдром Митчелла-Релея)

## Продолжение таблицы 2

MODY	НСД	СД в составе генетических синдромов
Снижение количества в-клеток		
<i>PAX4</i> (MODY9)	<i>NEUROD1</i>	
<i>NEUROD1</i> (MODY6)		
Дисфункция в-клеток		
<i>HNF1A</i> (MODY3)	<i>GCK</i>	
<i>HNF4A</i> (MODY1)	<i>KCNJ11</i>	
<i>GCK</i> (MODY2)	<i>ABCC8</i>	
<i>KCNJ11</i> (MODY13)	<i>INS</i>	
<i>ABCC8</i> (MODY12)		
<i>INS</i> (MODY10)		
<i>CEL</i> (MODY8)		
<i>KLF11</i> (MODY11)		
Гибель в-клеток		
		<i>WFS1</i> (синдром Вольфрама) <i>EIF2AK3</i> (синдром Уолкотта-Раллисона) <i>FOXP3</i> (IPEX-синдром) <i>SLC19A2</i> (синдром Роджерса)

**Панкреатическая аплазия**

*PDX1* (*pancreas duodenum homeobox-1* or *IPF-1 Insulin Promoter Factor*) картирован на 13q12.2 и состоит из 2 экзонов, кодирует белок PDX1, включающий 283 аминокислоты. PDX1 является ключевым транскрипционным фактором необходимым для развития ПЖЖ на самом раннем этапе ее формирования и последующего функционирования зрелых в-клеток [157]. В процессе дифференцировки в  $\beta$ -клетках усиливается экспрессия гена *PDX1*, а в экзокринных клетках и клетках протоков постепенно снижается. В дифференцированном состоянии только в  $\beta$ -клетках сохраняется активность гена *PDX1* [22]. Кроме того, *PDX1* регулирует экспрессию нескольких компонентов глюкозстимулированной инсулиновой секреции (*GLUT2*, *GCK*),

а также непосредственно гена инсулина (*INS*) и участвует в регуляции гена *PAX4* (имеет решающее значение для дифференцировки  $\beta$ - и  $\delta$ -клеток) и *NKH6.1* (регулирует этапы развития  $\beta$ -клеток) [50].

Нокаутированные мыши гомозиготные по *PDX1* не способны к формированию ПЖЖ. Гетерозиготные модели показывают возможность развития органа, но в последствии возникает СД. Их  $\beta$ -клетки не способны к антиапоптотической протекции, так как *PDX1* необходим для реализации антиапоптозного эффекта инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 [81, 126, 242].

Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты в данном гене у человека ассоциированы с панкреатической аплазией и развитием НСД с экзокринной недостаточностью и без нее. В ряде клинических случаев пациенты получали инсулинотерапию и заместительную терапию ферментами [154, 196, 223]. Гетерозиготная инактивирующая мутация (Pro63fsdelC) в гене *PDX1* описана у пациентов с диабетом, манифестирувшим в более взрослом возрасте и ассоциирована с развитием MODY4. Впервые данный вариант описан в 1997 г. Stoffers et al. Согласно литературным данным степень нарушения углеводного обмена варьирует от умеренного снижения секреции инсулина в ходе стимуляционных тестов до инсулопении, требующей назначения инсулинотерапии в небольших дозах, степень экзокринной недостаточности также вариабельна и в ряде случаев требовала ферментотерапии [48, 223].

Всего описано 25 вариантов в данном гене, чаще встречаются миссенс варианты (по данным HGMD).

***PTF1A*** (*Pancreas specific transcription factor 1a*) картирован на 10p12.2 и состоит из 2 экзонов, является одним из ранних маркеров развития ПЖЖ. *PTF1A* кодирует одноименный протеин. У мышей ген экспрессируется во всех клетках-предшественниках на самых ранних стадиях эмбриогенеза ПЖЖ, на более поздних этапах развития органа представлен только в ацинарных клетках протоков [22]. Ген *PTF1A* также необходим для дифференцирования клеток ПЖЖ на экзо-, эндокринные и клетки протоков у млекопитающих. Мыши

нокаутированные по данному гену показали отсутствие ацинарных клеток, в то время как клетки способные продуцировать инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид формируются, однако мигрируют в расположенную рядом мезенхиму селезенки. Летальность у лабораторных моделей с нокаутированным геном *PTF1A* зарегистрирована в первые часы жизни, ассоциирована с низким весом при рождении и практически полным отсутствием ПЖЖ [115]. Так же ген экспрессируется в клетках нервной системы. У мышей нокаутированных по данному гену подтверждена постнатальная агенезия мозжечка [198]. Гомозиготные мутации в гене приводят к тяжелой церебральной и панкреатической аплазии. В описанных в литературе клинических случаях у пациентов диагностирован НСД, уровень С-пептида и инсулина в диапазоне определяемых значений, при проведении инструментальных методов обследования подтверждены отсутствие ПЖЖ и мозжечка [198]. Кроме того, известны случаи изолированной панкреатической аплазии у пациентов с вариантами в гомозиготном и компаудном гетерозиготном состоянии в гене [243]. Все пациенты в представленных случаях получали заместительную терапию ферментами ПЖЖ и инсулином.

Всего описано 11 вариантов, чаще встречаются регуляторные варианты (по данным HGMD).

Семейство **GATA** представляет собой группу факторов транскрипции с доменами типа «цинковые пальцы». Семейство состоит из двух подгрупп, включающих в себя гематопоэтическую (1/2/3) и кардиальную группу (4/5/6). GATA 4/5/6 экспрессированы в тканях эндо- и мезодермального происхождения, включающих кишечник, легкие, сердце и ПЖЖ [70].

Эксперименты с нокаутом генов подтвердили критическую роль *GATA6* и *GATA4* в развитии поджелудочной железы, но только двойной нокаут *GATA4* - / - / *GATA6* - / - приводит к полной агенезии ПЖЖ у мышей [118]. Кроме того, оба *GATA6* и *GATA4* необходимы для постэмбрионального поддержания ацинарных клеток, которые являются основным компонентом экзокринной ткани органа [118]. GATA транскрипционные факторы связываются с *PDX1* промотором

и участвуют в пролиферации панкреатических предшественников. Двойной нокаут генов *GATA 6* и *4* снижает количество *PDX-1* зависимых клеток в течение эмбриогенеза, что приводит к панкреатической гипоплазии [197].

Ген ***GATA6*** картирован на 18q11.2 и состоит из 7 экзонов. У мышей процесс экспрессии гена *GATA6* более выражен в раннем периоде панкреатического органогенеза, позднее экспрессия ограничивается эндокринными клетками и клетками эпителия протоков зрелой ПЖЖ [86]. В экспериментах на мышах, нокаутирование *GATA6* у взрослых особей не приводило к значительному изменению углеводного обмена и не играло существенной роли в процессах антиапоптотической активности зрелых клеток ПЖЖ [194].

*GATA6* и *GATA4* также участвуют в эмбриональном развитии сердца, в частности, в развитии аортопульмональной перегородки, которая впоследствии разделяет легочную артерию и аорту [118]. Варианты в гене ассоциированы с такими пороками развития как тетрада Фалло, межжелудочковые септальные дефекты и открытый Боталлов проток [198]. Имеется ряд описаний клинический случаев пациентов с мутациями в *GATA6* гене, приведшим к развитию пороков сердца без СД [119, 127, 135]. Среди других экстрапанкреатических появлений у пациентов с вариантами в гене *GATA6* описаны гастроинтестинальные, гипофизарные и когнитивные дефекты, низкий для гестационного возраста вес при рождении, гепатобилиарные мальформации [61, 86]. По данным европейских авторов при секвенировании *GATA6* в большой группе пациентов с НСД установлено, что мутации в данном гене встречаются примерно в 3% и более 50% случаев обуславливают агенез ПЖЖ [72]. Гетерозиготные варианты в гене описаны у пациентов с агенезией ПЖЖ, приводящей к НСД и экзокринной недостаточности, а также у пациентов с поздним началом инсулинов зависимого СД и вариабельной степенью экзокринной недостаточности. Мутации гена в гомозиготном состоянии летальны [215, 249].

Всего описано 66 вариантов, чаще встречаются миссенс и нонсенс варианты (по данным HGMD).

## Панкреатическая гипоплазия

***HNF1B*** (*hepatocyte nuclear factor 1*) расположен на 17q12 и состоит из 9 экзонов. Кодирует одноименный протеин, являющийся представителем POU суперсемейства гомеодомен-содержащих транскрипционных факторов. Ранняя экспрессия *HNF1B* представлена в почках, печени, ПЖЖ, билиарном и урогенитальном тракте, легких, тимусе и кишечнике, где данный транскрипционный фактор играет важную роль в развитии и тканеспецифической регуляции экспрессии генов в этих органах [55]. Экспрессия мутантного гена *HNF1B*<sup>S148L/+</sup> приводит к компенсаторному увеличению дефинитивной эндодермы и усилиению экспрессии генов ряда транскрипционных факторов. В частности, наличие доминантного (S148L) варианта в гене *HNF1B* (как и в случае полного нокаута гена) приводит к стимуляции клеток панкреатических предшественников и  $\beta$ -клеток ПЖЖ. Подобное изменение регуляции транскрипционной сети, включающей в себя факторы транскрипции PDX1, PTF1A, GATA4 и GATA6, и обеспечивающей развитие ПЖЖ, по крайней мере частично, объясняет более позднее развитие СД (MODY5), несмотря на наличие гипоплазии ПЖЖ [230].

Гетерозиготные варианты в *HNF1B* могут приводить к вариабельной клинической картине, наиболее частыми являются почечные проявления и HNF1B-моногенный СД или MODY5 [31]. Согласно литературным данным средний возраст манифестации MODY5 – 26 лет, однако, рядом авторов описаны пациенты с НСД ассоциированным с мутациями в *HNF1B* [67, 252]. У пациентов с данным видом СД часто выявлялся низкий вес при рождении, что может свидетельствовать в пользу гипотрофии ПЖЖ и снижению секреции инсулина внутриутробно [67]. В ряде случаев, в ходе проведения радиологических исследований, выявлено отсутствие тела и хвоста ПЖЖ, умеренная атрофия головки органа [71]. При длительном периоде наблюдения практически все пациенты с идентифицированными вариантами в *HNF1B* и СД требовали назначения инсулинотерапии. К тому же, ряд исследователей предполагает, что в данной группе пациентов существует снижение чувствительности инсулина к эндогенной продукции глюкозы (печеночная инсулинерезистентность)

с нормальной периферической чувствительностью к инсулину в дополнение к  $\beta$ -клеточной дисфункции. Это может объяснять гиперинсулинемию у таких пациентов, сочетающуюся с дислипидемией и увеличенным уровнем триглицеридов при сниженном содержании ЛПВП [44, 71].

Самыми частыми экстрапанкреатическими проявлениями у пациентов с гетерозиготными вариантами в *HNF1B* являются различные виды патологии почек, обусловленные аберрантным развитием органа (почечные кисты, разнообразные формы гипопластических гломерулярных заболеваний, врожденные мальформации). Другие клинические проявления, такие как аномалии генитального тракта, гепатопатии с повышением трансаминаз встречались реже [32]. При обследовании большой группы пациентов с врожденными заболеваниями почек и подтвержденными генетическими повреждениями в *HNF1B*, СД был выявлен лишь в половине случаев, однако у ряда пациентов СД MODY5 встречался изолированно [69].

Несколько последних исследований также сообщали о неврологических компонентах (заболевания аутистического спектра, задержка нервно-психического развития, когнитивные нарушения) фенотипа пациентов с вариантами в *HNF1B* [54].

Всего описано 165 вариантов, чаще встречаются миссенс- и нонсенс-варианты. Большинство описанных до настоящего времени мутаций локализованы в первых 4 экзонах, а в 8 и 9 экзонах варианты описаны не были (по данным HGMD).

Ген ***RFX6*** картирован на 6q22.1 и состоит из 19 экзонов. *RFX6* транскрипционный фактор (*regulatory factor X, 6*) играет важную роль в развитии эндокринных в-клеток после активации гена *NGN3*. У мышей *RFX6* экспрессия начинается с эмбрионального развития в-клеток и продолжается в течение жизни. Мыши нокаутированные по *RFX6* не имеют а,  $\beta$ ,  $\gamma$ , РР и  $\epsilon$  клеток ПЖЖ [220]. Дефект инсулиновой секреции в зрелых  $\beta$ -клетках обусловлен сочетанием эффектов снижения экспрессии GCK, ABCC8/SUR1 субъединицы и потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$  каналов типа. При специфической инактивации фактора *RFX6* в зрелых  $\beta$ -клетках у мышей установлена нарушенная толерантность к глюкозе,

в отличии от нокаутированных внутриутробно по *RFX6* особей, которые погибали вскоре после рождения и имели выраженную гипергликемию [167]. *RFX6* транскрипционный фактор усиливающий секрецию глюкозозависимого инсулинопротоного пептида (ГИП), который вырабатывается К-клетками ДПК и проксимальным отделом тощей кишки и стимулирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками в ответ на прием пищи [162].

Гомозиготные варианты в гене *RFX6* описаны у пациентов с ПНСД, панкреатической гипоплазией, интестинальной атрезией и аплазией или гипоплазией желчного пузыря. В последствии данное состояние было названо синдромом Митчелла-Релея (Mitchell-Riley) [57, 212].

Описаны, вероятно, патогенные гетерозиготные варианты в гене *RFX6*, ассоциированные с MODY со снижением пенетрантности (варианты со снижением синтеза белка *RFX6*). Средний возраст диагностики СД в описанной когорте 32 года. При наблюдении по истечении 10 лет с момента манифестации заболевания зарегистрирован определяемый уровень с-пептида и в 69% случаев была назначена инсулинотерапия. Каких-либо экстрапанкреатических проявлений, характерных для пациентов с гомозиготными вариантами в *RFX6*, выявлено не было. Кроме того, уровень ГИП в данной группе был значительно ниже, чем в контрольной группе пациентов [162]. В 2016 году были описаны единичные случаи с компаундными-гетерозиготными мутациями в *RFX6* имеющие фенотип характерный для синдрома Mitchell-Riley, однако, СД манифестирует в возрасте 3 и 6 лет соответственно [193]. В настоящее время вопрос терапии более легких вариантов нарушения углеводного обмена у пациентов с гетерозиготными вариантами в *RFX6* дискутирует [25], в то время как пациенты с гомозиготными мутациями и ПНСД демонстрируют инсулинозависимость.

Всего описано 12 вариантов в данном гене (по данным HGMD).

### Снижение количества $\beta$ -клеток

***PAX4*** ген картирован на 7q32.1 и состоит из 10 экзонов. Ген кодирует *PAX4* (*paired-homeodomen 4*) транскрипционный фактор, функционирующий как

репрессор транскрипции за счет наличия в своей структуре гомеодомена парного типа, обладающего ДНК-связывающей активностью и играет критическую роль в развитии и функционировании  $\beta$ -клеток. *PAX4* впервые появляется  $\beta$ -клетках предшественниках эмбриона и позднее селективно экспрессируется в  $\beta$ -клетках, где он необходим для экспрессии *PDX1* и *NKX6.1* – основных модуляторов развития  $\beta$ -клеток [170]. Главной функцией гена *PAX4*, вероятно, является контроль развития  $\beta$ - и  $\delta$ -клеток после активации гена *NGN3* (один из основных транскрипционных факторов регулирующих развитие ПЖЖ) [22].

*PAX4* играет существенную роль в генерации островковых клеток-предшественников с последующей дифференциацией их в инсулинпродуцирующие  $\beta$ -клетки и соматостатин-продуцирующие  $\gamma$ -клетки во время эмбрионального развития [256]. А так же в процессах регенерации и пролиферации  $\beta$ -клеток постнатально [46]. Мыши с целенаправленным нокаутированием гена *PAX4* показали отсутствие зрелых инсулин-продуцирующих  $\beta$ - и  $\gamma$ -клеток, но присутствовал аномальный кластер  $\alpha$ -клеток [214, 241]. Также на лабораторных моделях была подтверждена протекторная функция белка в зрелых  $\beta$ -клетках с помощью суперэкспрессии *PAX4* *in vivo* индуцированной стрептолизином и экспериментальным аутоиммунным СД [132]. Таким образом, *PAX4* демонстрируют протекторный эффект в отношении  $\beta$ -клеток, вероятно посредством редукции стресс-индуцированного апоптоза [131].

У мышей с нокаутом *PAX4* отсутствовали  $\beta$ - и  $\gamma$ -клетки и после рождения они погибали от СД. Это наблюдение делает *PAX4* вероятным кандидатом для развития НСД, однако, биаллельные варианты не были идентифицированы у человека [220]. Таким образом мутации в гене *PAX4* приводят к редукции массы  $\beta$ -клеток и снижению потенциала антиапоптотической активности в зрелых клетках.

В литературе имеются описания клинических случаев пациентов с вариантами *PAX4* ассоциированными с СД 1 [34, 102] и СД 2 типа [141]. Впервые в 2007 г. высказано предположение о взаимосвязи гетерозиготных мутаций в гене

*PAX4* и MODY [170]. В последующем рядом исследователей были описаны клинические случаи с вариабельным течением MODY9. Потребность в инсулинотерапии описана не у всех пациентов, часть пациентов компенсирована по УО после назначения пероральных сахароснижающих средств, ряд пациентов имели нормогликемию при соблюдении диеты [51, 170, 226]. Однако, понимая патогенетические механизмы заболевания, прогressия снижения секреции инсулина с течением времени наиболее вероятна в группе таких пациентов. В России MODY9 впервые описан группой исследователей из Москвы [10]. По данным исследователей Китая из 28 пациентов с установленным MODY варианты в гене *PAX4* (12%, 3/25) были вторыми по частоте после *GCK* (60%, 15/25) [144].

В настоящее время известно 10 мутаций в гене (по данным HGMD).

Ген *NEUROD1* (*neurogenic differentiation 1*) картирован на 2q31.3 и имеет 2 экзона. *NEUROD1* экспрессирован в нейрональных клетках и эндокринных клетках ПЖЖ. Ген кодирует NEUROD1, который является представителем семейства транскрипционных факторов с основным доменом типа «спираль-петля-спираль». Экспрессия гена начинается после того, как произойдет детерминация клеток ПЖЖ в эндокринные клетки и наступит остановка клеточного цикла. Нокаутированные по *NEUROD1* мыши способны развивать все типы островковых клеток, однако, их количество постепенно снижается в силу того, что  $\beta$ -клетки подвергаются апоптозу еще внутриутробно и в последствии формируют СД [22]. Экспрессия *NEUROD1* предшествует экспрессии *PAX6*. Ген является ключевым регулятором дифференцировки  $\beta$ -клеток и регуляции транскрипции гена инсулина [24]. В дополнение к этому, опубликованы данные что *NEUROD1* функционально связан с трансактиватором гена *SUR1*, а также способствует усилиению экспрессии *GCK* [117, 146]. *NEUROD1* экспрессируется в клетках нервной системы (центральной и периферической), клетках сетчатки [193].

Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты в гене приводят к развитию ПНСД в сочетании с когнитивными расстройствами, сенсоневральной тугоухостью, ретинальной дистрофией и гипоплазией мозжечка [191].

Гетерозиготные мутации в гене описаны у пациентов с СД манифестирувшим в подростковом и зрелом возрасте, а так же у пациентов с высокой степенью ожирения и СД [97, 137]. С 1999 г описано лишь несколько семей с NEUROD1-MODY6. Пациенты имели различные варианты НУО, от его компенсации при соблюдении диеты или применении сахароснижающих препаратов, до заместительной инсулинотерапии. В случаях СД обусловленного вариантами в *NEUROD1* на фоне ожирения, была подтверждена инсулинерезистентность, которая формировалась вне зависимости от MODY6. Неврологические симптомы были описаны в одной семье в виде снижения интеллектуального развития [3, 104, 121, 128]. В России в 2016 г. впервые опубликован клинический случай пациента с MODY6 [3].

К настоящему времени описано 12 вариантов в данном гене (по данным HGMD).

### **Генетические дефекты ассоциированные с дисфункцией $\beta$ -клеток**

***HNF4A*** картирован на 20q13.12 и состоит из 12 экзонов. Ген кодирует HNF4A (*hepatocyte nuclear factor 4 alpha, печеночный ядерный фактор 4 а*) транскрипционный фактор, принадлежащий к суперсемейству транскрипционных факторов рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов. Играет ключевую роль в развитии печени и ее функционировании, а так же в развитии и функционировании ПЖЖ и тонкого кишечника [88, 240]. Экспрессия контролируется двумя различными P1 и P2 промоторами. У человека существует две группы девяти изоформ HNF4A, причем группа HNF4A1-6 транскрибируется с P1, HNF4A7-9- с P2 [133]. Изоформы HNF4A действуют на различные гены-мишени, таким образом выполняют свою функцию в различные этапы развития ПЖЖ и печени. Изоформы регулируемые P2 экспрессируются в зрелых в-клетках, производные P1 – только в периоде внутриутробного развития [91, 166].

*HNF4A* регулирует экспрессию *HNF1A* и они могут активировать промоторы друг друга, что приводит к схожести патофизиологической картины СД, обусловленного вариантами в данных генах [237]. В связи с тем, что *HNF4A* является важным регулятором в развитии различных тканей, включая гепатоциты, мутации в гене могут приводить к нарушениям метаболизма холестерола и триглицеридов в печени со снижением содержания их в сыворотке крови, накопления гликогена [125, 207]. Кроме того, *HNF4A* участвует в регуляции генов, участвующих в секреции инсулина *INS*, обмене и транспорте глюкозы *GLUT2*, гликолиза (печеночная пируваткиназа и альдолаза В) и липидного обмена (апоАII, апоB, и апоCIII) [53].

Гомозиготная потеря функции *HNF4A* приводила к летальному исходу внутриутробно (Homozygous loss of functional HNF-4A protein was found to be lethal in utero) [221]. Гетерозиготные варианты в данном гене приводят к прогрессирующему дефекту инсулиновой секреции и развитию MODY1 [74, 247]. Для заболевания характерна различная степень нарушения углеводного обмена: от случайно выявленной гипергликемии до СД с развитием кетоза. Для лечения MODY1 возможно назначение препаратов сульфонилмочевины, однако, рядом исследователей, отмечается значительно более выраженный, чем при MODY3 гипогликемический эффект и в конечном счете прогрессирование гипергликемии, требующее назначения инсулина [237]. Имеются данные о клинической эффективности ингибиторов ГПП-4 у пациентов с MODY1 [114, 231].

Пациенты с MODY1 в связи с усугублением гипергликемии, с течением времени, развивают микро- и макрососудистые осложнения аналогично пациентам с СД 1 и 2 типов [75]. Мутации в *HNF4A* также могут быть причиной макросомии, неонатальной гипогликемии (диазоксидчувствительному гиперинсулинизму), которая может персистировать в течение нескольких месяцев после рождения, с последующим снижением инсулиновой секреции и развитию диабета в дальнейшем [216].

Приблизительно в 15% случаев у пациентов с MODY1 выявлен вариант *p.R114W*, данная группа обследованных отличалась фенотипически от носителей

других мутаций в *HNF4A*. Пациенты демонстрировали снижение чувствительности к низким дозам препаратов сульфонилмочевины и отсутствием изменения веса при рождении [100, 124].

В настоящее время описано 142 варианта в данном гене, чаще встречаются миссенс и нонсенс варианты. Наиболее встречаемая локализация мутаций в 7 и 8 экзонах, реже – в 9 и 10 (по данным HGMD).

*HNF1A* картирован на 12q24.31 и состоит из 10 экзонов. Продуктом *HNF1A* является транскрипционный фактор HNF1A (*hepatocyte nuclear factor 1 alpha*), экспрессированный в печени, почках, кишечнике и ПЖЖ. HNF1A является важным членом ауторегуляторной транскрипционной системы в зрелой и развивающейся ПЖЖ. HNF1A в зрелых  $\beta$ -клетках регулирует экспрессию гена инсулина и генов, осуществляющих транспорт глюкозы (*GLUT2*). Гетерозиготные варианты в *HNF1A* обуславливают снижение функции  $\beta$ -клеток и их пролиферации, результатом чего является снижение секреции инсулина в ответ на гипергликемию [97]. Впервые данный подтип MODY3 описан в 1996 году Yamagata et al. [247].

Гетерозиготные мутации в *HNF1A* наряду с *HNF4A* и *GCK* являются одной из самых распространенных причин MODY [116]. *HNF1A* и *HNF4A-MODY* имеют сходные фенотипы. *HNF1A* варианты обладают высокой пенетрантностью, средний возраст диагностики от 25 до 55 лет. Кроме того, позиция мутации играет роль в детерминации возраста манифестации СД, пациенты с вариантами в экзоне 1-6 развивают СД раньше, чем пациенты с мутациями в 8-10 экзоне [97]. При MODY3 также описаны пациенты с макросомией после рождения и врожденным гиперинсулинизмом, однако, данные состояния встречаются реже чем при вариантах в *HNF4A* [56]. Существует ряд публикаций описывающих ассоциацию полиморфизма *HNF1A* (I27L, A98V, S487N) и СД 2типа [103].

Ген *HNF1A* способен связывать и активировать промотор СРБ (с-реактивный белок), с чем связано снижение уровня СРБ у пациентов с MODY3, что важно при дифференциальной диагностике с СД2 типа [143, 160].

При MODY3 уровень глюкозы крови натощак чаще не изменен, отмечается гипергликемия после нагрузки углеводами. Для данного типа СД характерно прогрессирующее снижение секреции инсулина. Описаны случаи клинической манифестации СД и даже развитие ДКА у таких пациентов [30]. По данным французских исследователей при MODY3 ожирение встречается в 28% случаев, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику с СД2 типа [30]. Несмотря на нормальные показатели липидного профиля, пациенты с MODY3 имеют более высокий риск развития сердечнососудистых заболеваний [217], макро- и микрососудистые осложнения СД встречаются с той же частотой что и при СД 1 и 2 типов в соответствии с уровнем гликемического контроля [75].

*HNF1A* регулирует экспрессию *SLC2A2* кодирующего SGLT2 транспортер. Снижение активности SGLT2 в почках и изменяет реабсорбцию глюкозы в почечных проксимальных канальцах, что в свою очередь приводит к глюкозурии [173]. Отличительной особенностью MODY3 является глюкозурия, которая чаще всего проявляется даже при компенсации углеводного обмена и является специфическим маркером для данного подтипа СД.

В дебюте заболевания MODY3 успешно лечится малыми дозами препаратов сульфонилмочевины, причем, гипогликемические эпизоды, особенно при назначении стандартных доз, встречаются достоверно чаще, чем при СД 2 типа [163]. Причина повышенной чувствительности к препаратам сульфонилмочевины, вероятно, обусловлена снижением печеночного клиренса и увеличению концентрации медикамента в крови, что продемонстрировано на мышах. Однако, увеличение концентрации глибенкламида в крови, выявлено не у всех пациентов с MODY3 [235]. Еще одними препаратами, с успехом применяемыми у пациентов с MODY3, является группа производных бензойной кислоты (меглитиниды). В группе пациентов, получающих натеглинид/репаглинид, гипогликемии встречались реже, чем у пациентов принимающих препараты сульфонилмочевины [180]. В последующем, в связи с прогрессирующей недостаточностью  $\beta$ -клеток, пациенты могут развивать инсулинозависимость [202]. По сравнению с MODY2, диабет, обусловленный *HNF1A* вариантами, приводит к уменьшению

инкретинового эффекта [159]. Таким образом, можно ожидать улучшения метаболического контроля от терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Недавнее 6-недельное кроссоверное исследование продемонстрировало, что лираглутид снижает базальный и постпрандиальный уровень глюкозы менее эффективно, чем глимепирид, но с меньшим риском развития гипогликемии [158].

На сегодняшний день известно порядка 495 гетерозиготных мутаций приводящих к развитию MODY3, наиболее часто встречаются варианты во 2 и 4 экзонах гена *HNF1A*, реже – в 5 и 10, существует «горячая» точка – мутация p.R291, превалируют нонсенс и миссенс варианты [247], (по данным HGMD).

Ген ***GCK*** картирован на 7p13 и состоит из 12 экзонов. *GCK* кодирует фермент глюкокиназу GCK. GCK экспрессирована в  $\beta$ -клетках ПЖЖ, головном мозге, печени и эндокринных клетках кишечника. GCK является ключевым ферментом  $\beta$ -клетки, катализируя гликолитический путь преобразования глюкозы в глюкозо-6-фосфат и играет решающую роль в секреции инсулина. Выполняя роль глюкозного сенсора  $\beta$ -клетки, GCK активируется при концентрации глюкозы в крови 4,0-5,0 ммоль/л [8]. Снижение активности фермента приводит к повышению порога чувствительности  $\beta$ -клеток к глюкозе и снижению секреции инсулина, при сохранности секреторного инсулинового ответа. Кроме того, при синтезе измененной GCK нарушаются процессы накопления гликогена в печени и ускоряется процесс глюконеогенеза, что нарушает подавление продукции глюкозы печенью при физиологических концентрациях инсулина и усиливает гипергликемию натощак [5].

Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные инактивирующие варианты описаны у пациентов с изолированным ПНСД, диагностированным в первые дни жизни и требующим заместительной инсулиновой терапии [73, 134]. Для данного подтипа НСД отмечено, что вероятность его возникновения выше среди близкородственных браков [190].

Гетерозиготные варианты гена приводят к более мягкому фенотипу MODY2. Также активирующие мутации *GCK* являются причиной гиперинсулинемической гипогликемии у новорожденных [85, 156].

Для MODY2 характерен аутосомно-доминантный тип наследования и, как правило, отягощенный наследственный анамнез по НУО в двух и более поколениях. Однако, существует ряд описаний пациентов с MODY2 без семейной истории отягощенной по СД [130].

При MODY2, как правило, возникает медленно прогрессирующая гипергликемия, которая может усугубляться в периоды физиологической инсулинерезистентности [49, 139]. Однако, имеется ряд описаний пациентов с тяжелым фенотипом MODY2 [58]. В связи с асимптоматическим течением MODY2, гипергликемия у части пациентов выявлена случайно, что дает возможность предполагать, что данный тип СД более распространен и вероятны не диагностированные случаи [205]. Микро- и макрососудистые осложнения редки в связи с, как правило, отсутствием выраженной декомпенсации углеводного обмена [75]. Ожирение для MODY2 не характерно, но, в связи с растущим числом пациентов с избыточной массой тела описаны случаи MODY2 и инсулинерезистентности [139].

СД достаточно хорошо компенсируется только при соблюдении диеты. Пациенты получавшие инсулинотерапию или сахароснижающие препараты демонстрируют сходный уровень НвА1С после отмены лечения и соблюдения диетических рекомендаций [100, 225]. Лечение инсулином пациенток с MODY2 может быть инициировано во время беременности для предотвращения макросомии плода, в случае отсутствия варианта в гене *GCK* у ребенка [49]. В ряде зарубежных публикаций, авторы сделали вывод, что порядка 2% случаев гестационного СД обусловлены мутациями в гене *GCK* [49].

Другой отличительной особенностью данного заболевания является инсулин-опосредованное влияние на внутриутробный рост, в случае наследования плодом варианта в *GCK* от матери. Это происходит за счет отсутствия стимуляции секреции инсулина плода вследствие гипергликемии у матери во время беременности и не приводит к макросомии. Таким образом, дети, унаследовавшие вариант от отца, рождаются с более низкой массой тела, в связи

с нормогликемией у матери, что приводит к недостаточной секреции инсулина у плода с MODY2 [156].

В настоящее время описано 757 мутаций в *GCK*, ассоциированных с MODY2, и данный подтип СД является одним из самых распространенных вариантов МСД [156]. Чаще всего варианты локализованы в 7 и 8 экзонах (по данным HGMD), не описаны в 11 и 12 экзонах.

Гены АТФ-зависимых К-каналов *KCNJ11* и *ABCC8* картированы на 11p15.1 и состоят из 1 и 38 экзонов соответственно.

При повышении уровня глюкозы в крови, отношение АТФ / АДФ в β-клетке возрастает. Это способствует закрытию АТФ-зависимого К канала, в последствии ионы  $K^+$  деполяризуют мембрану клетки, вследствие чего открываются  $Ca^{2+}$  каналы, это приводит к увеличению  $Ca^{2+}$  внутри β-клетки, что запускает секрецию инсулина. К АТФ-каналам представляют собой октамерные комплексы из 4 парообразующих субъединиц Kir6.2 и 4 субъединиц SUR1. Связывание АТФ с субъединицами Kir6.2 приводит к закрытию канала. MgАТФ взаимодействует с двумя АТФ-связывающими сайтами на SUR1-субъединицах в результате гидролиза MgАТФ в конформационном «активированном» состоянии, которое может открыть канал [26]. Усиление функции АТФ-каналов приводит к поддержанию гипорполяризации, даже при высокой глюкозе в крови и тем самым нарушает секрецию инсулина.

Активирующие варианты гена *KCNJ11* нарушают способность ингибировать Kir6.2 субъединицу каналов, либо путем повреждения области связывания с АТФ, либо путем увеличения времени нахождения субъединицы в открытом состоянии.

Активирующие мутации гена *ABCC8* приводят к увеличению активности SUR1-субъединицы каналов при физиологических концентрациях Mg, что приводит к искажению процессов закрытия и открытия каналов. Сульфонилмочевина и диазоксид взаимодействуя с субъединицей SUR1, вызывает закрытие или открытие канала, соответственно.

Варианты, обуславливающие снижение функции каналов, приводят к врожденному органическому гиперинсулинизму [134]. Так же описаны полиморфные варианты в данных генах, ассоциированные с СД 2 типа [78].

Активирующие мутации в генах К-каналов приводят к невозможности закрытия каналов в ответ на повышение уровня глюкозы крови и являются самой частой причиной возникновения ПНСД. Варианты в гене *KCNJ11* в 90% приводят к ПНСД и в 10% к ТНСД. Мутации гена *ABCC8* приводят к ТНСД примерно в 66% случаев, в остальных случаях – к ПНСД [99].

Практически все пациенты имели низкий вес для гестационного возраста, что отражает внутриутробный дефицит инсулина, характерный для данного типа СД. НСД вследствие вариантов в генах К-каналов описан у пациентов с ДКА при манифестации [98, 161].

Около 25% случаев ТНСД обусловлены активирующими мутациями в генах АТФ-зависимых К-каналов [17, 77]. Замечено, что варианты в *Kir6.2* в основном приводят к очень раннему развитию ТНСД, обычно еще до 6 месячного возраста, в то время как фенотип при мутациях в *SUR1* более вариабелен [161, 238]. Для ТНСД характерно возникновение ремиссии в среднем в возрасте 3 месяцев жизни и в 50% случаев СД рецидивирует в детском или подростковом возрасте [17, 151]. Механизм развития ремиссии у пациентов с ТНСД до сих пор достоверно не изучен [204].

У большинства пациентов с вариантами в гене К-каналов характерно развитие изолированного НСД. Однако, у части пациентов СД сопутствуют неврологические проявления такие как эпилепсия, задержка речевого и психомоторного развития, мышечная гипотония. Данное состояние названо DEND-синдромом (development delay, epilepsy, neonatal diabetes), для промежуточного фенотипа с умеренной задержкой речевого и моторного развития, отсутствие эпилептической активности введен термин – iDEND (intermediate DEND) [47].

Отличительной особенностью данного подтипа НСД является возможность иного терапевтического подхода. Примерно в 90% случаев пациенты

чувствительны к препаратам сульфонилмочевины, что объясняется патогенезом изменений в работе каналов в случае активирующих мутаций генов *KCNJ11* и *ABCC8* [164, 179]. Препараты назначаются в более высоких дозах чем для пациентов с СД 2 типа, начальная расчетная доза 0,5 мг/кг, описаны случаи потребности в глибенкламиде до 2,3 мг/кг/сут [89]. Более того, согласно ряду публикаций, препараты сульфонилмочевины улучшали неврологическое состояние пациентов с DEND [120, 145, 209, 211].

Также существует ряд описаний групп пациентов с диагностированным СД в возрасте от 14 до 39 лет без ожирения, с отягощенной наследственностью по диабету и отсутствием выраженного снижения веса при рождении, ассоциированного с вариантами в *ABCC8*. Пациенты успешно компенсировали НУО приемом препаратов сульфонилмочевины. Исследователями было высказано предположение об ассоциации мутаций в *ABCC8* и MODY12 [43, 187]. В 2012 г. Bonnefond et al. описали семью с фенотипом MODY, обусловленным вариантом в *KCNJ11*. НУО у членов семьи были компенсированы различными способами: от диетотерапии до назначения препаратов сульфонилмочевины или инсулина. Авторами было высказано предположение об ассоциации данного СД с MODY13 [39].

В гене *KCNJ11* описано порядка 157 вариантов, наиболее часто встречаются нонсенс и миссенс варианты. В гене *ABCC8* – 577 мутаций, превалируют нонсенс и миссенс (по данным HGMD).

*INS* картирован на 11p15.5 и состоит из 3 экзонов. Ген *INS* кодирует профермент (проинсулин), который синтезируется  $\beta$ -клетками островков Лангерганса. Проинсулин после каскада ферментных реакций превращается в А- и В-цепи инсулина и С-пептид. Экзон 2 кодирует сигнальный пептид, В-цепь и часть С-пептида; экзон 3 кодирует остальную часть С-пептида и цепь А [218].

Связанные с диабетом варианты в гене *INS* приводят к синтезу структурно аномального белка препроинсулина или проинсулина. Мутации локализованы в сигнальном пептиде, областях В-цепи и А-цепи и парах основных аминокислотных остатков, которые фланкируют С-пептид. То есть расположены

в сигнальном пептиде и нарушают функцию домена препроинсулина, включая отсутствие или изменение расщепления сигнального пептида. Варианты в проинсулине влияют на образование дисульфидных связей, связывающих В-цепь и А-цепь, а также дисульфидную связь внутри-А-цепи, тем самым приводя к неправильной упаковке молекулы проинсулина, которая аккумулируется в эндоплазматическом ретикулуме, повреждая нормальную в-клеточную функцию, приводит к апоптозу  $\beta$ -клеток («стресс эндоплазматического ретикулума») и выраженному снижению продукции инсулина [224].

Гетерозиготные варианты гена *INS* являются второй по распространенности причиной изолированного ПНСД, после мутаций в генах калиевых АТФ-зависимых каналов [99]. У пациентов с данным видом ПНСД отмечается выраженная задержка внутриутробного развития, что связано с внутриутробным дефектом биосинтеза инсулина. Чаще всего гетерозиготные варианты гена *INS* возникают *de novo* и в 20% случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу [68, 99]. Так же описаны клинические случаи ТНСД у пациентов с мутациями гена *INS* [82, 147]. НСД может дебютировать в более позднем возрасте, после 6 месяцев жизни, что диктует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования гена инсулина пациентам с отрицательными диабетогенными антителами и отяжененной наследственностью по НСД [171].

Гомозиготные активирующие варианты гена, приводящие к более критичному снижению массы тела при рождении и раннему возрасту манифестации ПНСД, чаще всего описаны в семьях с близкородственными браками [82].

Гетерозиготные мутации *INS* были сначала описаны у пациентов с мягкой формой СД гиперпро- и гиперинсулинемией, напоминающими СД2 типа [90, 219]. При обследовании большой когорты пациентов с фенотипом СД не 1 или 2 типов (возраст диагностики СД до 25 лет хотя бы у одного из членов семьи, аутосомно-доминантный тип наследования СД, отсутствие признаков инсулинерезистентности и специфических маркеров для СД 1 типа,

определенный уровень С-пептида в течение 1 года после установления диагноза) предположено, что варианты гена *INS* могут привести к развитию MODY [68, 147]. Данный подтип – MODY10 характеризуется медленно прогрессирующим снижением секреции инсулина и, в дебюте заболевания СД, часто хорошо компенсируется назначением диеты. Пациентам также назначались препараты сульfonyлмочевины или малые дозы инсулина [37, 147, 248]. Возраст манифестации MODY10 варьировал в широком диапазоне, что, вероятно, связано с вариабельной пенетрантностью *INS* [168].

В настоящее время описано 69 вариантов в гене (по данным HGMD).

Ген ***BLK*** картирован в локусе 8p23.1 и состоит из 15 экзонов. Ген кодирует нерецепторную тирозинкиназу семейства SRCprotoонкогенов, которая экспрессирована в панкреатических в-клетках. Как было показано, белок может модулировать синтез и секрецию инсулина в ответ на повышение глюкозы, посредством энхансинга экспрессии ключевых модуляторов в-клеточной функции *PDX1* и *NKX6.1* [42].

Порядка 5 различных вариантов гена были описаны у пациентов с MODY11. Гетерозиготные варианты гена ассоциированы с СД с поздним началом и высокой частотой ожирения в данной группе пациентов. Миссенс вариант р.А71Е снижал секрецию инсулина *in vitro*, было высказано предположение об ассоциации данной мутации с MODY11, однако, выявленный вариант также был описан как возможно оказывающая влияние на развитие СД2 типа у пациентов с выраженным ожирением [38]. При данном подтипе изолированного СД отмечается прогрессирующее снижение секреции инсулина, примерно в 50% случаев пациенты получали инсулинотерапию, часть обследованных соблюдали диету или принимали пероральные сахароснижающие средства [42].

В настоящее время описано порядка 14 мутаций, из них превалируют регуляторные варианты (по данным HGMD).

***CEL*** картирован на 9q34.13 и состоит из 11 экзонов. Ген кодирует гликопротеин *CEL* (carboxyl ester lipase) или *BSSL* (bile-salt stimulate lipase), который секретируется ацинарными клетками ПЖЖ в пищеварительный тракт

и клетками молочных желез во время лактации. Небольшое количество CEL обнаруживается в других тканях, в частности в печени, макрофагах, эндотелиальных клетках и эозинофилах. Является неспецифическим липолитическим ферментом, способным к гидролизу и адсорбции сложных холестериновых эфиров,mono-, ди- и триглицеридов (моноацилглицеридов), фософолипидов, лизофосфолипидов, церамидов и жирорастворимых витаминов. CEL участвует в формировании и секреции хиломикронов – липопротеиновых частиц, переносящих липиды из кишечника в ткани [106].

Варианты гена *CEL* приводят к развитию специфического липоматоза и вторичной экзо- и эндокринной недостаточности. В связи с отсутствием типичных клинико-лабораторных признаков СД 1 и 2 типов, данный подтипа СД ассоциирован с MODY8. Впервые описан в двух норвежских семьях у пациентов с СД и экзокринной недостаточностью. Данный подтипа СД характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, средний возраст диагностики около 35 лет, экзокринная недостаточность, как правило, предшествовала диагностике СД и установлена на основании повышения уровня фекальной эластазы, также у пациентов отмечалось снижение уровня витамина А и Е в крови. Степень НУО в описанных семьях была вариабельна, в связи с чем, в лечении использовались диета, пероральные сахароснижающие средства или инсулин [177]. Заболевание вызвано вариантами в последнем экзоне *CEL*, в результате чего белок CEL имеет повышенную тенденцию к агрегации. Исследователи предположили, что мутантный белок CEL является цитотоксичным, что в конечном итоге приводит к гибели ацинарной клетки и ее замене фиброзной и жировой тканью. Таким образом, возникающий при данном заболевании кистозный фиброз и хронический панкреатит сначала приводят к потере экзокринной функции ПЖЖ, а в последствии к развитию эндокринной недостаточности вторичной по отношению к хроническому воспалению и фиброзу [111, 178]. Для MODY8 характерно снижение размеров ПЖЖ при проведении визуализации (до 50% объема органа) [94].

В настоящее время описано 13 вариантов (по данным HGMD).

**KLF11** (Kruppel like factor 11) картирован на 2p25.1 и состоит из 6 экзонов, кодирует одноименный белок KLF11. Крюппелеподобные факторы (KLFs) представляют собой содержащие «цинковые пальцы» транскрипционные факторы, которые регулируют пролиферацию, дифференцировку, развитие и запрограммированную гибель клеток. KLF11 в наибольшей степени экспрессирован в эмбриональных эритроидных клетках, а в зрелом организме в ПЖЖ, мышцах и тканях урогенитального тракта [257]. KLF11 участвует в трансактивации *PDX1*, а также в процессах глюкозстимулированной продукции инсулина, путем регулирования активности промотора *INS* [76, 165]. Кроме того, KLF11 регулирует ключевые гены, кодирующие антиоксиданты, включая SOD2 и каталазу 1, в виду чего, он имеет решающее значение для поддержания гомеостаза в-клеток ПЖЖ и играет ключевую роль в их дифференцировке. Фактически, окислительный стресс участвует в прогрессировании дисфункции в-клеток поджелудочной железы при СД 2 типа, обусловленный частым полиморфизмом *KLF11* (вариант Gln62Arg), описанный у пациентов в Европе [153]. Также мутации в данном гене описаны у пациентов с НСД [82] и MODY7, который клинически напоминает СД 2 типа у пациентов без выраженной избыточной массы тела [129, 140, 153].

До настоящего времени описано вариантов в гене (по данным HGMD).

### **Синдромальные формы моногенного сахарного диабета (гибель $\beta$ -клеток)**

Ген **WFS1** картирован на 4q.16.1 и состоит из 10 экзонов. Продуктом экспрессии гена является трансмембранный гидрофобный гликопротеин – Вольфрамин, локализованный в мембране эндоплазматического ретикулума. Вольфрамин относится к группе транспортных белков и играет роль в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена в клетках поджелудочной железы и лимбической системы. Белок также экспрессируется в сердце, мышцах и, в меньшей степени, печени и почках. Вольфрамин отвечает за множество функций, в том числе посттрансляционные модификации, фолдинг (конформационное созревание) и сборку вновь синтезированных белков, в том числе инсулина.

Нарушение функции Вольфрамина приводит к накоплению необработанных и неструктурированных протеинов в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), вследствие чего запускается процесс называемый «ЭР-стрессом». После запуска ряда компенсаторных механизмов наступает апоптоз клеток, связанный со стрессом ЭР [96]. Более того, ЭР-стресс активирует связь сигнального пути «unfolded protein response UPR» отклик неструктурированных белков или реакция на несвернутые белки. Данная функция координирует временное подавление трансляции белка, стимуляцию шаперонов ЭР, механизм фолдинга и в конечном итоге ЭР-ассоциированную деградацию, для того чтобы снизить нагрузку в процессинге белков ЭР и фолдинге, и тем самым предотвратить накопление неструктурированных белков [79]. Оба этих защитных механизма также играют роль в  $\beta$ -клеточной дисфункции при СД 1 и 2 типа [184].

Варианты в данном гене приводят к различным фенотипам, включающим в себя синдром Вольфрама (WS) (или DIDMOAD синдром: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness). Данное тяжелое прогрессирующее дегенеративное заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и впервые описано в 1938 г. Wolfram и Wagener. Синдром включает в себя основные компоненты: несахарный диабет, СД, оптическую атрофию и нейросенсорную тугоухость [29]. Распространенность варьирует в различных странах и в среднем составляет 1:550 000, чаще встречается в семьях с близкородственными браками. Смертность составляет около 65% в возрасте до 35 лет, в большинстве случаев из-за центральной респираторной недостаточности на фоне атрофии ствола головного мозга и почечной недостаточности, вызванной гидронефротической трансформацией ассоциированной с нейродегенерацией мочевого пузыря и инфекционных процессов, а также суициального поведения у таких больных [108]. СД характеризуется отсутствием аутоиммунных маркеров СД 1 типа и инсулинозависимостью, частота микрососудистых осложнений сопоставима для пациентов с СД1 типа. Аутопсические исследования ПЖЖ показали атрофию  $\beta$ -клеток или ОЛ, экзокринная же часть органа была нормальной или с фокальными очагами фиброза. Иммуногистохимические

исследования показали отсутствие окрашивания инсулин-продуцирующих клеток при нормальной детекции глюкагон-, соматостатин- и панкреатических полипептидпродуцирующих клеток, что свидетельствует о селективной потере  $\beta$ -клеток в ПЖЖ [113]. Существует определенная этапность в проявлении компонентов синдрома, обычно в первом десятилетии жизни развиваются СД и атрофия зрительного нерва, в последующем разворачивается клиническая картина несахарного диабета и нейросенсорной тухоухости [29]. В 2013 г. финские ученые описали членов семьи с изолированным СД, диагностированным в зрелом возрасте, наследуемым в двух и более поколениях, вызванным гетерозиготными миссенс-мутациями (р.Thr314Arg) и предположили ассоциацию данных вариантов в *WFS1* с MODY-подобным СД. Пациенты в данном исследовании имели подтвержденный эндогенный дефицит продукции инсулина и большинство из них получали инсулинотерапию [40]. Авторами из Кореи были опубликованы данные о пациентах с гетерозиготным вариантом с.1526T>G:p.Val509Gly в *WFS1* в одной семье, где пациенты имели только СД из всех компонентов синдрома Вольфрама. У сибса СД был установлен в возрасте 15 лет, при нормальной секреции инсулина и отрицательными диабетогенными АТ и требовал назначения инсулинотерапии в минимальных дозах (0,5 ед/кг, один раз в сутки 3 раза в неделю). У отца пациента была выявлена аналогичный вариант, СД у него был диагностирован в возрасте 35 лет, при сохранном уровне с-пептида, пациент получал инсулинотерапию с целью компенсации УО [208]. Более мягкий фенотип синдрома описан итальянскими авторами у носителя компаунд-гетерозиготным вариантом в *WFS1* [138]. Изолированный СД у носителей биаллельных мутаций в арабской популяции (Ливан) также был диагностирован у 5 пациентов. Авторами было обследовано 408 пациентов с инсулинозависимым СД манифестирувшим в детском возрасте. Варианты *WFS1* выявлены у 22 пробандов (4,2%), причем, среди семей с подтвержденными мутациями преобладали близкородственные браки. Из 38 пациентов, из общей популяции с биаллельными вариантами в *WFS1* 11 имели изолированный СД. Причем, все пациенты с изолированным СД имели один и тот же вариант замены

*WFS<sup>L1B</sup>* [254]. Генетический анализ при DIDMOAD-синдроме выявил широкий спектр мутаций, которые локализуются по всей кодирующей последовательности гена. Эти варианты в основном сосредоточены в самом большом экзоне 8 [185]. Несколько типов мутаций приводящих к потере функции белка, такие как стоп-кодон, варианты, приводящие к сдвигу рамки считываания (40%) и мутации сайтов сплайсинга были идентифицированы у пациентов с синдромом Вольфрама. Миссенс варианты были обнаружены примерно в 35% случаев, чаще всего мутации локализованы в С-концевой гидрофильной части белка. Варианты последних 7 аминокислот также приводят к тяжелому фенотипу, что подчеркивает функциональное значение С-концевой части вольфрамина [110].

В последнее время активно ведется разработка новых терапевтических подходов для лечения данного заболевания [95, 234].

К настоящему времени описано 313 вариантов, из них превалируют миссенс и нонсенс (по данным HGMD).

*EIF2AK3* локализован на 2p12 и состоит из 17 экзонов. Ген преимущественно экспрессирован в  $\beta$ -клетках и ацинарных клетках ПЖЖ, гепатоцитах и остеобластах. *EIF2AK3* кодирует трансмембранный белок R-подобную киназу ЭР (PERK), которая играет важную роль в клеточном ответе на «ЭР-стресс». Отсутствие активности PERK снижает способность ЭР справиться о стрессом, что приводит к гибели клеток вызванной апоптозом [62, 255]. Исследования с нокаутом *EIF2AK3* у мышей продемонстрировали, что PERK требуется для развития и дифференцировки  $\beta$ -клеток ПЖЖ во время эмбрионального и раннего неонатального развития и что СД и скелетная дисплазия обусловлена потерей экспрессии PERK в  $\beta$ -клетках [107] и остеобластах [244].

Биаллельные варианты в гене *EIF2AK3* являются причиной редкого аутосомно-рецессивно наследуемого синдрома. Впервые данный синдром описан Уолкоттом и Раллисоном (Wolcott and Rallison) в 1972 г., которые наблюдали трех пациентов с НСД и множественной эпифизарной дисплазией [246]. Имеются описания более поздней манифестации СД у ребенка 2,5 лет [199]. Из других компонентов синдрома, наиболее часто в литературе описаны острая

рецидивирующая печеночная недостаточность (которая чаще всего является причиной летального исхода у таких пациентов), из печеночных проявлений также отмечается повышение трансамина, развитие хронического гепатита, гипогликемические состояния на фоне нарушения процессов глюконеогенеза и вторичный гипотиреоз связанный с патологией печени [92]. Кроме того, описаны почечная недостаточность, грубая задержка психомоторного развития, мозжечковая атаксия, низкорослость, экзокринная дисфункция и анемия, нейтропения [192]. В большинстве случаев корреляция генотип-фентотип отсутствовала, что вероятно опосредовано средовыми факторами и индивидуальной скоростью апоптотических процессов [66]. Этот редкий подтип СД наиболее часто концентрирован в семьях с близкородственными браками, в связи с чем большее количество пациентов описано в восточных странах (Турция, Саудовская Аравия). В отечественной литературе синдром впервые описан в 2015 г. [19]. Лечение СД у таких пациентов требует назначения инсулина, однако в связи с высоким риском гипогликемических состояний, доза препаратов инсулина должна быть тщательно титрована [112]. Костные аномалии не сопровождаются изменениями уровня кальция и фосфора, возможно возникновения остеопороза [246]. Печеночная недостаточность у таких пациентов, как правило, провоцируется вирусными и инфекционными заболеваниями и требует интенсивной терапии в периоды обострения [92]. В литературе имеются описания проведения трансплантации печени у пациентов с синдромом Уоллкота-Раллисона [188, 233]. В случае тяжелой анемии, пациентам проводились переливания компонентов крови. В последнее время активно ведется разработка новых терапевтических подходов для заболеваний данной группы [59, 253].

К настоящему времени описано 69 вариантов в данном гене (по данным HGMD).

Ген ***FOXP3*** кодирует одноименный белок, который является транскрипционным фактором, влияющим на деятельность регуляторных Т-клеток, отвечающих за поддержание аутотолерантности. Мутации данного гена приводят к редкому аутосомно-рецессивному заболеванию – IPEX-синдрому

(Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome). Синонимы: XLAAD (X-linked Autoimmunity-Allergic Dysregulation Syndrome) – в мире описано около 150 случаев [228]. По данным опубликованным Barzaghi et al. в 2012 г, основным механизмом аутоиммунного поражения органов при IPEX-синдроме, считается именно нарушение функции регуляторных Т-клеток. Таким образом, для IPEX-синдрома характерно развитие тяжелого иммунодефицита, что может привести к септическим осложнениям, и, нередко, к летальному исходу [228]. В настоящее время описано около 70 патогенных вариантов данного гена [27].

Синдром характеризуется возникновением первичного иммунодефицита, который проявляется аутоиммунным полиорганным поражением и, чаще всего, клинически манифестирует на первом году жизни. В 1982 году, Powel et al. впервые описал семью, в которой 19 представителей мужского пола имели X-сцепленное заболевание, проявляющееся диареей и полиэндокринопатией, сочетающимися с инсулинозависимым СД [175]. Позднее, в 2000 году, Catila et al. идентифицировали вариант в гене, кодирующем С-терминальный ДНК связывающий домен (FKN), у двух различных пациентов мужского пола со сходной клинической картиной [52]. В 2000-2001 г.г. Bennet et al. и Wildin et al. независимо друг от друга подтвердили, что в основе IPEX-синдрома лежат мутации в гене *FOXP3* [33, 245].

У большинства пациентов с IPEX-синдромом клинические проявления заболевания начинаются в раннем неонатальном периоде, либо в течение первых 3-4 месяцев жизни. Для данной патологии типична клиническая триада проявлений: аутоиммунная энтеропатия (100%), сахарный диабет (70%), поражение кожи (65%), также в структуру синдрома входит выраженная задержка развития (50%), поражение щитовидной железы (30%), рецидивирующие инфекции (20%), реже встречаются аутоиммунная цитопения (Кумбс-положительная гемолитическая анемия), пневмонит, нефрит, гепатит, артрит, миозит, алопеция [189]. Однако, описаны случаи манифестации в возрасте старше года, когда у пациентов присутствовали не все клинические и лабораторные проявления свойственные тяжелым формам заболевания [60].

Одним из основных компонентов IPEX-синдрома является полиэндокринопатия, проявляющаяся развитием аутоиммунного СД, аутоиммунного тиреоидита. К иммунологическим маркерам эндокринопатий относят антитела к инсулину (IAA), островковым клеткам ПЖЖ (ICA), глутаматдегидрогеназе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2), антитела к транспортеру цинка (ZNT8), антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину [21]. Так же выявляются другие аутоантитела – к нейтрофилам, эритроцитам и тромбоцитам, антинуклеарные, антимитохондриальные [232], антитела к кератину и коллагену и др. [36].

Кроме того, для данного заболевания свойственно развитие аутоиммунной энтеропатии, клинически проявляющейся обильной водянистой диареей с развитием синдрома мальабсорбции, иммунологическими маркерами которой являются антитела к энteroцитам (виллину VAA и гармонину НАА) [123]. Повышение уровня IgE и увеличение количества эозинофилов характерно для пациентов с классической тяжелой формой заболевания [27].

В связи с тяжестью течения заболевания и высокой летальностью в данной группе пациентов, крайне важна ранняя диагностика и своевременное начало терапии. На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения является пересадка костного мозга или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [105]. С целью коррекции иммунодефицита возможно применение иммunoупрессивной монотерапии (циклоспорин А, таクロимус), или комбинированной – сочетание иммunoупрессивных препаратов со стероидными. Сиролимус (рапамицин) показал свою эффективность, у нескольких пациентов наблюдалась стойкая ремиссия заболевания [35, 250]. Кроме иммunoупрессивной, проводится заместительная терапия эндокринных нарушений, адекватная нутриционная поддержка, симптоматическая терапия.

Описано 74 патогенные вариантов в данном гене.

**SLC19A2** ген кодирующий транспортер тиамина 1 THTR-1, расположен на 1q24.2 и содержит 6 экзонов. Тиамин играет существенную роль в метаболизме углеводов и в реакциях энергопроизводства. Тиамин – водорастворимый витамин, в больших концентрациях присутствующий в скелетных мышцах, сердце, печени,

почках и головном мозге. Тиамин включен в систему антиапоптотической защиты клетки и участвует в синтезе пентоз, которые рассматриваются как предшественники нуклеиновых кислот; биосинтезе нейротрансмиттеров [210].

Субфизиологические концентрации тиамина в организме поддерживаются за счет нормальной диеты, с помощью высоко аффинных транспортеров найденных в тонком кишечнике: THTR-1 (кодирующийся *SLC19A2* геном) и THTR-2 (кодируется *SLC19A3*). Оба этих гена представлены в большинстве тканей организма, однако, для волосковых сенсорных клеток внутреннего уха, панкреатических  $\beta$ -клеток, эритропоэтических предшественников и клеток пигментного ретинального эпителия представлен только *SLC19A2*. При субвысоких концентрациях тиамин проникает в клетку через мембрану с помощью пассивной диффузии. При концентрации менее 1 ммоль/л тиамин транспортируется, главным образом, через систему, опосредованную активным носителем, которая включает внутриклеточное фосфорилирование витамина [186]. При мутациях в *SLC19A2* нарушен механизм транспорта тиамина за счет транспортеров, что приводит к его дефициту. Большинство клеток имеют компенсаторный механизм включающий в работу THTR-2 транспортеры и только зависимые от THTR-1 ткани наиболее подвержены воздействиям дефицита тиамина, что и объясняет клиническую картину заболевания. Неадекватная концентрация В1 приводит к нарушениям транспорта глюкозы через клеточную мембрану и ее физиологической утилизации, а также приводит к апоптозу  $\beta$ -клеток ввиду внутриклеточного дефицита тиамина [227].

Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты в гене ассоциированы с заболеванием имеющим классическую триаду проявлений: тиаминзависимая мегалобластная анемия, СД и сенсоневральная туюухость [149, 201]. Данное заболевание также называется Tiamin-responsive megaloblastic anemia (TRMA) или синдром Роджерса [174]. У нокаутированных мышей по данному гену с ограничением тиамина в рационе показано развитие СД в следствие снижения секреции инсулина в сочетании с мегалобластозом и нейросенсорной туюухостью. Животные не развивали данные заболевания без исключения

тиамина из рациона [155]. В настоящее время в литературе описано около 80 пациентов с синдромом Роджерса. Из более редких компонентов синдрома также имели место врожденные кардиальные мальформации, ретинальная дегенерация и оптическая атрофия, аминоацидурия, синдром поликистозных яичников [80, 181, 201].

Возраст манифестации СД при данном синдроме варьирует, описаны случаи НСД, но чаще СД диагностируется в детском возрасте [149, 227]. Гематологические и эндокринные расстройства в большинстве случаев успешно лечится тиамином, более того, раннее назначение тиамина улучшает УО и приводит к более длительному периоду без инсулинотерапии, однако, в последующем назначение инсулина вероятно, особенно в период пубертата [83, 183, 236]. В 2018 г. опубликованы данные долгосрочного наблюдения самой большой из описанных в литературе группы пациентов с TRMA (n15) получавших лечение тиамином, в 70% случаев наблюдалось улучшение УО (снижение уровня НвА1С), у 4 пациентов удалось достичь отмены инсулинотерапии. В настоящее время эффективная доза тиамина у пациентов с синдромом не определена. Исследователями показано, что назначение тиамина в дозе менее 150 мг/сут не привело к значительным изменениям гликемии, максимальная доза препарата достигала 300 мг/сут [93].

Анемия при данном синдроме обычно манифестирует в раннем возрасте. Классической является макроцитарная анемия, так же из гематологических признаков рядом авторов описаны тромбоцитопения и нейтропения. Показатели крови улучшаются в течение нескольких недель после начала приема высоких доз тиамина, но эритроциты остаются макроцитарными. Согласно литературным данным, дозы тиамина варьировали в пределах от 25 до 250 мг /сут. Имеются публикации о неэффективности лечения анемии тиамином в пубертате и проведении заменного переливания крови [41, 183].

Потеря слуха у таких пациентов, как правило, развивается в более позднем возрасте и ее развитие не зависит от лечения витамином В1. Данные об эффективности лечения тиамином для предотвращения окулярной макулопатии

(дистрофия палочек и колбочек, атрофия зрительного нерва и / или пигментный ретинит) отсутствуют в литературе [80].

В настоящее время описано порядка 50 вариантов в данном гене, преобладают нонсенс и миссенс варианты (по данным HGMD).

## Глава 2

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материал исследования

В исследовании приняли участие 143 человека – 117 пробандов, 3 сибса и 23 родителя. МГИ родителям и сибсам проводилось после получения результатов пробанда, с целью подтверждения или опровержения патогенности выявленного варианта. Среди 117 пациентов детского возраста с подозрением на моногенный сахарный диабет: 97 пациентов с «СД не 1 и 2 типа» (подозрением на MODY), 13 пациентов с НСД (диагностированным в первые 6 месяцев жизни), 7 пациентов с подозрением на СД в структуре генетического синдрома (сочетание СД с экстрапанкреатическими аномалиями/заболеваниями). Все пациенты наблюдались в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в период с мая 2015 по сентябрь 2020 года.

Набор пациентов производился среди детей, обследовавшихся в эндокринологических отделениях Санкт-Петербурга (ДГМКЦ им. А.К. Раухфуса и Клиники СПбГПМУ, городском детском эндокринологическом центре (где ведется регистр городских больных с СД) и районных поликлиник Санкт-Петербурга). Таким образом, был достигнут максимальный охват пациентов-кандидатов для проведения МГИ.

Критерии MODY согласно ISPAD 2018 [64] и рекомендациям отечественных и зарубежных авторов [134, 216]:

1. Возраст диагностики НУО по диабетическому типу до 25 лет.
2. Неклассическое («мягкое») течение заболевания (отсутствие манифестных симптомов СД, признаков ДКА).
3. Длительность НУО по диабетическому типу 2 года и более.

4. Сохранный уровень инсулина (в случае отсутствия инсулиновтерапии) или С-пептида при включении в исследование.
5. Отрицательный титр основных аутоантител к  $\beta$ -клеткам.
6. Отсутствие признаков инсулиноврезистентности (клинические проявления, прогрессирующее ожирение, лабораторные показатели).
7. Минимальная потребность в инсулине, в случае назначения инсулиновтерапии, через 2-3 года после манифестации заболевания.
8. Отягощенная наследственность по НУО.

Указанные рекомендации были адаптированы к условиям диссертационного исследования: после формирования целевой группы, молекулярно-генетическому исследованию подлежали пациенты с наличием двух или более основных критериев включения. Критерием исключения являлось значимое повышение титра основных панкреатических аутоантител (рисунок 1).

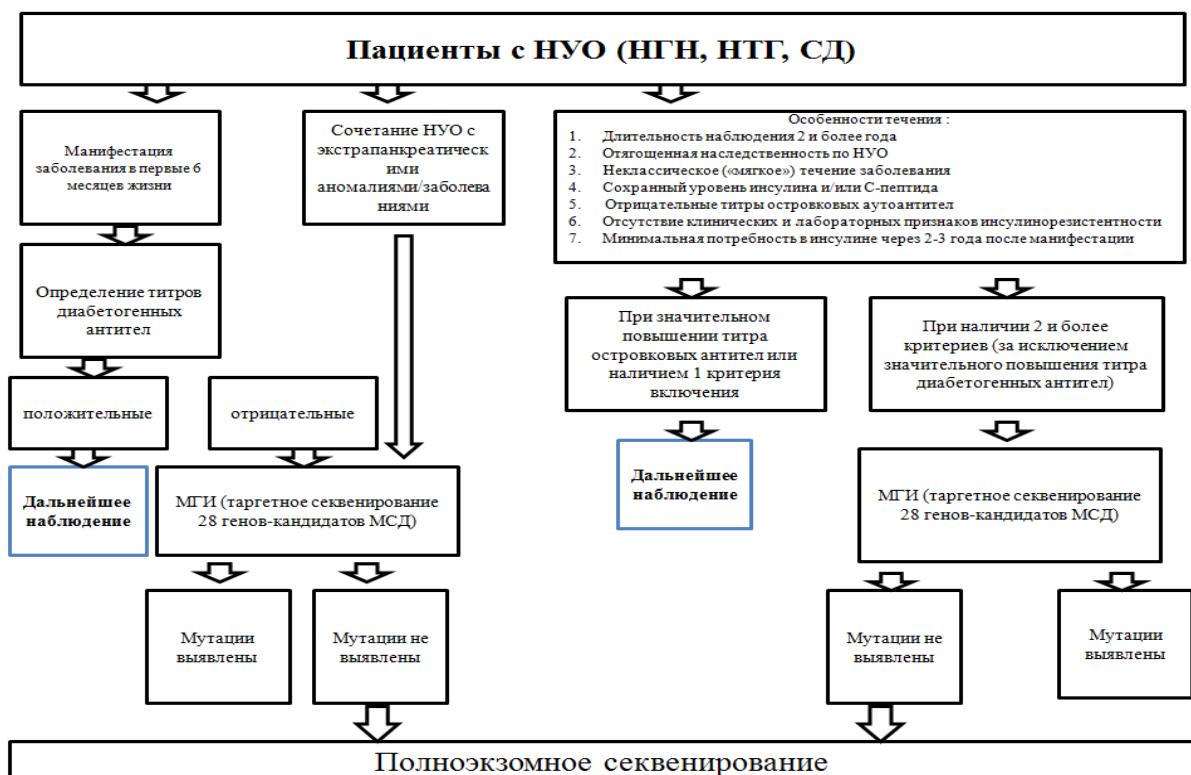


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для определения наиболее значимых критериев MODY с целью создания прогностической модели был проведен анализ анамнестических, генеалогических антропометрических и клинико-лабораторных данных пациентов с подтвержденным MODY (группа 1) и пациентов без установленных вариантов в каузативных генах MODY (группа 2).

Всем пробандам было проведено МГИ на наличие вариантов в таргетной панели 28 генов генов-кандидатов MODY, НСД и синдромальных форм СД (*GCG, GLUD1, WFS1, HNF1A, GCK, INS, HNF1B, ABCC8, HNF4A, RFX6, PTF1A, NEUROD1, AKT2, ZFP57, INSR, EIF2AK3, PPARG, PAX4, PDX1, GLIS3, KCNJ11, SLC16A1, FOXP3, BLK, CEL, KLF11, SCHAD, GCGR*). Пациентам с НСД и подозрением на синдромальные формы СД, в случае отсутствия мутаций в генах-кандидатах таргетной панели, было дополнительно проведено полноэкзонное секвенирование и установлены вариантов в генах, не включенных в данную панель: *GATA6, SLC19A2*. Диагноз считался генетически подтвержденным в случае выявления варианта в генах-кандидатах МСД. Обнаруженный вариант расценивался как причастный к развитию заболевания в следующих случаях: а) изменение нуклеотидной последовательности по умолчанию оказывает сильное влияние на функцию белка (*de novo* стоп-кодон, сдвиг рамки считываания, дефект сплайсинга); б) вариант описан в литературе у пациентов с МСД и не описан у здоровых индивидуумов; в) в обследованных семьях наблюдается сегрегация варианта с заболеванием.

С целью подтверждения или опровержения патогенности выявленного варианта у пробанда, в ряде случаев исследование было проведено родственникам пациентов. Таким образом, в нашем исследовании были обследованы 3 сибса, 23 родителя и 2 родственника 2 степени родства.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клинические методы

При обследовании пациентов с подозрением на МСД был выполнен сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания, наследственного анамнеза. При объективном обследовании особое внимание уделялось выявлению малых аномалий развития, признаков инсулинерезистентности; проводилась антропометрия с определением индекса массы тела (ИМТ) с вычислением стандартного отклонения данного показателя (SDS – standart deviation score). SDS ИМТ оценивался по нормативам ВОЗ.

Проводилась также оценка комплаентности (соблюдение диеты, регулярность приема ПСС или инсулиновой терапии) для пациентов с подтвержденным СД.

### 2.2.2 Лабораторные методы

Всем пациентам участникам исследования был исследован уровень глюкозы крови в венозной плазме, в том числе в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТ). Согласно рекомендациям ADA (2018) уровень глюкозы венозной плазмы натощак до 5,6 ммоль/л считался нормальным; 5,6-6,9 ммоль/л – соответствовал нарушенной гликемии натощак; более 7,0 ммоль/л – диагнозу СД.

В ходе проведения ОГТ с глюкозой (из расчета 1,75 мг на кг массы тела перорально) с определением сахара крови натощак (1 точка) и через 2 часа (2 точка). Уровень глюкозы до 7,8 ммоль/л во второй точке расценивался как нормальный; 7,8-11,0 ммоль/л – соответствовал НТГ; более 11,1 ммоль/л – СД.

Уровень глюкозы в плазме венозной крови, в том числе в ходе ОГТ определяли с использованием ферментативного гексокиназного метода (Cobas, Roche Diagnostics) и турбодиметрического метода (Architect, Abbott Laboratories). Уровень инсулина натощак исследовали иммунохемилюминисцентным методом на стандартных наборах, референсный интервал 2-28,4 мкЕд/мл. Уровень С-пептида натощак определяли аналогичным методом, референсный интервал 1,1-4,4 нг/мл (Cobas, Roche Diagnostics). Уровень HbA1C определяли с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (BIO-RAD Laboratories) и ферментативным методом (Architect, Abbott Laboratories), референсный интервал для здорового человека – до 6%. Антитела к островковым клеткам определяли по стандартной методике с использованием тест-системы "Islettest-ICA" (BIOMETRICA INC); антитела к инсулину определяли с помощью "ORGENTEC Diagnostica GmbH"; антитела к GAD – "Anti-GAD ELISA (IgG), EUROIMMUN AG"; IA-2 – "Medizym® anti-IA2" по международному референс-стандарту ВОЗ NIBSC 97/550.

### ***2.2.3 Молекулярно-генетическое исследование***

Забор венозной крови у пациентов для проведения МГИ осуществлялся в пробирки с ЭДТА, образцы охлаждались и отправлялись в молекулярно-генетическую лабораторию.

Молекулярно-генетическое исследование проводили в ФГБУ ЭНЦ, отделении наследственных эндокринопатий (зав. отд. д.м.н. Тюльпаков А.Н.) и в ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека (зав. лаб. член-корр. РАН, з.д.н. РФ, проф., д.м.н. Баранов В.С.).

Всем пациентам было проведено МГИ на наличие вариантов в таргетной панели 28 генов генов-кандидатов MODY, НСД и синдромальных форм СД (*GCG, GLUD1, WFS1, HNF1A, GCK, INS, HNF1B, ABCC8, HNF4A, RFX6, PTF1A, NEUROD1, AKT2, ZFP57, INSR, EIF2AK3, PPARG, PAX4, PDX1, GLIS3, KCNJ11, SLC16A1, FOXP3, BLK, CEL, KLF11, SCHAD, GCGR*), Пациентам с НСД и подозрением на синдромальные формы СД, в случае отсутствия мутаций в генах-кандидатах таргетной панели, было дополнительно проведено полноэкзомное секвенирование и установлены варианты в генах, не включенных в данную панель: *GATA6, SLC19A2, ALMS1*.

ДНК для исследования выделяли из 400 мкл периферической крови на станции QIAAsymphony SP (QIAGEN) с использованием набора QIAAsymphony DNA Midi Kit. Концентрацию ДНК оценивали с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) с использованием набора реагентов Qubit® dsDNA BR. Приготовление библиотек экзомной ДНК осуществляли с помощью набора TruSeq Exome Library Prep Kit (Illumina, Inc., USA) или его аналогов. Концентрацию библиотек определяли флуориметрически.

Готовые библиотеки секвенировали на системе высокопроизводительного секвенирования Illumina HiSeq 2500 в режиме парноконцевого секвенирования 2×100 (набор TruSeq SBS Kit v3 – HS (200-cycles)), или 2×125 (набор HiSeq® SBS Kit v4 (250 cycles)), т.е. по 100 или 125 нуклеотидов с каждого конца фрагмента. После демультиплексирования и перевода результатов секвенирования в формат fastq в программе bcl2fastq получали отдельные группы файлов в формате fastq для каждого образца. Эти файлы передавали для дальнейшего биоинформационического анализа. Биоинформационную обработку данных на предмет поиска вариантов связанных с эндокринными заболеваниями у детей проводили с использованием программного обеспечения: bwa v.0.7.12-r1044 aligner, Picard tools v.2.0.1, and Genome Analysis ToolKit (GATK) v.3.5.

Полученный после всех вышеописанных манипуляций итоговый файл формата vcf переводили в формат Excel-таблицы (csv), которую можно было легко просматривать, фильтровать и сортировать. Для ранжирования вариантов

была использована разработанная нами метрика, учитывающая следующие данные: а) тип замены (синонимичная, несинонимичная, нонсенс и др.); б) эффект данной замены (с помощью программ предсказания патогенности PROVEAN, SIFT и Polyphen2); в) частота встречаемости данной замены в базах «1000 геномов», ExAC (Exome Aggregation Consortium), ESP6500 и г) частота встречаемости данной замены в исследуемой когорте. Наибольшие значения данная метрика принимает для редких вариантов, имеющих наибольшую вероятность loss-of-function фенотипа, наименьшие – для частых синонимичных замен. Метрика разработана в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинских генетиков (ACMG).

Оценку патогенности вариантов производили также согласно международным рекомендациям ACMG (2015), на основании которых были выделены патогенные, вероятно патогенные и изменения неизвестного клинического значения.

Верификация результатов WES образцов ДНК probандов и последующий анализ ДНК семей была выполнена с использованием прямого секвенирования ПЦР продуктов. Для проверки каждого случая были разработаны специальные праймеры. ПЦР продукты были очищены с использованием 5M NH4Ac и 96% этианолом, а в последующем – 70%, высушены при 60 °С и растворены в 10 мл дистиллированной воды. После очищения ПЦР продукты были подготовлены с использованием набора реагентов для секвенирования ABI PRISM BigDyeTerminator 3.1 kit reagent (AppliedBiosystems, USA). Следующим этапом проведено секвенирование по Сэнгеру с использованием GA3130xl Genetic Analyzer (AppliedBiosystems, USA). Продукты сиквенса были проанализированы с использованием Sequence Scanner software (Applied Biosystems).

#### *Анализ промотора GCK варианта с.-71G>C.*

Известно, что одиночное замещение основания с.-71G> C в промоторе GCK связано с фенотипом MODY2 (Gasperikova et al., 2009). Экзомное секвенирование позволяет анализировать экзон-инtronные границы в диапазоне около 50 п.н., поэтому -71 не читается методом экзомного секвенирования. По этой причине

анализ промотора *GCK* на мутацию с.-71G> С проводили методом ПЦР-ПДРФ эндонуклеазы Нae III и следующих праймеров: F 5'GCATGGCAGCTCTAATGACAGG 3' и R5'CATCCTAGCCTGCTTCCCTGG 3'. Для оценки результатов использовали электрофорез с полиакриламидным гелем.

### 2.3 Статистические методы

Статистическую обработку данных производили с использованием программного пакета Microsoft Office Excel, MedCalc Software Ltd, IBM SPSS Statistics 23 и StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Работа выполнена в виде проспективного когортного исследования. Не смотря на то, что исследование носило ознакомительный характер, был выполнен предварительный расчет выборки. Для обоснования достаточности наблюдений использована формула для расчета объема выборки в биомедицинских исследования для номинальных и порядковых признаков при неизвестной численности генеральной совокупности:

$$N = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2} = \frac{1,96^2 \times 1 \times 99}{5^2} = 44 \quad (1)$$

где  $t^2$  – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости (как правило в медицинских исследованиях в качестве критического используется уровень значимости 0,05, таким образом при таком уровне значимости  $t$  равен 1,96);

$p$  – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (согласно литературным данным МСД встречается до 6% среди всех пациентов детского возраста с СД);

$q$  – доля случаев в которых не встречается изучаемый признак ( $1-p$ );

$\Delta$  – предельно допустимая ошибка (в медицинских исследованиях как правило составляет 5%).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Колмогорова-Смирнова. В связи с отсутствием нормальности распределения данных количественные показатели в работе представлены в виде  $Me$  [ $1Q;3Q$ ], где  $Me$  – медиана, а  $1Q$  и  $3Q$  – нижний и верхний quartиль; минимальные и максимальные значения ( $min÷max$ ). Для сравнения независимых совокупностей количественных данных использован U-критерий Манна-Уитни. Номинальные /бинарные показатели выражали в абсолютных числах с указанием процентных долей (%). Для сравнения номинальных признаков (долей) использован критерий  $\chi^2$  Пирсона, в случае анализа четырехпольных таблиц при значениях ожидаемого явления менее 10 хотя бы в одной из ячеек,  $\chi^2$  вычислялся с поправкой Йейтса. В случаях, когда число ожидаемых наблюдений было менее 5, использовали точный критерий Фишера. Оценка относительной частоты представлялась в виде 95% доверительного интервала рассчитанного методом Клоппера-Пирсона. Статистически значимыми различия считали при уровне критического значения величины  $p<0,05$ , на основании которого принимали решения о справедливости проверяемой гипотезы исследования.

Для создания прогностической модели был использован метод бинарной логистической регрессии, с отбором независимых переменных методом пошагового исключения Вальда. Определяли оптимальное соотношение факторов риска, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки качества модели использовали значения коэффициента детерминации  $R^2$  Найджелкерка и уровень статистической значимости. Для более удобного использования модели

предложен онлайн-калькулятор. Онлайн-калькулятор – это компьютерная программа размещенная в открытом доступе в сети интернет.

Выводы исследования базируются только на статистически значимых различиях.

Данные о количестве детей наблюдающихся с СД в Санкт-Петербурге были взяты из электронного федерального регистра больных сахарным диабетом.

## Глава 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Результаты молекулярно-генетического исследования

Диагноз генетически подтвержден 63 пробандам, что составило 53,85% (95% ДИ: 45,23-63,92%; 63/117). В группе пациентов с НСД и синдромальными формами СД варианты в генах, обуславливающих развитие заболевания, были установлены в 50% случаев (n=10 из 20 пробандов). В группе MODY – в 54,64% (n=53 из 97 пациентов).

Среди пациентов с MODY MODY2 выявлен в 83,02% случаев (95% ДИ: 70,20-91,93%, 44/53), MODY3 – в 15,09% (95% ДИ: 6,75-27,59%, 8/53), MODY9 у 1 пробанда – 1,89% (рисунок 2).

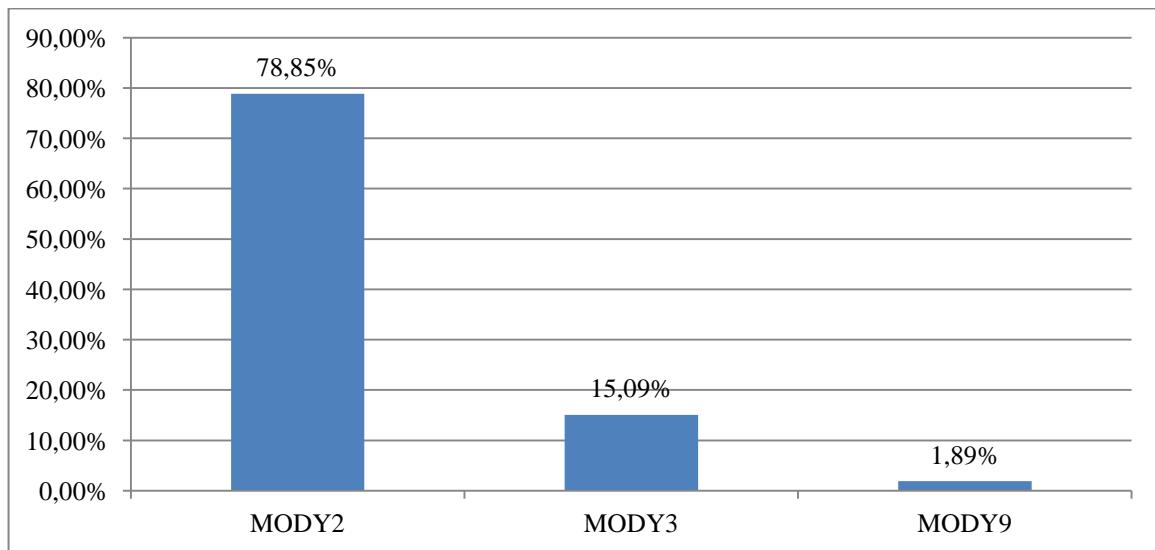


Рисунок 2 – Частота вариантов MODY,  
по результатам молекулярно-генетического исследования

У троих пациентов (двоих из которых были включены в группу вероятного MODY, а один ребенок в группу НСД в связи с возрастом манифестации СД)

найдены варианты в гене *WFS1* в гетерозиготном состоянии, причем, из компонентов синдрома Вольфрама имелся только СД.

Согласно полученным данным, предполагаемая (минимальная) частота МСД среди детей и подростков с СД в Санкт-Петербурге составила порядка 3,12%. Для расчета данного показателя мы использовали число пациентов с МСД (n=63) и общее число пациентов детского возраста в Санкт-Петербурге наблюдающихся с диагнозом СД на начало 2020 г (n=2020: 2008 с СД1 и 12 с СД2). Кроме того, по результатам данного исследования MODY был установлен 53 пробандам, из чего следует, что на момент проведения исследования MODY встречался чаще, чем СД 2 типа (рисунок 3).

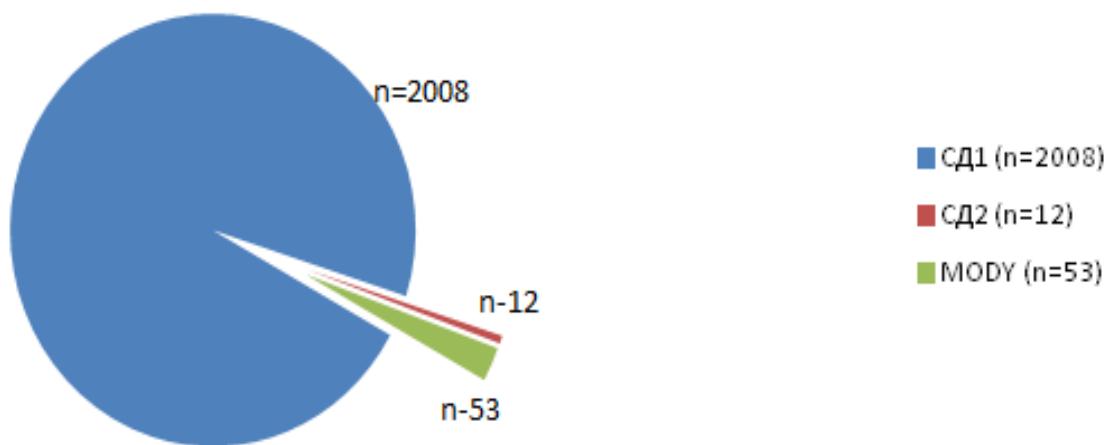


Рисунок 3 – Структура сахарного диабета у детей Санкт-Петербурга

### 3.2 Характеристика пациентов с MODY

Обследовано 97 детей с подозрением на MODY (54 мальчика и 43 девочки). Медиана возраста диагностики НУО составила 10 лет [4,0; 13,20] (0,08÷17,41); медиана длительности заболевания 2,17 лет [0,67; 4,0] (0,08÷12,83).

Для определения наиболее значимых критериев MODY с целью создания прогностической модели был проведен анализ анамнестических, генеалогических антропометрических и клинико-лабораторных данных пациентов с подтвержденным MODY (группа 1) и пациентов без установленных вариантов в каузативных генах MODY (группа 2).

Антропометрические и анамнестические данные пациентов обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Антропометрические и анамнестические данные пациентов группы 1 и группы 2

	Медиана гр. 1	Q1	Q3	Медиана гр. 2	Q1	Q3	p
Вес при рождении (г)	3256,0	3000,0	3550,0	3355,0	2990,0	3500,0	0,907
Длина тела при рождении (см)	52,0	50,0	53,00	51,0	50,0	52,0	0,325
Возраст диагностики НУО (лет)	9,0	3,0	13,00	10,6	6,0	14,3	0,171
Длительность заболевания (лет)	2,6	0,9	4,3	1,1	0,4	2,8	0,009*
SDS ИМТ	0,2	-0,8	1,1	0,2	-0,5	0,9	0,800
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).							

Как видно из таблицы 3 в обеих группах антропометрические показатели (масса и длина тела) при рождении и SDS ИМТ на момент включения в исследование были сопоставимы. Возраст диагностики так же был сопоставим в обеих группах. При сравнении длительности заболевания было установлено, что пациенты группы 1 статистически значимо дольше наблюдались по поводу гипергликемии: медиана 2,6 года [0,9; 4,3] против 1,1 лет [0,4; 2,8] у пациентов группы 2 ( $p=0,009$ ).

Особенности манифестации заболевания пациентов обеих групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Особенности манифестации заболевания у пациентов группы 1 и 2

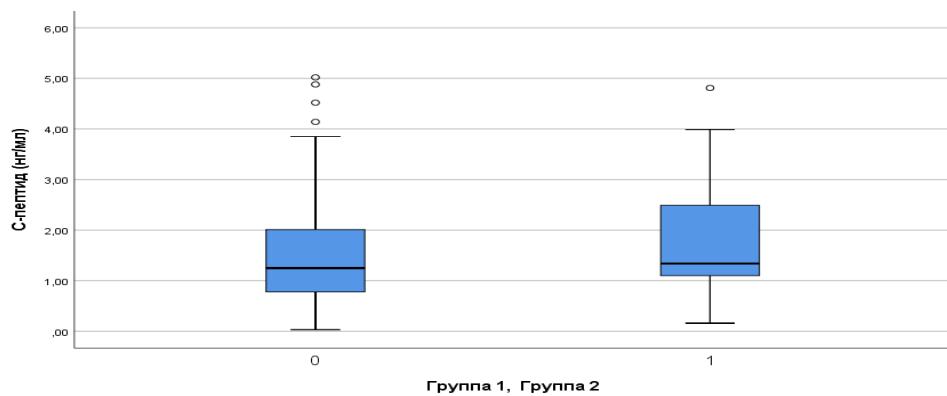
	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=43**)	p
Большие симптомы СД	12 (22,64%)	14 (32,56%)	0,196
Признаки кетоза на момент диагностики (кетонурия)	7 (13,21%)	14 (32,56)	0,021*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ); ** – особенности манифестации заболевания не известны для одного пациента из группы 2.			

Как видно из таблицы 4 большие симптомы СД на момент выявления гипергликемии встречались с одинаковой частотой в обеих группах: в 22,64% случаев (n=12) в группе 1 и 32,56% случаев (n=14) в группе 2 (p=0,196). Лабораторные признаки кетоза в дебюте заболевания у пациентов 1 группы встречались статистически значимо реже – в 13,21% случаев (n=7), против 32,56% (n=14) среди пациентов 2 группы (p=0,021).

В связи с тем, что для оценки секреторной активности  $\beta$ -клеток у части пациентов на момент включения в исследование был определен уровень инсулина крови, данные о С-пептиде были доступны для 51 пациента из группы 1 и 39 человек среди пробандов из группы 2. Уровни С-пептида на момент включения в исследование были сопоставимы в обеих группах: в группе 1 медиана составила 1,3 нг/мл [1,1; 2,5], в группе 2 – 1,3 нг/мл [0,7; 2,1] (p=0,243) (рисунок 4).

При проведении частотного анализа показателей С-пептида было установлено, что, несмотря на сопоставимые медианы в обеих группах, отмечалась неоднородность распределения значений, на основании чего, были определены диапазоны для уровня С-пептида (рисунки 5, 6).

У пациентов группы 1 в 74,51% (n=38) данный показатель находился в пределах от 1,1-4,4 нг/мл, в то время как у пациентов группы 2 лишь в 48,72% (n=19) (p=0,012) (рисунок 6).



По оси ординат: уровень С-пептида (нг/мл).

По оси абсцисс: медиана уровня С-пептида с интерквартильным размахом, минимальными и максимальными значениями у пациентов двух групп.

Рисунок 4 – Уровень С-пептида в группах пациентов группы 1

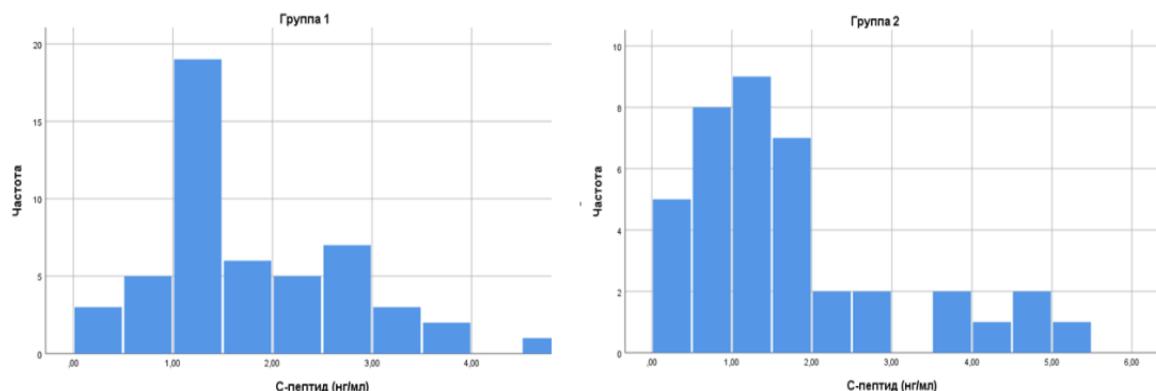
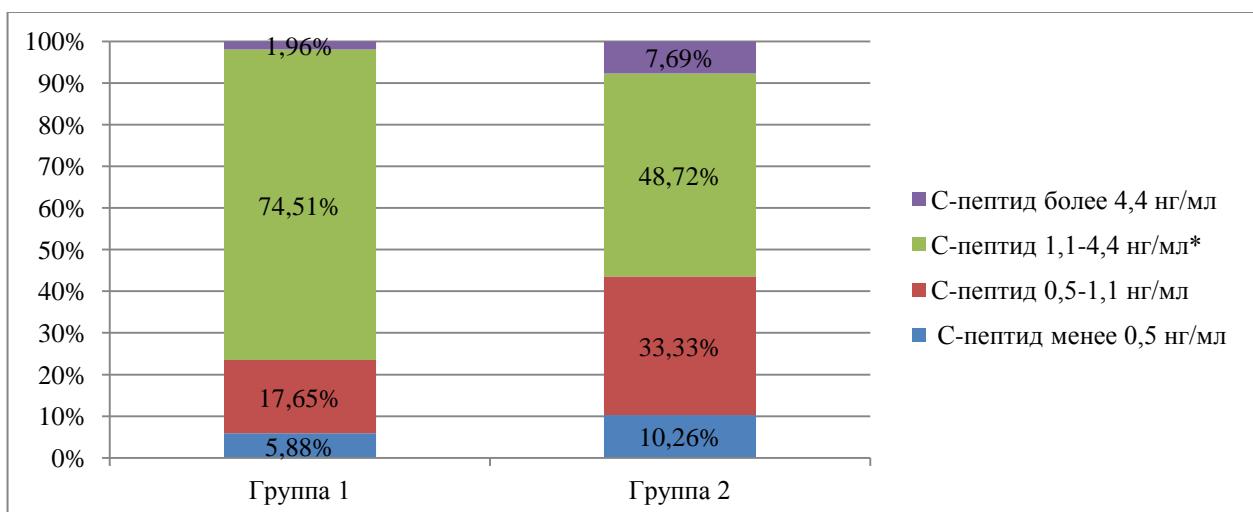


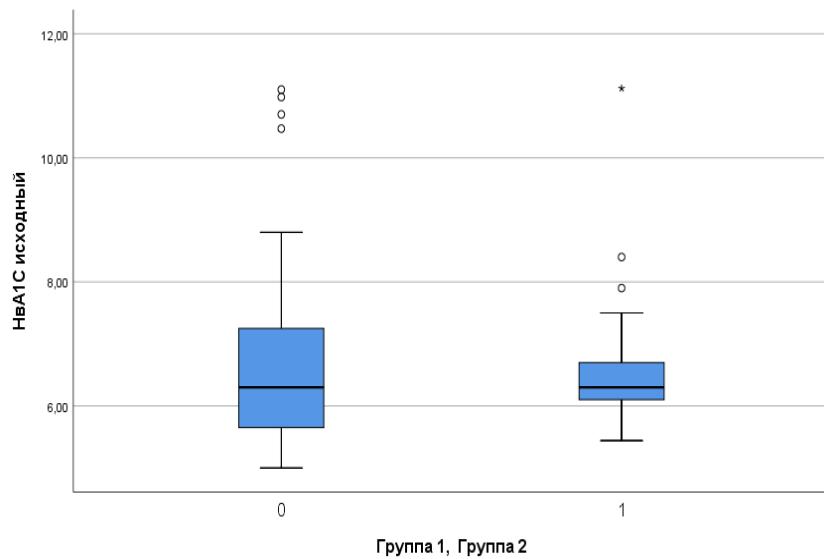
Рисунок 5 – Частотный анализ С-пептида в группе 1 и группе 2



\* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Рисунок 6 – Диапазоны уровней С-пептида (нг/мл) у пациентов групп 1 и 2

Уровень гликированного НвА1С на момент включения в исследование и в динамике через 2 года наблюдения также был сопоставим у пациентов обеих группах. Медиана НвА1С в группе 1 на момент включения в исследование составила 6,3% [6,1; 6,7], в группе 2 – 6,3% [5,6; 7,3] ( $p=0,733$ ). В динамике через 2 года медиана уровня НвА1С в группе 1 – 6,3% [6,0; 6,5], в группе 2 – 6,3% [5,6; 7,4] ( $p=0,593$ ) (рисунок 7).



По оси ординат: уровень НвА1С (%).

По оси абсцисс: медиана уровня НвА1С с интерквартильным размахом, минимальными и максимальными значениями у пациентов двух групп.

Рисунок 7 – Различия уровней НвА1С на момент включения в исследование и в динамике через 2 года в группах пациентов группы 1 и 2

При проведении частотного анализа уровня НвА1С было установлено, что, несмотря на сопоставимые медианы показателя в обеих группах, отмечалась неоднородность распределения значений, на основании чего, были определены диапазоны для уровня НвА1С на момент включения в исследование (рисунок 8).

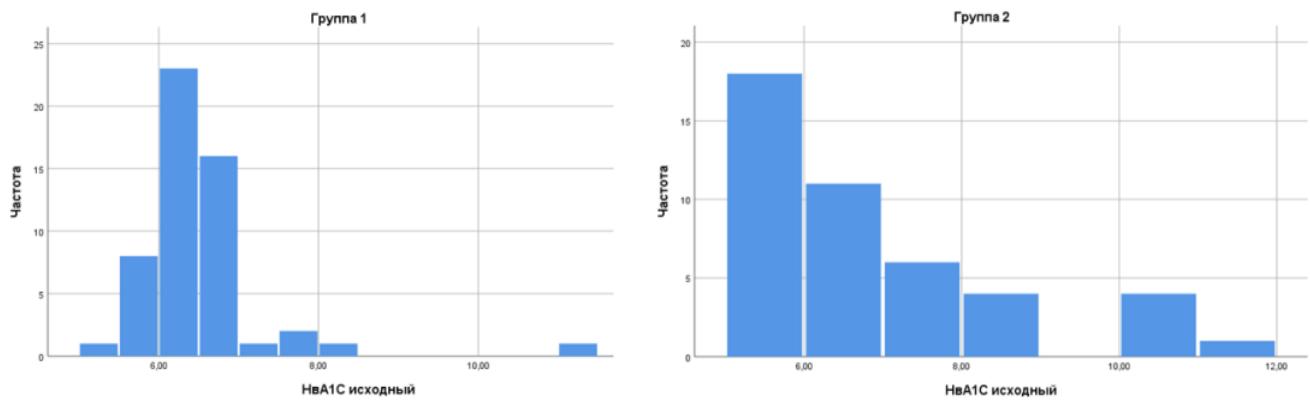
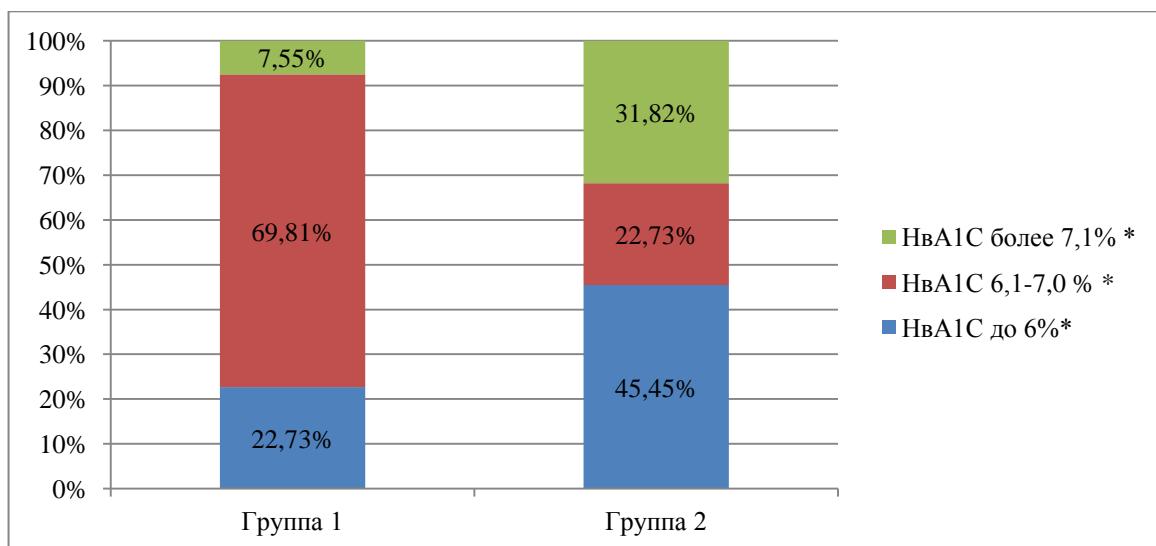


Рисунок 8 – Частотный анализ уровней НвА1С в группе 1 и 2

Таким образом, у пациентов 1 и 2 групп данный показатель находился в различных диапазонах значений: у пациентов группы 1 статистически значимо чаще встречался уровень НвА1С в диапазоне от 6,1 до 7% в 69,87% случаев (n=37) против 22,73% случаев (n=10) среди пациентов группы 2 (p=0,000). Причем, более низкий уровень НвА1С – до 6% статистически значимо чаще встречался у пациентов группы 2 – в 45,45% случаев (n=20), против 22,64% (n=12) среди пациентов 1 группы (p=0,015). Как и более высокий уровень НвА1С – выше 7% среди пациентов 2 группы встречался в 31,82% случаев (n=14), против 7,55% (n=4) среди пациентов 1 группы (p=0,002) (рисунок 9).



\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Рисунок 9 – Диапазон уровней НвА1С (%) у пациентов группы 1 и группы 2

По результатам оценки углеводного обмена: уровни глюкозы крови натощак и в ходе проведения ОГТ через 2 часа, были сопоставимыми в обеих группах – медиана 6,6 ммоль/л [5,9; 7,0] в группе 1 и 6,5 ммоль/л [5,59; 7,9] в группе 2 ( $p=0,533$ ); медиана 9,5 ммоль/л [7,7; 10,5] в группе 1 против 9,7 ммоль/л [7,7; 12,0] в группе 2 соответственно ( $p=0,268$ ).

Количество серопозитивных пациентов 1 и 2 группы представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Количество серопозитивных пациентов группы 1 и группы 2

Вид антигенспецифических антител	Количество пациентов с положительными титрами	
	группа 1 (n=48)	группа 2 (n=34)
IAA	3	0
ICA	1	1
GAD	1	3
IA2	0	1
GAD+IA2	0	1
GAD+ICA	1	1
Всего	6 (12,5%)	7 (20,59%)

Как видно из таблицы 5, пациенты группы 1 с умеренно повышенным, как правило одного вида, титром специфических АТ встречались в 12,5%, что почти в 2 раза реже чем в группе 2 (20,59%). Кроме того, в группе 1 у половины серопозитивных пациентов (n=3) обнаружены антитела IAA. По одному пациенту с повышением изолированно ICA и GAD, в одном случае было выявлено сочетание GAD+ICA. У пациентов группы 1 не было выявлено повышения IA2. Напротив, среди 7 серопозитивных пациентов 2 группы у 3 человек обнаружены аутоантитела к GAD, у одного пациента IA2 и у одного пациента сочетание GAD и IA2, считающиеся наиболее чувствительными при СД 1 типа.

Генеалогические данные пациентов обеих групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Генеалогические данные пациентов группы 1 и группы 2

	Группа 1 (n=51**)	Группа 2 (n=44)	p
Отягощенная наследственность у родственников 1 степени родства	39 (76,47%)	20 (45,5%)	0,002*
Отягощенная наследственность у родственников 2 степени родства	8 (15,69%)	16 (36,36%)	0,019*
Наследственность не отягощена	3 (5,88%)	7 (15,91)	0,105
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** – наследственность не известна для 2 пациентов из группы MODY.			

Как видно из таблицы 6, при анализе генеалогических данных было установлено, что в группе 1 отягощенная наследственность по НУО по диабетическому типу у родственников 1 степени родства встречалась значительно чаще, чем в группе 2 – 76,47% (n=39 из 51 probanda, для которых данные были доступны) против 45,45% (n=20) среди пациентов группы 2 (p=0,002).

Анамнестические данные наблюдения пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Анамнестические данные наблюдения пациентов группы 1 и группы 2

Диагноз в анамнезе	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=44)	p
НГН	9 (16,98%)	9 (20,45%)	0,545
НТГ	20 (37,74%)	8 (18,18%)	0,028*
СД	24 (45,28%)	27 (61,36%)	0,084
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).			

Как видно из таблицы 7, у пациентов группы 1 диагноз НТГ отмечался в 37,74% случаев (n=20), что значительно чаще, чем в группе 2 – 18,18% (n=8) (p=0,028).

Методы лечения пациентов группы 1 и 2 представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Методы лечения пациентов группы 1 и группы 2

	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=44)	p
Диетотерапия	41 (77,36%)	23 (52,27%)	0,009*
Лечение ПСС	5 (9,43%)	4 (9,09%)	0,618
Инсулинотерапия	7 (13,21%)	17 (38,64%)	0,004*
Доза инсулина менее 0,2 ед/кг/сут	6 (85,71%)	3 (17,65%)	0,004
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).			

Как видно из таблицы 8, пациенты группы 1 находились на диетотерапии значимо чаще, чем пациенты группы 2 – 77,36% (n=41) против 52,27% (n=23) (p=0,009). Напротив, инсулинотерапию в 3 раза чаще получали пациенты группы 2 – в 38,64% случаев (n=17) в сравнении с группой 1, пациенты которой лечились инсулином в 13,21% случаев (n=5) (p=0,004). К тому же, пациентам 2 группы требовались более высокие дозы инсулина: медиана 0,36 ед/кг/сут [0,21; 0,77] против пациентов 1 группы медиана дозы инсулина у которых составляла 0,12 ед/кг/сут [0,07; 0,19] (p=0,010). При частотном анализе доз инсулина оказалось, что большинство значений у пациентов 1 группы были менее 0,2 ед/кг/сут: 85,71% против 17,65% соответственно (p=0,004) (рисунок 10).

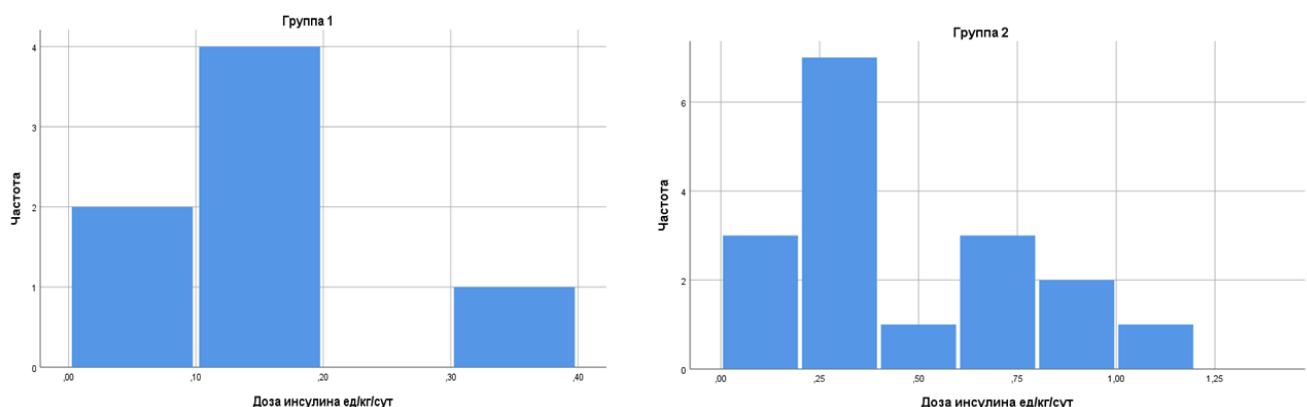


Рисунок 10 – Частотный анализ поуляемых доз инсулина пациентов в группе 1 и 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов группы 2 в течение 5-и лет наблюдения представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов группы 2 в течение 5-и лет наблюдения

№ пациента	Эпизоды ДКА	Потребность в инсулине (ед/кг/сут)	Положительные антигенспецифические АТ (+/-)	HbA1C (%)	С- пептид (нг/мл)	Гипергликемия (+/-)
СД 1 типа						
1	+	1	н/д	12	н/д	+
2	+	0,4	+	7,07	н/д	+
3	-	0,25	+	9	0,31	+
4	-	0,7	+	10,3	н/д	+
5	+	0,8	+	7	н/д	+
6	-	0,4	+	11,3	н/д	+
7	-	0,9	+	15	н/д	+
8	-	0,5	+	н/д	н/д	+
9	-	0,4	+	9	н/д	+
10	+	1,02	н/д	10	0,01	+
11	+	0,8	н/д	8	н/д	+
12	-	0,8	н/д	12,19	н/д	+
13	+	0,6	+	11,1	0,5	+
14	+	0,6	н/д	5,6	0,7	+
Транзиторная гипергликемия						
15	-	-	-	До 5,5	н/д	-
16	-	-	-	До 6	н/д	-
17	-	-	-	До 5,7	н/д	-
СД 2 типа						
18	-	-	-	8,4	5,2	+

Примечание – н/д – нет данных; «+» – признак есть; «-» – признак отсутствует.

Как видно из таблицы 9, в течение 5-и лет наблюдения у пациентов № 1-14 заключительный диагноз был СД1 типа. В 50% случаев в анамнезе отмечались эпизоды кетоацидоза. У всех пациентов, для которых были доступны данные, отмечалось повышение титра основных аутоантител к  $\beta$ -клеткам. Потребность в инсулине в дозе превышающей 0,2 ед/кг/сут отмечалась так же у всех пациентов, уровень НвА1С более 7% у 11 человек ( 84,62%). У 3 пациентов № 15-17 гипергликемия не возобновлялась, НвА1С1 был в пределах нормы, антитела к  $\beta$ -клеткам выявлены не были, таким образом речь шла о транзиторном повышении сахара крови, которое не перешло в синдром хронической гипергликемии. У 1 пациента № 18 с отсутствием панкреатических аутоантител и потребности в инсулине, высоким уровнем С-пептида и клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома диагностирован СД2 типа.

### **3.3 Разработка прогностической модели вероятности MODY у детей с сахарным диабетом**

При оценке зависимости вероятности выявления показателя «группа 1, группа 2» от показателя «Длительность заболевания» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунки 11, 12).

Площадь под ROC-кривой составила  $0,655 \pm 0,057$  с 95% ДИ: 0,543-0,767. Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,007$ ). Пороговое значение показателя «Длительность заболевания» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,25. При значении показателя «Длительность заболевания» выше данной величины или равную ей, прогнозировался MODY. Чувствительность и специфичность метода составили 64,2% и 68,2% соответственно.

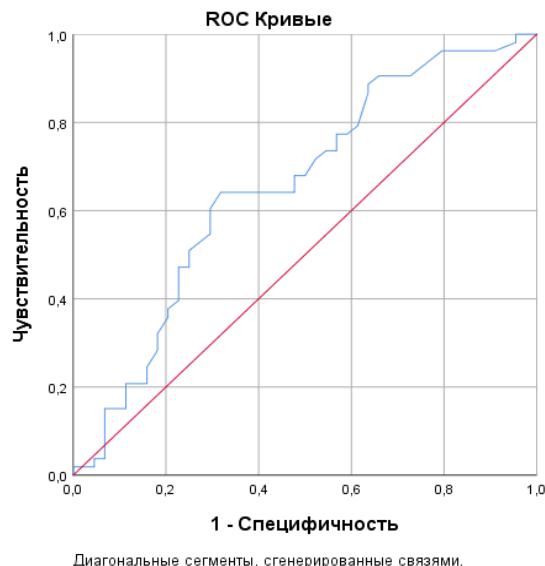


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «группа 1, группа 2» от показателя «Длительность заболевания»

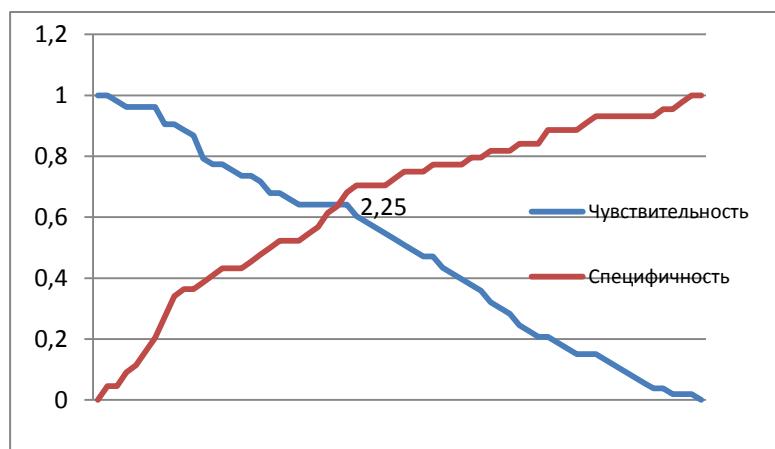


Рисунок 12 – Анализ чувствительности и специфичности показателя «группа 1, группа 2» в зависимости от показателя «Длительность заболевания»

При анализе зависимости вероятности выявления MODY у пациентов с СД в зависимости от анамнестических, генеалогических, клинико-лабораторных факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

$$z = 1,77 \times X_{C\text{-ПЕПТ}} + 2,22 \times X_{HVA1C} + 1,51 \times X_{HACSl} + 1,46 \times X_{\text{длит}} - 3,5, \quad (2)$$

где  $P$  – вероятность выявления MODY волях единицы;

Х<sub>С-ПЕПТ</sub> – уровень С-пептида в диапазоне от 1,1 до 4,4 нг/мл (0 – нет, 1 – да);

Х<sub>HbA1C</sub> – диапазон уровня HbA1C от 6,1 до 7,0% (0 – нет, 1 – да);

$X_{\text{насл1}}$  – наличие родственников 1 степени родства с отягощенной по НУО наследственностью (0 – отсутствует, 1 – наличие);

Х<sub>длит</sub> – длительность заболевания более 2 лет 3 месяцев (0 – нет, 1 – да).

В соответствии с коэффициентами регрессии, было установлено, что шансы выявления MODY увеличивалась при уровне С-пептида в диапазоне от 1,1 до 4,4 нг/мл (в 5,86 раза), уровне HbA1C в диапазоне от 6,1 до 7,0% (в 8,0 раза), наличии родственников 1 степени родства с НУО (в 4,52 раза), при длительности заболевания более 2 лет 3 месяцев (4,31 раз).

Характеристики влияния каждого фактора на шансы выявления MODY сопоставлены в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель (2), на вероятность выявления MODY (*в порядке убывания величины влияния*)

Наименование фактора	В коэффициент	Стандартная ошибка В	Критерий значимости Вальда	ОШ (AOR)	95% ДИ	p
Уровень HbA1C от 6,1 до 7%	2,22	0,60	13,76	8,0	2,44-26,14	0,000*
Уровень С-пептида в диапазоне 1,1-4,4 нг/мл	1,77	0,62	8,04	5,86	1,73-19,89	0,005*
Наличие родственников 1 степени родства	1,51	0,59	6,54	4,52	1,42-14,37	0,011*
Длительность заболевания 2 года 3 мес и более	1,46	0,58	6,45	4,31	1,40-13,33	0,011*

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ( $p<0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в модели были учтены 51,2% факторов, оказывающих влияние на вероятность MODY у пациентов.

Пороговое значение логистической функции Р составило 0,5 (рисунок 13).

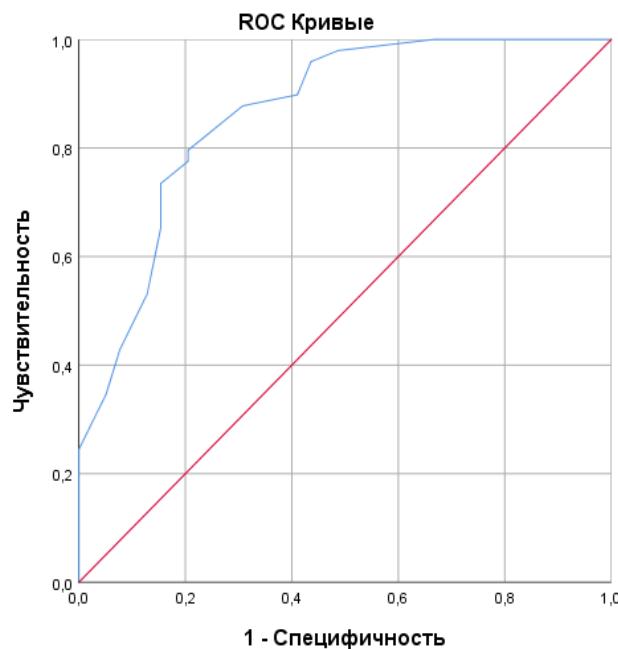


Рисунок 13 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления MODY от значений логистической функции р

Площадь под ROC-кривой составила  $0,87 \pm 0,04$  (95% ДИ: 0,79-0,94). Значение логистической функции р в точке cut-off составило 0,5. При значениях  $p<0,5$  прогнозировался низкий риск выявления MODY. При значения  $p \geq 0,5$  – высокий риск выявления MODY. При заданном пороговом значении чувствительность модели составила 79,6% (39 верных прогнозов среди 49 пациентов с MODY), специфичность составила 79,5% (31 верных прогнозов среди 39 пациентов без установленных вариантов в генах обуславливающих MODY).

Таким образом, нами была разработана прогностическая модель, позволяющая выделять пациентов-кандидатов с подозрением на MODY для

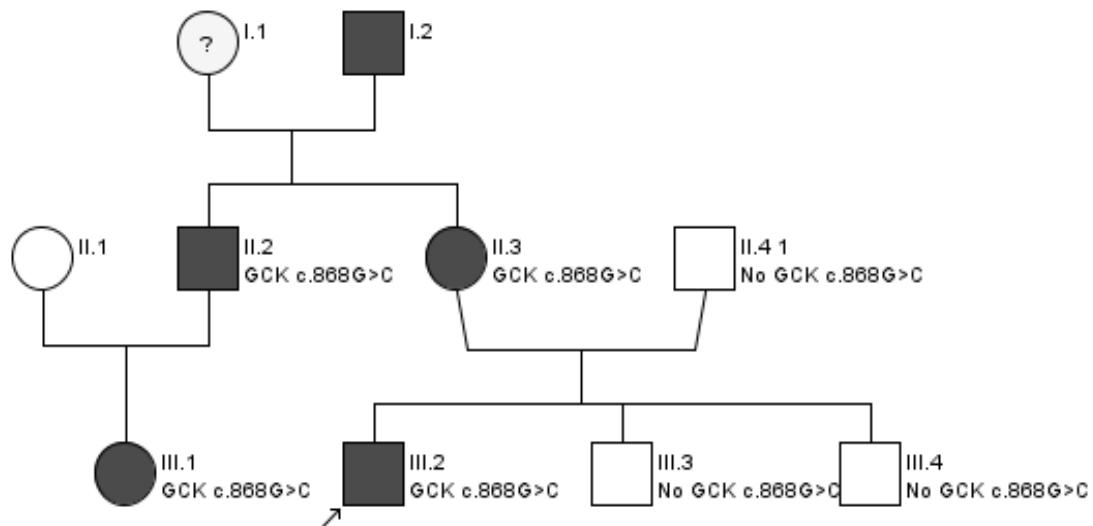
проведения МГИ. Для более доступного и рутинного использования предложен онлайн-калькулятор (<https://medstatistic.ru/calcs/mody1.html>).

Для оценки модели были использованы данные пациентов с СД 1 типа (n=17) и установленным MODY (не вошедших в настоящее исследование) (n=13). Вероятность диагноза MODY выражалась в долях %, менее 50% – низкая вероятность, более – высокая. Прогностическая ценность положительного результата (PPV) составила – 68,8% (95% ДИ: 50,4-82,6%), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 85,7% (95% ДИ: 61,8-95,7%); чувствительность 84,6% (95% ДИ: 54,6-98,1) и специфичность 70,6 (95% ДИ: 44,0-89,7%). Безусловно, для апробации модели требуется большее количество наблюдений в будущем.

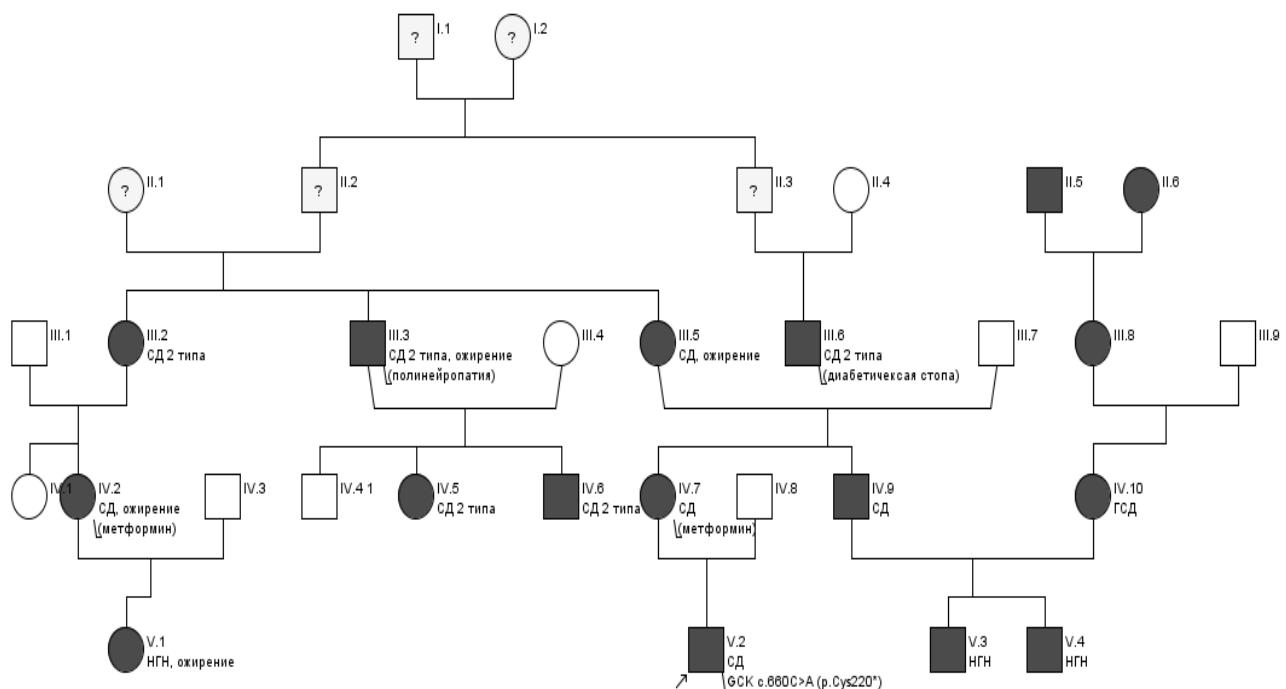
### **3.4 Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с GCK-MODY**

Данный подтип MODY был установлен на основании наличия варианта в гене *GCK* в гетерозиготном состоянии. MODY2 диагностирован у 44 пациентов в настоящем исследовании, из них 24 мальчика и 20 девочек. Медиана возраста диагностики НУО составила 7,7 лет [2,0; 12,0]. Причем, у 7 пациентов гипергликемия была выявлена уже на 1 году жизни (15,91%). Медиана длительности заболевания составила 2,67 года [0,88; 4,29].

При анализе наследственного анамнеза у пациентов с GCK-MODY данные были недоступны у двоих детей, таким образом расчет проводился для 42 пробандов. В группе MODY2 отягощенная наследственность по НУО у родственников 1 степени родства встречалась в 76,19% (n=32), у 4,76% (n=2) наследственность не была отягощена (данные были доступны для 42 пациентов). Для данного варианта характерен аутосомно-доминантный тип наследования заболевания (рисунок 14).



А – Родословная ребенка с ранее описанной мутацией в гене *GCK* c.868G>C (p.Glu290Gln) (МГИ проведено родственникам в двух поколениях).



Б – Родословная семьи probanda с ранее описанной мутацией *GCK* c.660C>A (p.Cys220\*) (результаты МГИ получены только для probanda).

Рисунок 14 – Родословные пациентов с аутосомно-доминантным типом наследования MODY2

При этом, 3 пациента (6,82%) с MODY2 впервые обратились к эндокринологу в связи с высокой частотой встречаемости СД в семейном

анамнезе еще до диагностики НУО. Причем, 6 сибсам и родителям из других семей различные варианты НУО по диабетическому типу были выявлены активно, в ходе обследования семьи в связи с диагностированным MODY2 у probanda.

При анализе течения беременности было выявлено, что в 27,27% отмечался ГСД (n=12), ЗВУР диагностирован у 8,11% (n=3 из 37 пациентов, для которых были доступны данные). Медиана массы тела при рождении 3 278,0 г [2 985,0; 3 550,0], медиана длины тела – 51,5 см [50,0; 53,0]. Причем, медиана массы и длины тела при рождении пациентов от матерей с ГСД составила 3 345 г [3 085,0; 3 441,3] и 52,12 см [50,12; 53,68], данные были сопоставимы с показателями детей, рожденных в семьях, где отцы наблюдались с хронической гипергликемией – 3 196,0 г [2 950,7; 3 441,3] и 50,0 см [49,3; 52,7] (p=0,391 и p=0,299 соответственно).

Из вариантов НУО по диабетическому типу 20,45% детей (n=9) наблюдались с диагнозом НГН, 43,18% (n=19) с диагнозом НТГ и у 36,36% пациентов (n=16) гипергликемия соответствовала диагнозу СД.

С ожирением было включено 3 пациента, медиана SDS ИМТ у них составила 0,19 [-0,19; 1,21].

При анализе «маркеров СД1 типа» положительный титр антител был выявлен у 6 пациентов с отягощенной наследственностью в 3 поколениях, однако, отсутствие других критериев исключения позволило выполнить МГИ.

При манифестации заболевания «большие симптомы СД» отмечались у 11,36% пациентов (n=5), признаки кетоза (кетонурия) были выявлены у 4,55% пациентов (n=2).

При лабораторном обследовании медиана уровня С-пептида составила 1,33 нг/мл [1,1; 2,5]. Медиана глюкозы крови натощак – 6,63 ммоль/л [5,93; 7,03], в ходе проведения ОГТ во 2 точке медиана уровня глюкозы – 8,5 ммоль/л [7,45; 10,15]. Медиана исходного уровня НвА1С при включении в исследование составляла 6,3% [6,1; 6,7], через 2 года наблюдения – 6,28% [6,0; 6,4].

Среди 44 пациентов в настоящем исследовании с вариантами в гене *GCK* 37 человек получали диету (84,1%), 7 пациентов медикаментозное лечение (15,9%), в том числе 3 инсулин и 4 метформин. После получения результатов МГИ 2 детям инсулиновая терапия была прекращена с рекомендациями соблюдения диеты. Отменить инсулин не удалось у 1 пациента пубертатного возраста с нарушениями пищевого поведения, в связи с декомпенсацией СД и еще двоим удалось избежать планируемой ранее инсулиновой терапии. Трем участникам исследования, получавшим метформин, медикаментозную терапию отменили и, СД был компенсирован на фоне соблюдения диеты. Одному пациенту с ожирением и гиперинсулинемией терапия метформином была продолжена. Во всех случаях (n=7) коррекция терапии не привела к ухудшению компенсации СД, что было оценено по уровню HbA1C.

Всего было выявлено 40 вариантов в гене: 14 патогенных, 20 вероятно патогенных и 6 мутаций с неизвестным клиническим значением; 10 из них ранее не описаны.

Миссенс варианты выявлены у 26 пациентов (65,0%), нонсенс – у 5 (12,5%), делеции приводящие к сдвигу рамки считывания у 3 пациентов (7,5%), сплайсинговые мутации у 3 (7,5%), делеции внутри рамки считывания у 1 пациента (2,5%), у одного пациента выявлен вариант в промоторной области – 71 и синонимичная мутация в одном случае – 2,5% (рисунок 15).

У 10 пациентов мутации были локализованы в 7 экзоне, во 2 экзоне – у 5 человек, в 8 экзоне – у 5 пациентов; в 3, 5, 6 и 10 экзонах по три пробанда соответственно, реже изменения определялись в 4, 9 экзоне – по 2 пациента; в 1, 11 и 12 экзонах изменения обнаружены не были. Также были установлены мутации в 1а, 8 и 9 интранах и – 71 промоторной области в каждом участке по 1 случаю.

Локализация вариантов представлена на рисунке 16.

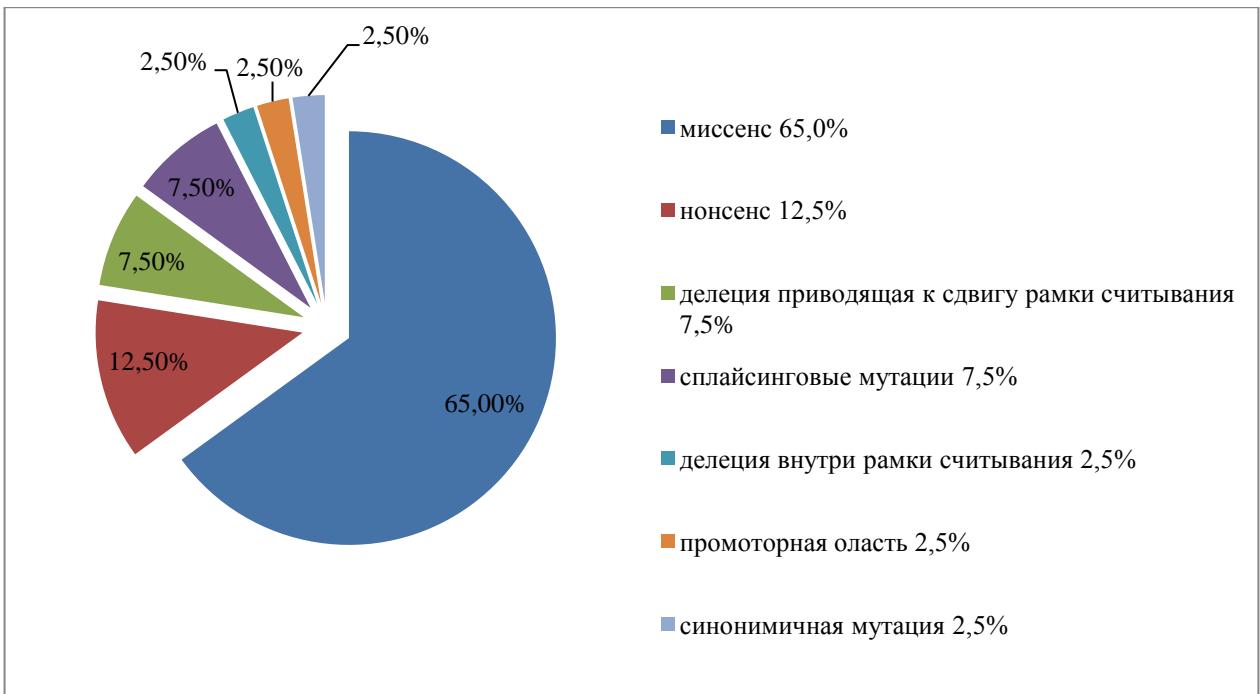


Рисунок 15 – Типы выявленных вариантов в гене *GCK*

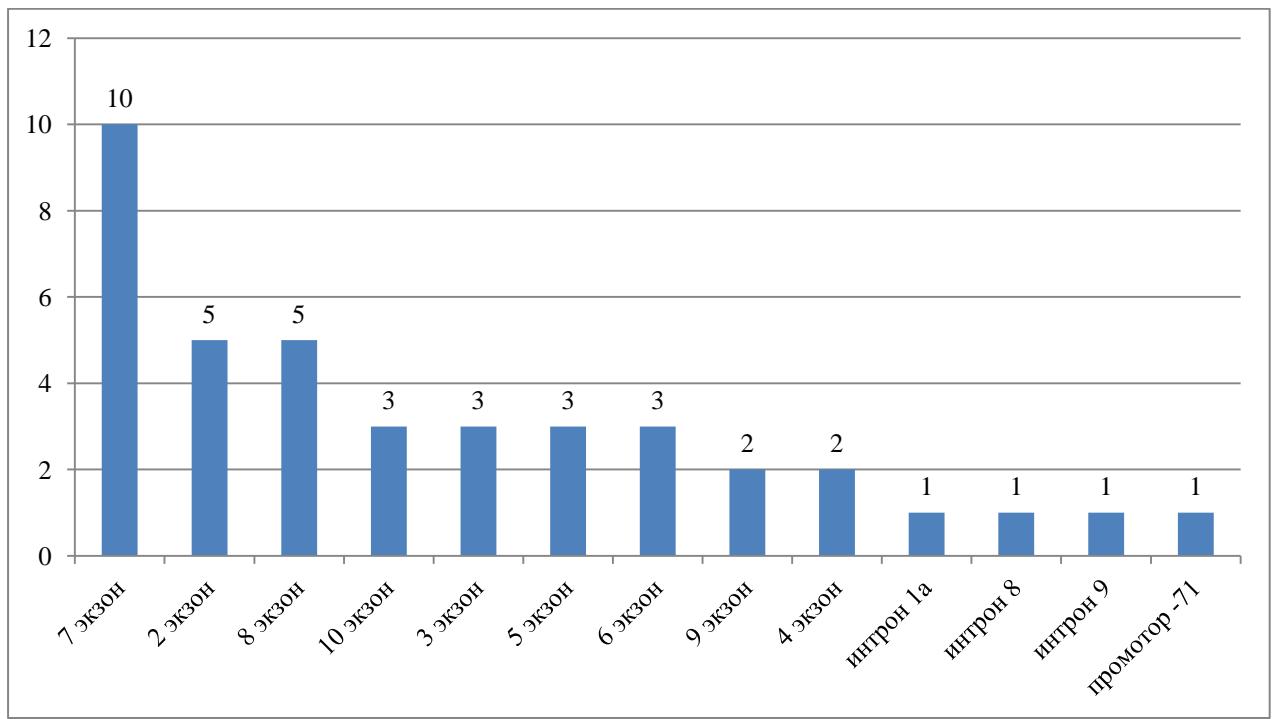


Рисунок 16 – Локализация вариантов в гене *GCK*

В группе пациентов с вариантами *GCK* у 29 человек были выявлены неповторяющиеся мутации. Одинаковые варианты были выявлены у 4 пар

неродственных пациентов c.772G>T(p.Gly258Cys) (пациенты № 36 и № 20), c.130G>A(p.Gly44Ser) (пациенты № 36 и № 20), c.683C>T(p.Thr228Met) (пациенты № 33 и № 41), c.1349C>T(p.Ala450Val) (пациенты № 11 и № 13). У 3 пациентов в нашем исследовании была установлена деления c.930\_931delGG(p.Asp311fs) (пациенты № 22, № 19 и № 43).

У 1 пациента было выявлено две мутации в *GCK*c.199C>A (p.Glu67\*) новая и ранее описанная c.766C>G (p.Glu256Lys). При этом течение заболевания не отличалось от классического при MODY2.

Кроме того, у 29 пациентов с установленным MODY (из них 16 пациентов с MODY2) была исследована промоторная область гена *GCK* на наличие варианта c.-71G>C. Генетическое изменение в данном регионе было выявлено у одного пациента в сочетании с ранее описанной мутацией в *GCK* c.754T>C (p.Cys252Ar). За время 5 лет наблюдения у пациента отмечалось классическое течение MODY2.

Сводные данные полученных в исследовании генетических изменений представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с MODY2

№ пациента	Ген	№ варианта	Нуклеотидная/ Аминокислотная замена	Локализация варианта	Тип варианта	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
36	<i>GCK</i>	1	c.772G>T (p.Gly258Cys)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
20							
35	<i>GCK</i>	2	c.130G>A (p.Gly44Ser)	Экзон 2	миссенс	+	вероятно патогенный
40							
33	<i>GCK</i>	3	c.683C>T (p.Thr228Met)	Экзон 7	миссенс	+	патогенный
41							
11	<i>GCK</i>	4	c.1349C>T (p.Ala450Val)	Экзон 10	миссенс	+	вероятно патогенный
13							
22	<i>GCK</i>	5	c.930_931delGG (p.Asp311fs)	Экзон 8	делеция приводящая к сдвигу рамки считывания	+	патогенный
19							
42							
1	<i>GCK</i>	6	c.571C>T (p.Arg191Trp)	Экзон 5	миссенс	+	вероятно патогенный
4	<i>GCK</i>	7	c.1346_1347delCG (p.Ala449fs)	Экзон 10	делеция приводящая к сдвигу рамки считывания	–	патогенный
3	<i>GCK</i>	8	c.117_119delAAG (p.Lys39del)	Экзон 2	делеция внутри рамки считывания	–	неизвестного клинического значения
5	<i>GCK</i>	9	c.1019+2T>A	Инtron 8	дефект сплайсинга	–	патогенный
6	<i>GCK</i>	10	c. 556C>T (p.Arg186X)	Экзон 5	нонсенс	+	патогенный
7	<i>GCK</i>	11	c.660C>A (p.Cys220*)	Экзон 6	нонсенс	+	патогенный
8	<i>GCK</i>	12	c.919C>T (p.Leu308Phe)	Экзон 8	миссенс	–	неизвестного клинического значения
12	<i>GCK</i>	13	c.754T>C (p.Cys252Arg)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
		14	c.-71G>C	промотор	промоторный регион	+	неизвестного клинического значения

Продолжение таблицы 11

№ пациента	Ген	№ варианта	Нуклеотидная/ Аминокислотная замена	Локализа- ция варианта	Тип варианта	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
37	<i>GCK</i>	15	c.754T>A (p.Cys252Ser)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
9	<i>GCK</i>	16	c.775G>A (p.Ala259Thr)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
14	<i>GCK</i>	17	c.971T>C (p.Leu324Pro)	Экзон 8	миссенс	+	вероятно патогенный
17	<i>GCK</i>	18	c.353C>T (p.Thr118Ile)	Экзон 3	миссенс	+	вероятно патогенный
16	<i>GCK</i>	19	c.274_283del10nt (p.92G_95EdelinsRFsX7)	Экзон 3	делеция приводящая к сдвигу рамки считывания	-	патогенный
18	<i>GCK</i>	20	c.1079C>A (p.Ser360*)	Экзон 9	нонсенс	+	патогенный
21	<i>GCK</i>	21	c.1254-3C>G	Инtron 9	сплайсинговая мутация	-	патогенный
23	<i>GCK</i>	22	c.199C>A (p. Glu67*)	Экзон 2	нонсенс	-	патогенный
		23	c.766C>G (p.Glu256Lys)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
24	<i>GCK</i>	24	c.682A>G (p.Thr228Ala)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
25	<i>GCK</i>	25	c.700T>C (p.Tyr234His)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
26	<i>GCK</i>	26	c.233T>C (p.Leu77Pro)	Экзон 3	миссенс	+	вероятно патогенный
28	<i>GCK</i>	27	c.868G>C (p.Glu290Gln)	Экзон 8	миссенс	-	неизвестного клинического значения
29	<i>GCK</i>	28	c.952G>T (p.Gly318Trp)	Экзон 8	миссенс	-	вероятно патогенный
30	<i>GCK</i>	29	c.128G>A (p.Arg43His)	Экзон 2	миссенс	+	вероятно патогенный
34	<i>GCK</i>	30	c.1253G>C (p.Ser418Thr)	Экзон 10	миссенс	+	вероятно патогенный
2	<i>GCK</i>	31	c.45+1G>T	Инtron 1a	сплайсинговая мутация	+	патогенный
10	<i>GCK</i>	32	c.1113C>A (p.Cys371X)	Экзон 9	нонсенс	+	патогенный
15	<i>GCK</i>	33	c.737G>A (p.Gly246Glu)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
27	<i>GCK</i>	34	c.179C>T (p.Thr60Ile)	Экзон 2	миссенс	+	вероятно патогенный

Продолжение таблицы 11

№ пациента	Ген	№ варианта	Нуклеотидная/ Аминокислотная замена	Локализа- ция варианта	Тип варианта	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
31	<i>GCK</i>	35	c.457C>T (p.Pro153Ser)	Экзон 4	миссенс	+	неизвестного клинического значения
32	<i>GCK</i>	36	c.782G>C (p.Gly261Ala)	Экзон 7	миссенс	+	вероятно патогенный
38	<i>GCK</i>	37	c.600G>A (p.Val200Val)	Экзон 6	синонимичная	–	неизвестного клинического значения
39	<i>GCK</i>	38	c.542T>A (p.Val181Asp)	Экзон 5	миссенс	–	вероятно патогенный
43	<i>GCK</i>	39	c.637T>C (p.Cys213Arg)	Экзон 6	миссенс	+	патогенный
44	<i>GCK</i>	40	c.472G>A (p.Glu158Lys)	Экзон 4	миссенс	+	патогенный

Примечание – «+» – описан в литературе, «-» – не описан в литературе.

### 3.5 Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с *HNF1A*-MODY

Данный подтипа MODY был установлен на основании наличия варианта в гене *HNF1A* в гетерозиготном состоянии, диагностирован у 8 пациентов в настоящем исследовании, из них 2 мальчика и 6 девочек. Медиана возраста диагностики НУО составила 14,83 лет [13,58; 15,62]. Медиана длительности заболевания 1,91 лет [0,88; 3,63].

В группе MODY3 отягощенная наследственность по НУО у родственников 1 степени родства встречалась в 75,0% (n=6), у 12,5% (n=1) обследованных у родственников 2 степени родства и у 12,5% (n=1) наследственность не была отягощена. Из вариантов нарушения углеводного обмена по диабетическому типу 87,5% (n=7) пациентов наблюдались с диагнозом СД, один пациент с диагнозом НТГ.

В дебюте заболевания большие симптомы СД и лабораторные признаки кетоза (кетонурия) отмечались у 75,0% пациентов (n=6) и 50,0% (n=4) соответственно. Глюкозурия в дебюте заболевания была выявлена у 62,5% (n=5) пациентов с MODY3. Медиана SDS ИМТ составила 0,06 [-0,92; 1,04].

В ходе определения функциональной активности  $\beta$ -клеток медиана уровня С-пептида составила 1,55 нг/мл [1,27; 1,81]. При обследовании показателей углеводного обмена медиана сахара крови натощак составил 5,0 ммоль/л [4,44; 5,6], в ходе проведения ОГТ во 2 точке медиана уровня глюкозы составила 11,19 ммоль/л [10,12; 12,03]. Медиана исходного уровня НвА1С при включении в исследование составляла 6,25% [6,06; 6,48], через 2 года наблюдения – 6,8% [6,04; 7,29] (таблица 12).

Таблица 12 – Антропометрические и лабораторные данные пациентов с MODY3

	n	Медиана	Q1	Q3
SD SIMT	8	0,06	-0,92	1,04
С-пептид (нг/мл)	8	1,55	1,27	1,81
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	8	5,0	4,44	5,6
Глюкоза крови в ходе ОГТ 2 точка (ммоль/л)	8	11,19	10,12	12,03
HbA1C исходный	7	6,25	6,06	6,48
HbA1C динамика 2 года	8	6,8	6,04	7,29

Среди 8 пациентов настоящего исследования с вариантами в *HNF1A* 4 человек получали диету (50,0%), 4 пациентов медикаментозное лечение, в том числе 3 инсулин и 1 метформин. Одной пациентке был рекомендован перевод на препарат СМ в связи с нежеланием соблюдать режим инсулиновой терапии и отсутствием компенсации на фоне нерегулярных подкожных инъекций. Компенсации СД удалось достичь на дозе глибенкламида 4,375 мг/сут. Попытка перевода пациентки получавшей метформин на СМ оказалось неуспешной в связи с развитием нежелательных явлений – легких гипогликемий.

Всего было выявлено 6 вариантов в гене: 1 патогенный, 3 вероятно патогенных и 2 мутации с неизвестным клиническим значением; 1 из них ранее не описан. У двух неродственных пациентов выявлена миссенс мутация c.1340C>T(p.Pro447Ley); дупликация c.872dupC (p.G292RfsX25) также выявлена у двух пациентов из разных семей.

Преобладали миссенс варианты (n=5), у двух пациентов выявлена дупликация гена. Варианты были локализованы в 1, 2, 3, 4 и 7 экзонах.

Сводные данные полученных в исследовании генетических изменений представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с MODY3

	Ген	№ варианта	Вариант/АК замена	Локализация	Тип варианта	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
1	<i>HNF1A</i>	1	c. 1340C>T (p.Pro447Ley)	7 экзон	миссенс	+	вероятно патогенный
5							
2	<i>HNF1A</i>	2	c.92G>A (p.Gly31Asp)	1 экзон	миссенс	+	вероятно патогенная
3	<i>HNF1A</i>	3	c.709A>G (p.Asn237Asp)	3 экзон	миссенс	+	неизвестного клинического значения
4	<i>HNF1A</i>	4	c.485T>G (p.Leu162Arg)	2 экзон	миссенс	–	неизвестного клинического значения
6	<i>HNF1A</i>	5	c. 868C>T (p.Arg290Cys )	4 экзон	миссенс	+	вероятно патогенный
7	<i>HNF1A</i>	6	c.872dupC (p.G292RfsX25)	4 экзон	дупликация	+	патогенный
8							
Примечание – «+» – описан в литературе; «-» – не описан в литературе.							

### 3.6 Особенности возрастной структуры и показателей углеводного обмена у пациентов с MODY2 и MODY3

При анализе возраста манифестации заболевания в 13,95% случаев (n=7) гипергликемия у пациентов с MODY2 была выявлена в возрасте до года, медиана возраста диагностики составила 7,7 лет [2; 12], в то время как при MODY3 НУО диагностировались чаще в подростковом возрасте – медиана возраста диагностики 14,83 лет [13,58; 15,62], данные различия были статистически значимы (p=0,002) (рисунок 17, таблица 14).

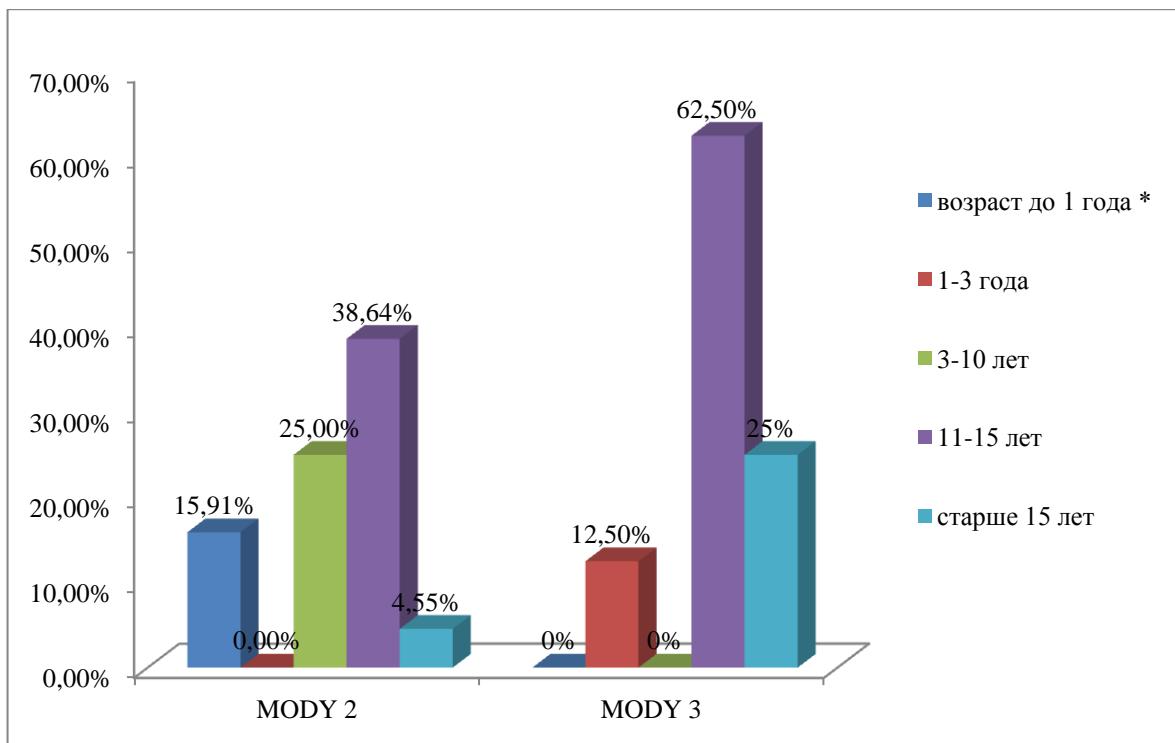


Рисунок 17 – Возрастная структура пациентов с MODY2 и MODY3

Таблица 14 – Медиана возраста диагностики заболевания пациентов с MODY2 и 3

	Единица измерения	MODY2	MODY3	p
Возраст диагностики заболевания Me [Q1; Q3]	лет	7,7 [2,0; 12,0]	14,83 [13,58; 15,62]	0,002*

Примечание – \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, у пациентов в группе MODY2 и 3 отмечались статистически значимые различия показателей углеводного обмена в ходе обследования. Так, в группе MODY2 преобладала гипергликемия натощак, в то время как у пациентов с MODY3 отмечались более высокие значения сахара крови при проведении ОГТ в точке 2 (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели углеводного обмена: глюкоза крови натощак и в ходе орального глюкозотолерантного теста во 2 точке пациентов группы с MODY2 и 3

	Единица измерения	MODY2	MODY3	p
Глюкоза крови натощак Ме [Q1; Q2]	Ммоль/л	6,63 [5,93; 7,03]	5 [4,44; 5,6]	0,004*
Глюкоза крови в ходе проведения ОГТ 2 точка Ме [Q1; Q2]		8,5 [7,45; 10,15]	11,19 [10,12; 12,03]	0,009*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).				

Таким образом, среди пациентов с MODY2 уровень гликемии натощак статистически значимо чаще соответствовал диагнозу НГН ( $p=0,000$ ), в то время как для пациентов с MODY3 были характерны диабетические значения глюкозы крови во 2 точке при проведении ОГТ ( $p=0,008$ ) (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели углеводного обмена: глюкоза крови натощак и в ходе орального глюкозотолерантного теста во 2 точке пациентов группы с MODY2 и 3

	MODY2 % (n=44)	MODY3 % (n=8)	p
Глюкоза крови натощак (ммоль/л )			
3,3-5,5	2 (4,55%)	6 (75,0%)	0,000*
5,6-7,0	30 (68,18%)	1 (12,5%)	0,005*
Более 7,0	12 (27,27%)	1 (12,5%)	0,347
Глюкоза крови при ОГТ 2 точка (ммоль/л )	n=43**	n=8	
До 7,8	12 (27,91%)	1 (12,5%)	0,334
7,8-11,0	28 (65,12%)	3 (37,5%)	0,142
Более 11,0	3 (6,98%)	4 (50,0%)	0,008*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ); ** – одному пациенту с MODY2 в связи с выраженной гипергликемией натощак и высоким уровнем НвА1С от проведения ОГТ было решено воздержаться.			

### 3.7 Клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациента с *PAX*-MODY

В нашем исследовании вариант c.574C>A (p.Arg192Ser) в гене *PAX4*, обуславливающий развитие MODY9, выявлен у одной пациентки.

Девочка Н. 15 лет. Из анамнеза жизни: родилась доношенной с массой тела 3 710 г, длина 52 см. Росла и развивалась по возрасту. В 4 года перенесла цитомегаловирусную инфекцию осложненную гломерулонефритом с нефротическим синдромом, с 7 лет и до настоящего времени отмечается ремиссия заболевания.

Наследственность отягощена, у матери сахарный диабет с 2011 г (35 лет), лечение не получает.

Анамнез заболевания: с 3-летнего возраста отмечаются избыточные прибавки в весе, в дальнейшем прогрессирующее ожирение. В возрасте 9 лет SDS ИМТ 3,09 у пациентки диагностировано НУО по диабетическому типу (НТГ по результатам ОГТ), при лабораторном обследовании выявлен высокий уровень инсулина крови – 33 мЕд/мл. Было рекомендовано соблюдение диеты, на фоне чего наблюдалась нормогликемия.

В возрасте 11 лет при обследовании: НвА1С 7,9%, глюкоза крови натощак 7,8-7,31 ммоль/л, уровень постпрандиальной гликемии повышался до 16 ммоль/л, отмечалась глюкозурия, лабораторных и клинических признаков кетоацидоза не было. С-пептид 3,4 нг/мл, инсулин 12,3 мкМЕ/мл, АТ к ICA, IAA, GAD, IA2 отрицательные. Инициирована инсулинотерапия в интенсифицированной схеме. На фоне лечения инсулином в суточной дозе 0,5 ед/кг была достигнута стойкая нормогликемия. В дальнейшем снижение дозы инсулина до 1 единицы в сутки позволило отменить препарат. В течение года получала метформин 1000 мг в сутки, диету с ограничением рафинированных углеводов. На фоне чего отмечалась субкомпенсация основного заболевания, НвА1С 7,8-7,5%, преимущественно за счет постпрандиальной гипергликемии. В возрасте 12 лет гипергликемия до

16 ммоль/л на фоне ухудшения самочувствия. SDS ИМТ 1,0. Данные проведенного лабораторного обследования: HbA1C 8,7 %, С-пептид 1,5 нг/мл. КОС крови: pH 7,5, BE -2,0. В общем анализе мочи глюкозурия, кетоны отрицательные. На УЗИ внутренних органов патологи не выявлено. На основании клинико-лабораторных данных инсулиновую терапию в базис-болюсном режиме решено возобновить.

В связи с отсутствием аутоиммунных маркеров СД, нормальным уровнем С-пептида, «неклассическим» течением основного заболевания и факт отягощенной наследственности по НУО, было решено выполнить МГИ. Выявлена миссенс мутация в гене *PAX4* c.574C>A (p.Arg192Ser) в гетерозиготном состоянии, ранее описанная; у матери пациентки данный вариант не обнаружен, отец не доступен для обследования.

С 12 до 15 лет оценить самоконтроль ведения СД не представлялось возможным. В возрасте 15 лет глюкоза крови 13,24 ммоль/л, лактат 1,31 ммоль/л, в общем анализе мочи глюкоза до 28 ммоль/л, кетоны 1,5 ммоль/л. Параметры физического развития: рост -0,4SD, SDS ИМТ 0,2. Большие симптомы СД отрицает. Проведено обследование: С-пептид 3,85 нг/мл, HbA1C 12,2%, тиреоидная функция не нарушена. Микроальбумин мочи 653 мг/л (0-3), креатинин 8,9 ммоль/л, микроальбумин/креатинин соотношение 73,4 (0-2,5); после стабилизации гликемии МАУ 10 мг/л (0-30). Данных за диабетическую ретинопатию, полинейропатию при обследовании не выявлено. Инсулиновая терапия в интенсифицированной схеме возобновлена, принимая во внимание повышенный уровень С-пептида и отсутствие эффекта от малых доз инсулина, в схему лечения добавлен метформин. На фоне проводимых мероприятий отмечается стабилизация показателей сахара крови в течение дня. На момент выписки суточная доза инсулина составила порядка (0,4 ед/кг/сут), метформин 1 000 мг/сут.

Таким образом, в настоящее время у ребенка имеет место СД не укладывающийся в стандартные представления о 1 и 2 типах. В динамике отмечается вариабельность секреторной активности  $\beta$ -клеток, потребность в инсулиновой терапии и степень компенсации СД (рисунок 18).

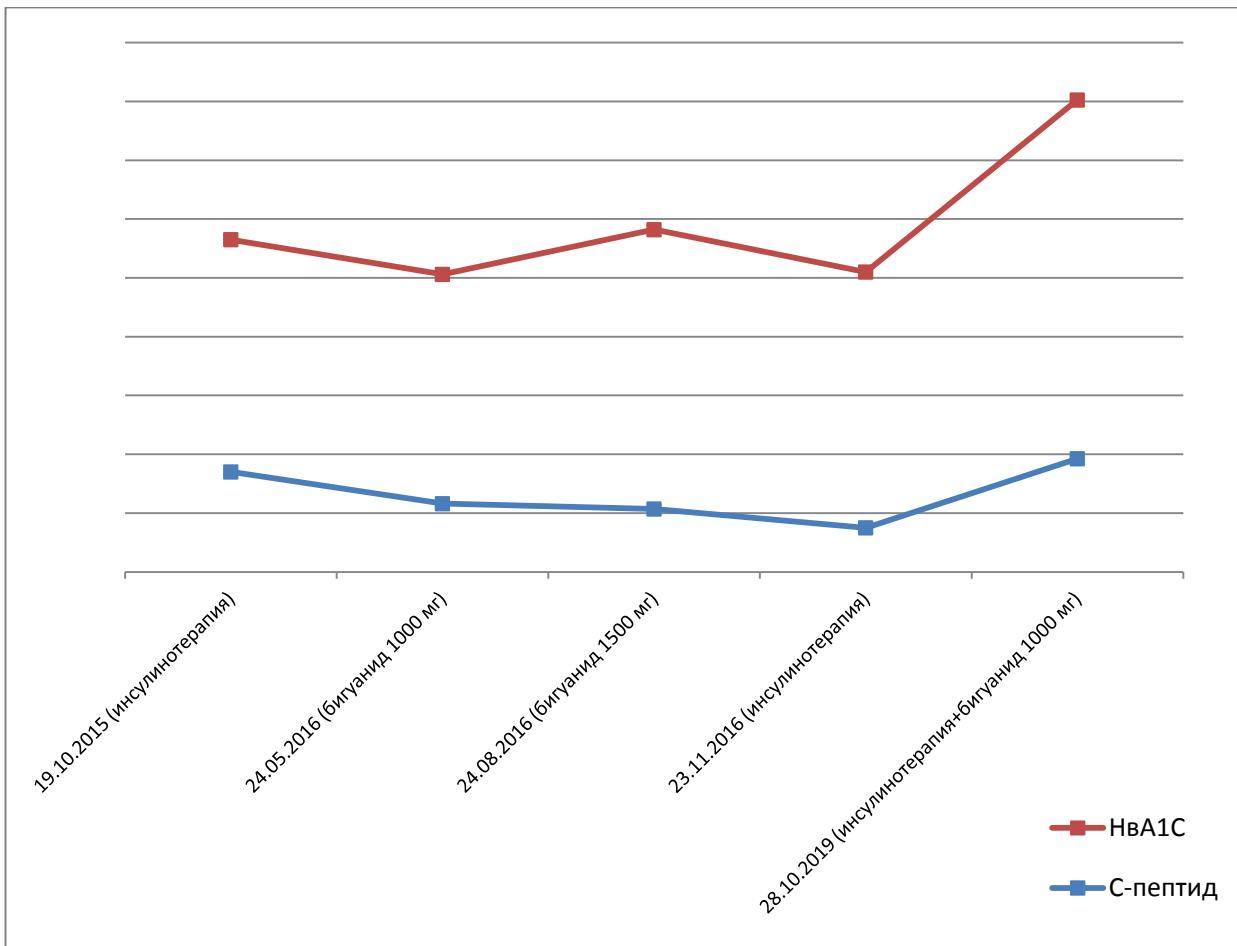


Рисунок 18 – Динамика показателей С-пептида и степени компенсации СД у пациентки Н. на фоне лечения СД

Вариант в гене *PAX4* c.574C>A (p.Arg192Ser) выявленный у probанда в гетерозиготном состоянии описан в литературе у пациентов азиатской популяции с предполагаемым MODY9 (Ming-Qiang et al., 2019), изменения в данном кодоне описаны у пациентов с СД 2 типа, манифестирующим в раннем возрасте и высоким риском микросудистых осложнений среди китайцев проживающих в Сингапуре (Ang et al., 2018). Программы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), расценивают данный вариант как вариант патогенный. Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках в gnomAD. У матери пациентки также имеется СД, однако, изменения в данном гене не выявлены. Отец девочки не доступен для проведения МГИ. Учитывая совокупность полученных на сегодняшний день, данный вариант можно

расценивать как вариант нуклеотидной последовательности неизвестного клинического значения. Принимая во внимание литературные данные и клинико-лабораторную картину пациентки диагноз MODY9 высоко вероятен.

### **3.8 Редкие варианты моногенного сахарного диабета с манифестацией в первом полугодии жизни (неонатальный сахарный диабет)**

В группу были включены пациенты с изолированным СД (n=11) и СД в сочетании с экстрапанкреатическими проявлениями манифестирувшим в первые 6 месяцев жизни (n=2). В общей сложности из 13 обследованных пробандов варианты в генах, ответственных за развитие заболевания, установлены 7 пациентам (53,85%). Всем пробандам было проведено МГИ, включающее в себя таргетную панель генов-кандидатов МСД: *GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNF1A*, *GCK*, *INS*, *HNF1B*, *ABCC8*, *HNF4A*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR*. Части пациентам в случае отсутствия мутаций в перечисленных генах было выполнено полноэкзонное секвенирование, по результатам которого установлены варианты в генах: *GATA6*. Всего выявлено 7 мутаций, 5 из которых ранее не описаны в доступной научной литературе. Выявленные варианты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Выявленные генетические изменения у пациентов с неонатальным сахарным диабетом и сахарным диабетом в структуре генетических синдромов

	Ген	Вариант/ АК замена	Тип варианта	Генотип	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
1	<i>GATA6</i>	c.1477C>T (p. Arg493*)	нонсенс	гетерозигота	+	патогенный

## Продолжение таблицы 17

	Ген	Вариант/ АК замена	Тип варианта	Генотип	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
2	<i>GCK</i>	c.1039C>T (p.Gln347*)	нонсенс	гомозигота	—	патогенный
3	<i>KCNJ11</i>	c.988T>C (p.Tyr330His)	миссенс	гетерозигота	—	патогенный
4	<i>KCNJ11</i>	c.133_135delGCC (p.Ala45del)	делеция	гетерозигота	—	вероятно патогенный
5	<i>ABCC8</i>	c.4139G>A (p.Arg1380His)	миссенс	гетерозигота	+	вероятно патогенный
6	<i>FOXP3</i>	c.1190G>T (p.Arg397Leu)	миссенс	гемизигота	—	неизвестного клинического значения
7	<i>EIF2AK3</i>	c.1912C>T (p.Arg638*)	нонсенс	гомозигота	—	патогенный

Примечание – «+» – описан в литературе; «-» – не описан в литературе.

Анализируя возраст манифестации НСД получили следующие данные, что самый ранний возраст начала заболевания (1 сутки жизни) был у пациентки с гомозиготными мутациями в *GCK* и изолированным НСД и у пациентов с синдромальным СД, обусловленным вариантом в гене *GATA6* и *FOXP3* соответственно.

*Клинический пример неонатального сахарного диабета  
вследствие вариантов в гене GCK*

Девочка от 2 беременности, протекавшей на фоне СД (компенсированного инсулинотерапией), фетоплацентарной недостаточности и ультрасонографических признаков задержки развития плода с 30 недели гестации. Роды путем экстренного кесарева на 37 неделе. Вес при рождении 1 800 г, длина 43 см. С рождения состояние ребенка тяжелое за счет синдрома угнетения

центральной нервной системы, гипотрофии и анемии (снижение уровня гемоглобина до 98 г/л). При УЗИ и КТ органов брюшной полости признаков органического поражения, в том числе гипоплазии поджелудочной железы, не выявлено. С 1-х суток повышение уровня глюкозы крови до 11,9 ммоль/л, в возрасте 2-3-х дней зарегистрировали стойкую гипергликемию (максимальный уровень глюкозы крови 35,0 ммоль/л) и глюкозурию. Признаков кетоацидоза не было: pH крови 7,36, кетоны в моче отрицательные. Проведено обследование: С-пептид 1,2 нмоль/л (0,1-1,22), АТ к GAD, IAA, ICA, IA2 отрицательные. С 3 суток жизни инсулинотерапия путем парентерального введения. В дальнейшем перевод на подкожное введение инсулина средней продолжительности действия 2-3 раза в сутки в дозе 0,5-0,8 ед/кг/сут, а затем на непрерывное подкожное введение инсулина ультракороткого действия с помощью инсулиновой помпы. Повторное обследование ребенка проведено в эндокринологическом отделении в возрасте 1 года 9 месяцев. Уровень HbA1c 8,1%, С-пептид 0,78 нг/мл (1,1-4,4). Получает инсулинотерапию методом помпы, на фоне чего СД компенсирован. Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствует возрасту.

Наследственный анамнез: мать больна СД с 17 лет. Заболевание диагностировано при отсутствии клинических симптомов СД в ходе диспансерного обследования. С возраста 22 лет, начато лечение метформином. Еще через 5 лет в связи с неудовлетворительной компенсацией СД (уровень HbA1C 7,8%) к терапии добавлен инсулин продленного действия. Во время беременности женщина переведена на инсулинотерапию в интенсифицированной схеме, причем потребность в инсулине составляла 0,2-0,3 Ед/кг/сут. У отца пациентки в ходе обследования семьи диагностировали СД: гипергликемия 13,2 ммоль/л через 120 мин после стандартной нагрузки глюкозой; уровень инсулина 11,6 мкМЕ/мл, С-пептида – 2,89 нг/мл; заболевание компенсировано диетотерапией. Мать и отец девочки – троюродные брат и сестра. Бабушка по линии матери наблюдается по поводу инсулинозависимого СД, выявленного в возрасте 26 лет, в то время как родственники отца третьей и четвертой степени родства не получают инсулинотерапию СД (рисунок 19).

## Родословная

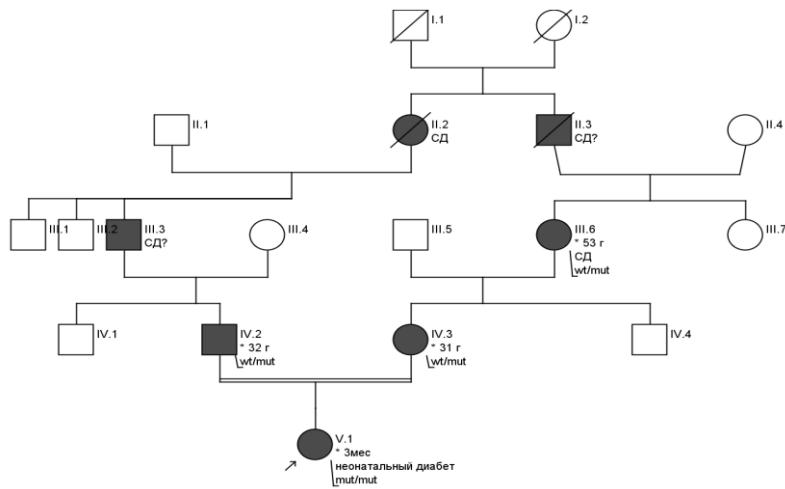


Рисунок 19 – Родословная ребенка Л.

Пробанду, родителям и бабушке проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования полной кодирующей последовательности гена *GCK* (OMIM\*138079). У обоих родителей и бабушки обнаружена мутация p.Q347X (c.1039C>T) в гетерозиготном состоянии, что свидетельствует о наличии у обследуемых MODY2. У ребенка выявлен вариант p.Q347X (c.1039C>T) в гомозиготном состоянии, обусловившая развитие ПНСД (рисунок 19). Выявленный вариант в гене *GCK* в литературе и доступных базах данных ранее не был зарегистрирован. Основные алгоритмы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), рассматривают данный вариант как вероятно патогенный. Выявленный вариант приводит к образованию стоп-кодона в 347 положении. Однако, с учетом клинико-лабораторные данные пациентки и наличие аналогичного повреждения у родителей, патогенность варианта не вызывает сомнения.

Среди пациентов с подозрением на синдромальную форму СД или при сочетании СД с экстрапанкреатическими проявлениями тяжелая гипергликемия отмечалась у пациента с IPEX-синдромом (гемизиготным вариантом c.1190G>T (p.Arg397Leu) в гене *FOXP3*). С первых суток жизни стойкое повышение глюкозы

в крови до 29 ммоль/л. Аутоиммунный СД сочетался с тяжелым первичным иммунодефицитом и полиорганными проявлениями синдрома (энтеропатия, поражение кожи, аутоиммунный тиреоидит). Пациент получал заместительную инсулинотерапию путем микроструйного введения в дозе 0,05-0,1 ед/кг/ч в зависимости от показателей сахара крови, на фоне чего отмечалась значимая вариабельность гликемии в течение суток от 1,7 до 22,0 ммоль/л. В возрасте двух месяцев в связи с высоким риском возникновения сепсиса и угрозой летального исхода мальчик переведен в специализированное учреждение для проведения иммуносупрессивной терапии и решения вопроса о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

У пациентки с вариантом в гене *GATA6* также отмечалась гипергликемия до 20 ммоль/л со 2 суток жизни на фоне тяжелой внутриутробной задержки развития плода и порока сердца.

*Клинический пример неонатального сахарного диабета  
вследствие варианта в гене GATA6*

Девочка от 3 беременности (1 беременность – мальчик, здоров, 2 беременность прервана в связи с тяжелым ОРЗ у матери в 1 триместре). Во время беременности на 33-34 неделе в связи с гипотрофией плода неоднократно проводилась внутривенная инфузия глюкозой, в связи с чем однократно выявлена гипергликемия у матери натощак до 8 ммоль/л. При повторном исследовании сахар крови и мочи матери результаты в пределах нормы. Роды самостоятельные на 36 неделе гестации. Вес тела при рождении 1440 г, длина 44 см. Со вторых суток жизни появилась стойкая гипергликемия до 21,0 ммоль/л. Проведено обследование: тиреоидный статус без патологии, кортизол 439,6 нмоль/л, С-пептид 2,18 нг/мл. При анализе показателей сахара крови в течение суток отмечается высокая вариабельность гликемии. Со 2 суток жизни инициирована инсулинотерапия. С 36 суток жизни подкожное введение инсулина, средняя суточная потребность 0,4 ед/кг/сут. В связи с отсутствием достаточно развитого слоя ПЖК, установка инсулиновой помпы

не представлялась возможной. В 7 месяцев проведено повторное обследование: С-пептид 0,01 нг/мл, НвА1С 6,8%. В дальнейшем в возрасте 1,5 лет установлена инсулиновая помпа. СД субкомпенсирован: НвА1С 7,5%-7,9%-8,19%. В 9 лет при осмотре: низкого роста -2,6 SDS, SDS ИМТ -2,2. Подкожно-жировая клетчатка развита крайне скучно. НвА1С 7,5%. На первом месяце жизни при УЗИ сердца выявлен стеноз нисходящего отдела аорты, открытый артериальный проток, в дальнейшем выполнено лигирование и устранение коарктации аорты. В связи с гипотироксинемией в 7 месяцев был назначен препарат левотироксина. Наблюдается кардиохирургом с диагнозом: стеноз аорты в области истмуса (проведена пластика аорты); открытый артериальный проток (проведено клипирование); открытое овальное окно; вторичный дефект межжелудочковой перегородки, НК0. Гематологом (в связи с анемией), периодически получает курсы препаратов железа. Растет с отставанием весоростовых прибавок. Наследственность: по эндокринной патологии не отягощена.

Принимая во внимание наличие у пациентки признаков СД в структуре не верифицированного генетического синдрома, было решено провести полноэкзонное секвенирование, установившее вариант гена *GATA6* c.1477C>T (р. Arg493\*) в гетерозиготном состоянии. У родителей пациентки данное изменение в гене не установлено. Выявленное повреждение гена *GATA6* c.1477C>T (р. Arg493\*) приводит к образованию стоп-кодона. Основные алгоритмы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), рассматривают данный вариант как вероятно патогенный. В литературе имеется описание клинического случая с аналогичной мутацией у пациента с НСД и агенезией ПЖЖ (Suzuki et al., 2014). По совокупности литературных данных и клинической картины probанда, выявленный вариант является причиной ПНСД у пациента.

При обследовании уровень общей амилазы крови 41-39 Ед/л (25-125). В копрограмме признаки нарушения переваривания пищи. Эластаза, липаза кала резко снижены. Пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, выявлена дисгенезия поджелудочной

железы (аплазия, гипоплазия с эктопией?) и желчного пузыря (аплазия) (рисунок 20). В настоящее время получает инсулинотерапию методом помпы (аспарт порядка 2,5 ед/кг/сут), НвА1С 6,6%, заместительную терапию ферментами.

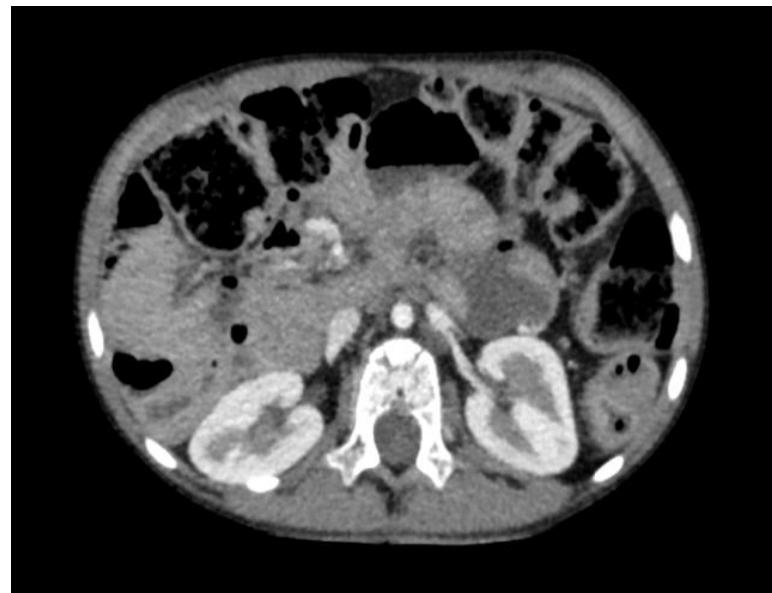


Рисунок 20 – МСКТ пациентки с вариантом в *GATA6*

У 3 пациентов с вариантами в генах АТФ-зависимых калиевых каналов изолированный НСД манифестировал в возрасте 2-4 месяцев. Пробанды с вариантами в *KCNJ11* имели перманентную форму НСД (ПНСД), в обоих случаях была предпринята попытка перевода на препараты СМ. У пациентки с мутацией c.988T>C (р.Tyr330His) препараты СМ привели к декомпенсации и инсулинотерапия была продолжена. В настоящее время отмечается лабильное течение СД (НвА1С от 8,2-8,6%). Неврологической симптоматики, характерной для DEND синдрома, нет. Пациент с вариантом c.133\_135delGCC (р.Ala45del) получает инсулинотерапию методом помпы. При попытке перевода на препарат СМ отмечалась аллергическая реакция в виде дерматита.

У пациентки с вариантом в *ABCC8* была транзиторная форма НСД (ТНСД).

*Клинический случай транзиторного неонатального сахарного диабета  
вследствие варианта в гене ABCC8*

Девочка от 1 беременности, протекавшей без патологии. Роды 1 срочные. Вес при рождении 3 000 г, длина 51 см. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. В возрасте 3,5 месяцев при рутинном обследовании выявлена глюкозурия, в дальнейшем гипергликемия натощак до 8,8 ммоль/л. Ухудшения самочувствия, потери веса не отмечалось. При поступлении в профильное отделение сахар крови 19,7 ммоль/л, глюкозурия, ацетона в моче не было. Инициирована заместительная инсулинотерапия в интенсифицированной схеме (0,59 ед/кг/сут), на фоне чего отмечалась компенсация СД. В течение 3 месяцев доза инсулина постепенно снижена вплоть до полной отмены, на фоне чего отмечалась нормогликемия. В дальнейшем в течение нескольких лет наблюдались эндокринологом, пациентка ограничивала прием углеводов в рационе. В возрасте 12 лет 2 месяцев после перенесенного ОРВИ появилась выраженная слабость, вялость. Была выявлена гипергликемия до 36 ммоль/л, рН 7,0, ВЕ -25 ммоль/л, глюкозо- и кетонурия. Диагностирован СД осложненный ДКА III степени. Проведено обследование: С-пептид 0,8 нг/мл. Через 6 месяцев после рецидива СД повторный эпизод ДКА II степени. НвА1С 11,5%. В дальнейшем в динамике НвА1С 8,8-8,34%. Осложнений СД выявлено не было. Сахароснижающая терапия: инсулинотерапия с титрацией дозы в зависимости от гликемии (в среднем 1,3 ед/кг/сут) в интенсифицированной схеме. Проведено МГИ, установившее вариант гена *ABCC8* с.4139G>A(р.Arg1380His). Данный вариант в гене *ABCC8* описан в научной литературе у пациента с ТНСД (Bourron et al., 2012). Основные алгоритмы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), рассматривают данный вариант как вероятно патогенный. Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках в gnomAD. Принимая во внимание выявленную мутацию и литературные данные о возможности перевода на препараты СМ, запланирована модификация терапии. В связи с высоким риском возникновения острых осложнений СД на фоне

декомпенсации основного заболевания, было принято решение отложить попытку перевода на препараты СМ до стабильной компенсации углеводного обмена.

У пациентки с вариантами в гене *EIFAK3* СД также манифестирувал в 3 месячном возрасте, по началу в виде хронической гипергликемии без экстрапанкреатических проявлений. Типичные для синдрома компоненты проявились в возрасте 2 лет.

*Клинический случай неонатального сахарного диабета  
вследствие варианта в гене EIFAK3*

Девочка от 2 беременности (первый ребенок умер в возрасте до года), протекавшей без особенностей. Роды срочные, самостоятельные. Вес при рождении 3 100 г, длина 49 см. В возрасте 3 месяцев на фоне ОРЗ в анализе мочи выявлена глюкозурия до 55 ммоль/л, кетоны 1,5 ммоль/л. Слабости, вялости, похудания не отмечалось. Проведено обследование: глюкоза крови 24,46 ммоль/л, pH 7,371, ВЕ -4,1 ммоль/л, С-пептид 0,2 нг/мл (1,1-4,4), биохимические показатели в пределах нормы. В 3 года 7 месяцев обследована в условиях профильного отделения: сахар крови 18,5 ммоль/л, в моче глюкоза и кетоны, pH 7,34, ВЕ -5,5 ммоль/л. Контроль компенсации СД неудовлетворительный, инсулинотерапию получает (средняя суточная доза 0,78 ед/кг), диету не соблюдают. Отмечается задержка роста -3,1 SDS. При обследовании биохимические показатели, в том числе печеночные пробы, в пределах нормы. HbA1C 9,65%. Сахароснижающая терапия: инсулинотерапия в интенсифицированной схеме (средняя суточная доза 1 ед/кг). За время наблюдения дважды тяжелые гипогликемии с потерей сознания (купировали самостоятельно), самоконтроль СД неудовлетворительный, эндокринологом не наблюдалась, контакт затруднен ввиду наличия языкового барьера. Пороков развития внутренних органов выявлено не было. В возрасте 2 лет 1 месяца экстренная госпитализация в инфекционное отделение с диагнозом токсический (лекарственный?) гепатит. Со слов матери возможно отравление медикаментами. На момент поступления лихорадка до фебрильных цифр, рвота, при обследовании

выявлено повышение уровня трансаминаз: АЛТ 4164,4 мЕд/л, ЛДГ 2275 Ед/л, билирубин прямой 41,7 мкмоль/л. Обследование на вирусные гепатиты (А, В, С, Е) отрицательное. Проведена дезинтоксикационная, гепатопротекторная инфузионная терапия. Выполнено неврологическое обследование: на ЭЭГ эпилептиформной активности не зарегистрировано; диагноз: дисметаболическая энцефалопатия, задержка психо-речевого развития. Наследственность: отец и мать двоюродные брат и сестра, эндокринной патологии в семейном анамнезе нет. Родители азербайджанцы. Ребенку и родителям проведено МГИ, выявившее вариант гена *EIFAK3* (с.1912C>T(p.Arg638\*); у probanda в гомозиготном состоянии, родители являются гетерозиготными носителями данного варианта. Замена p.Arg638\* приводит к образованию стоп-кодона в 638 положении. Основные алгоритмы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), рассматривают данный вариант как патогенный. В доступных базах данных и научной литературе не описан. Принимая во внимание клинико-лабораторные и анамнестические данные, выявленная мутация является причиной синдрома Уолкотта-Раллисона у пациентки.

Основные клинико-лабораторные данные пациентов представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристика пациентов с неонатальным сахарным диабетом и сахарным диабетом в структуре генетических синдромов, манифестирующим в первом полугодии жизни

	Ген	Возраст манифестации НУО	НУО у родителей	Уровень С-пептида (нг/мл)	Сопутствующая патология	Лечение
1	<i>GATA6</i>	2 сутки жизни	нет	2,18	стеноз нисходящего отдела аорты, ОАП 2,5 мм	инсулин
2	<i>GCK</i>	1 сутки жизни	СД	1,2	нет	инсулин
3	<i>KCNJ11</i>	2 месяца	нет	0,22	нет	

## Продолжение таблицы 18

	Ген	Возраст манифестации НУО	НУО у родителей	Уровень С-пептида (нг/мл)	Сопутствующая патология	Лечение
4	<i>KCNJ11</i>	4 месяца	нет	0,1	нет	инсулин
5	<i>ABCC8</i>	3,5 месяца, рецидив в 12 лет	нет	0,8	нет	инсулин
6	<i>FOXP3</i>	1 сутки жизни	нет	0,1	иммунодефицит, аутоиммунное поражение ЖКТ, кожи	инсулин
7	<i>EIF2AK3</i>	3 месяца	нет	0,2	токсический гепатит, низкорослость тяжелой степени	инсулин

### 3.9 Редкие варианты моногенного сахарного диабета с манифестацией в детском и подростковом возрасте

Всего было обследовано 7 пациентов с СД манифестирувшим в возрасте от 4 до 12 лет сочетающимся с экстрапанкреатическими проявлениями. Всем пробандам было проведено МГИ, включающее в себя таргетную панель генов-кандидатов МСД: *GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNF1A*, *GCK*, *INS*, *HNF1B*, *ABCC8*, *HNF4A*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR*. Части пациентам в случае отсутствия мутаций в перечисленных генах было выполнено полноэкзономное секвенирование, по результатам которого установлены варианты в генах: *SLC19A2*, *ALMS1*. Всего выявлено 5 вариантов, 4 из которых не описаны в доступной научной литературе (таблица 19).

Таблица 19 – Выявленные генетические изменения у пациентов с сахарным диабетом в структуре генетических синдромов

	Ген	Вариант/ АК замена	Тип варианта	Генотип	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
1	<i>SLC19A2</i>	c.161C>A (p.Thr54Asn) c.164delC (p.Pro55fs)	миссенс делеция	гетерозигота гетерозигота	– –	неизвестного клинического значения патогенный
2	<i>ALMS1</i>	c.1054C>T (p.Arg352*); c.4156dup (p.Thr1386fs)	нонсенс дупликация	гетерозигота гетерозигота	+ –	патогенный патогенный
3	<i>FOXP3</i>	c.1227T>A (p.Asp409Glu)	миссенс	гемизигота	–	вероятно патогенный
Примечание – «+» – описан в литературе; «-» – не описан в литературе.						

Из 3 пациентов в данной группе probанд с вариантами гена *ALMS1* имел очевидные признаки СД в структуре генетического синдрома.

Пробанду выявлены два варианта в гене *ALMS1*: c.1054C>T (p.Arg352\*) и c.4156dup (p.Thr1386fs) в гетерозиготном состоянии. Из компонентов синдрома присутствуют классические фенотипические проявления (лицевые дисморфизмы, двухсторонний крипторхизм), кроме того: прогрессирующая атрофия зрительных нервов, пигментная дистрофия сетчатки, двухсторонняя тугоухость 2 степени, диспластический правосторонний грудной сколиоз 3 степени, СД 2 типа. В настоящее время получает диетотерапию и метформин 2000 мг в сутки, на фоне чего СД компенсирован – гликемия в течение суток 4,8-8,1 ммоль/л.

У пациента с вариантом в гене *FOXP3* (c.1227T>A (p.Asp409Glu)) НУО диагностировано в возрасте 12 лет и сочеталось с псориазом и ювенильным артритом. В настоящее время СД компенсирован при соблюдении диеты с ограничением рафинированных углеводов.

Пациенту с вариантами в гене *SLC19A2* идентификация причины СД потребовала проведения полноэкзонного секвенирования.

*Клинический пример сахарного диабета вследствие варианта в гене SLC19A2*

Мальчик от 1 беременности. Роды самостоятельные срочные. Вес при рождении 3100 г, длина 51 см. В периоде новорожденности гемолитическая болезнь новорожденных, резус конфликт. С рождения отмечались частые срыгивания. В 4 года впервые была выявлена глюкозурия, гипергликемия до 11 ммоль/л. При обследовании: НвА1С 6,1%, С-пептид 0,9 нг/мл (1,1-4,4), инсулин менее 2 мкЕд/мл. Проведен ОГТ: натощак сахар крови – 4,99, через 2 часа – 6,12 ммоль/л. рН 7,35, ВЕ -5,6 ммоль/л. При проведении суточного мониторинга гликемии выявлен постпрандиальный подъем сахара крови максимально до 9 ммоль/л. Ребенку было рекомендовано соблюдение диеты с ограничением рафинированных углеводов, на фоне чего отмечалась стойкая нормогликемия. В возрасте 4 лет 6 месяцев появилась выраженная вялость после пробуждения, жажда, однократная рвота, самостоятельно измерен сахар крови глюкометром – 3,7 ммоль/л. При поступлении в профильное отделение сознание сопорозное, сахар крови 3,7 ммоль/л, рН 7,25, ВЕ -11 ммоль/л. Первые сутки лечение проводилось в ОРИТ, осуществлялась инфузационная терапия глюкозо-солевыми растворами, инсулиновая терапия из расчета 0,025-0,05 ед/кг/ч микроструйно внутривенно. Проведено обследование: НвА1С 5,5%, С-пептид 0,9 нг/мл, кортизол утром 500 нмоль/л, вечер – 93 нмоль/л. В дальнейшем стойкая нормогликемия. В возрасте 7 лет 3 месяцев после применения анестезиологического пособия в связи с экстракцией зуба появились жалобы на слабость, вялость, многократную рвоту. В анализах мочи неоднократно значимое повышение кетонов. Экстренно госпитализирован, на 6 сутки зарегистрировано повышение сахара крови после приема пищи до 19,3 ммоль/л, натощак – нормогликемия, глюкозурия. НвА1С 5,3%, С-пептид 0,7-1,6 нг/мл, инсулин 2,2 мкЕд/мл, кортизол 579 нмоль/л, тиреоидный статус в норме. В течение 10 суток проводилась инсулиновая терапия в интенсифицированной схеме.

В динамике отмена инсулина в связи с нормогликемией. Выписан с рекомендациями соблюдения диеты с ограничением рафинированных углеводов. За время наблюдения периодически эпизоды кетонурии. Показатели сахара крови в пределах нормы. В возрасте 9 лет проведено углубленное эндокринологическое обследование: С-пептид 1,1 нг/мл (1,1-4,4). АТ к в-клеткам, GAD, IA-2 отрицательные. В настоящее время данных за гематологическую патологию, снижения слуха нет. Соблюдает диету с ограничением рафинированных углеводов. Из сопутствующей патологии, наблюдается гастроэнтерологом с диагнозом: гастро-эзофагеальный рефлюкс; синдром ацетонемических рвот. Состоит на учете у невролога с диагнозом: резидуальная энцефалопатия. Вегетативные кризы в анамнезе. Дизартрия. Дислексия. Синдром дефицита внимания. Наблюдается офтальмологом с диагнозом: гиперметропия средней степени тяжести OU. Альтернирующее расходящееся косоглазие. Макулопатия (абиотрофия сетчатки OU?). Неоднократно осуществлялись экстренные госпитализации в связи с ацетонемическими кризами. Жалобы на повторную рвоту, вялость, слабость. Кетоны мочи неоднократно повышены. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена. Пробанду и его родителям было выполнено полноэкзомное секвенирование и выявлены гетерозиготные мутации гена *SLC19A2* c.161C>A и c.164delC. У отца ребенка выявлено изменение *SLC19A2* c.161C>A, у матери – c.164delC. Выявленный вариант в гене *SLC19A2* c.161C>A не описан в доступных базах данных, научной литературе. Для анализа был применён ряд алгоритмов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), а также методы расчета эволюционной консервативности позиций (GERP, PhyloP), на основании чего, данный вариант следует расценивать как изменение с неизвестным клиническим значением. Вариант c.164delC (p.Pro55fs) в гене *SLC19A2* в доступных базах данных и научной литературе также не описана. По результатам анализа патогенности с применением алгоритмов предсказания (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), а также методы расчета эволюционной консервативности позиций (GERP, PhyloP) вариант следует расценивать как

патогенный. Принимая во внимание наличие у пациента двух аллелей с выявленными изменениями в *SLC19A2* и клинико-лабораторную картину, данный генотип, с высокой долей вероятности имеет отношение к заболеванию у probanda. В настоящее время отмечается периодические подъемы глюкозы крови натощак до 6,2 ммоль/л, HbA1C 6%, соблюдает диету с ограничением рафинированных углеводов.

Основные клинико-лабораторные данные пациентов представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика пациентов с сахарным диабетом в структуре генетических синдромов, манифестирующим в детском и подростковом возрасте

	Ген	Возраст манифестации НУО	НУО у родителей	Уровень С-пептида (нг/мл)	Сопутствующая патология	Лечение
1	<i>FOXP3</i>	12 лет	нет	4,9	ювенильный полиартрит, РФ-, псориаз	диета
2	<i>SLC19A2</i>	4 года	нет	1,1	ацетонемические рвоты, альтернирующее расходящееся косоглазие, макулопатия (абиотрофия сетчатки OU?)	диета
3	<i>ALMS1</i>	7 лет	нет	инсулин 35,6 мкЕд/мл	ожирение 3 степени двусторонний крипторхизм, гипоплазия дисков зрительных нервов обоих глаз, расходящееся косоглазие, слабовидение.	метформин 2000 мг/сут

### 3.10 Описание клинических примеров пациентов с вариантами в гене *WFS1*

Гетерозиготные варианты в гене *WFS1* были выявлены у 3 пациентов. На момент проведения исследования все пациенты имели только СД без каких-либо других компонентов синдрома Вольфрама (таблица 21).

Таблица 21 – Выявленные генетические изменения у пациентов с вариантами в гене *WFS1*

	Ген	Вариант/ АК замена	Тип варианта	Генотип	Описание в литературе «+» / «-»	Патогенность (по ACMG)
13	<i>WFS1</i>	c.2452C>T (p.Arg818Cys)	миссенс	гетерозигота	+	вероятно патогенный
14	<i>WFS1</i>	c.1124G>A (p.Arg375His)	миссенс	гетерозигота	–	неизвестного клинического значения
6	<i>WFS1</i>	c.2327A>T (p.Glu776Val)	миссенс	гетерозигота	+	вероятно патогенный

Примечание – «+» – описан в литературе, «-» – не описан в литературе.

#### *Клинический пример 1*

Девочка родилась от 6 беременности, 3 родов. Роды на 24 неделе гестации с массой тела 550 г, длиной 28 см, по Апгар 2/4 балла. Состояние при рождении крайне тяжелое за счет выраженной морфофункциональной незрелости, дыхательной недостаточности, метаболических нарушений (смешанный ацидоз). Находилась на ИВЛ, получала инфузионную, симптоматическую терапию. На 4 сутки жизни переведена в специализированное отделение, где проводилась дальнейшая коррекция метаболических нарушений. На 5 сутки жизни впервые выявлена гипергликемия до 37,5 ммоль/л, в течение 2 суток получала инсулинотерапию микротрубкой из расчета 0,005-0,01 ед/кг/ч в зависимости от

гликемии. Инсулин крови до начала инсулиновтерапии 1,55 мкМЕ/мл. С 20 суток жизни гипергликемия возобновилась и потребовала возврата введения инсулина в прежнем режиме, с 28 суток жизни переведена на подкожное введение инсулина в минимальных дозах в зависимости от показателей гликемии в течение суток. К возрасту 1,6 месяцев инсулиновтерапия отменена. В настоящее время у пациентки отмечается стойкая нормогликемия, уровни инсулина/С-пептида, НвА1С в пределах нормы. Сопутствующая патология: каких-либо пороков внутренних органов, компонентов характерных для генетических синдромов с СД у пациентки нет. Патологии ЛОР-органов не выявлено. Наследственность: у матери за 2 месяца до наступления настоящей беременности выявлена гипергликемия натощак до 7,8 ммоль/л, глюкозурия. Было рекомендовано соблюдение диеты и дальнейшее наблюдение, обследование не проводилось. Во время беременности в связи с гипергликемией инициирована инсулиновтерапия (инсулин аспарт 14 ед/сут, гларгин 12 ед/сут). Бабушка по линии матери имеет СД, получает препарат сульфонилмочевины II поколения, на фоне чего углеводный обмен компенсирован, ожирением не страдает. Отец ребенка с 19 лет болен СД, получает инсулиновтерапию в стандартных дозах (1-2 ед/кг/сут), в интенсифицированном режиме. Тетя по линии отца больна СД, получает ПСС. У двоюродной сестры по линии отца с 14 лет СД 1 типа, получает инсулиновтерапию (порядка 1,5-2 ед/кг/сут) в интенсифицированной схеме.

МГИ было проведено пациентке, матери, отцу и двоюродной сестре. У пациентки и ее матери выявлен вероятно патогенный и ранее описанный миссенс вариант c.2327A>T(p.Glu776Val) в гене *WFS1*. У остальных обследованных родственников данное повреждение не идентифицировано. Данная мутация описана у пациента с классическим синдромом Вольфрама и наличием второй мутации на другой аллели (Smith et al., 2004; Astuti et al., 2016). Вариант также найден в гетерозиготном состоянии в семье со случаями тугоухости, но исследователи пришли к выводу об отсутствии сегрегации заболевания и выявленного изменения гена *WFS1* (Hakli et al., 2014). Программы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL)

расценивают данный вариант как вероятно патогенный. В настоящее время заключить имеет ли данный вариант отношение к ТНСД у пациентки и СД ее матери, не представляется возможным. Данная семья требует тщательного динамического наблюдения.

### *Клинический пример 2*

Мальчик рожден от 5 беременности, 2 родов. Вес при рождении 3 650 г, длина 51 см. Рос и развивался по возрасту. При рутинном обследовании в возрасте 8 лет выявлена гипергликемия натощак до 6,91 ммоль/л. Проведено обследование: ОГТ с глюкозой (1,75 мг/кг) сахар крови натощак 6,8 ммоль/л, через 2 часа 9,14 ммоль/л; инсулин менее 2 мМе/л; С-пептид 0,6 нг/; АТ к IAA, ICA, GAD отрицательные; HbA1C 7%; кетонурии не было. Пациенту рекомендовано соблюдение диеты с ограничением рафинированных углеводов, на фоне чего отмечалась компенсация углеводного обмена. В возрасте 10 лет появились большие симптомы СД, гипергликемия до 14 ммоль/л, кетонурия. Пациенту назначена инсулинотерапия в интенсифицированной схеме (0,31 ед/кг/сут). Сопутствующая патология: В возрасте 5 лет диагностирована криптогенная фокальная эпилепсия, получает препарат вальпроевой кислоты с положительным эффектом. Отмечается склонность к избыточной массе тела, на момент проведения МГИ SDS ИМТ 1,86. Наследственный анамнез: у бабушки по линии отца СД 2 типа, соблюдает диету.

Пациенту проведено МГИ в результате которого была выявлена ране неописанный миссенс вариант c.1124G>A (p.Arg375His) в гене *WFS1*, Родственникам пациента МГИ не проводилось. Программы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL, ClinVar), расценивают данный вариант как изменение с неизвестным клиническим значением. Для решения о наличии взаимосвязи мутации с СД у пациента запланировано проведение МГИ родителям probanda.

### *Клинический пример 3*

Девочка от 2 беременности, 1 родов. Вес при рождении 3 750 г, длина тела 53 см. Роста и развивалась по возрасту, на диспансерном учете у специалистов не состоит. СД выявлен в возрасте 3 лет 7 месяцев. На момент дебюта гипергликемия достигала 23 ммоль/л, признаков ДКА (кетонурия, ацидоз) не было. Пациентке была назначена инсулинотерапия в интенсифицированной схеме. В динамике отмечалась выраженная вариабельность гликемии в течение суток, гипогликемические эпизоды, что послужило поводом для отмены инсулина через 1 месяц после дебюта заболевания. На фоне отмены проведено обследование: инсулин 0,9 мкЕд/мл, С-пептид 0,8 нг/мл, HbA1C 4,8%, АТ к IAA, GAD отрицательные. В дальнейшем введение инсулина возобновлялось с периодами отмены на 1-2 недели. На момент проведения МГИ HbA1C 8,1%, инсулинотерапия в дозе 0,57-0,66 ед/кг/сут (гларгин 5 ед/сут, инсулин генно-инженерный человеческий короткого действия 9 ед/сут). При обследовании была выявлена начальная диабетическая катаракта левого глаза, ретинопатия обоих глаз. Наследственность: по эндокринной патологии не отягощена.

Проведено МГИ, которое установило миссенс мутацию c.2452C>T (p.Arg818Cys) в гене *WFS1* у пациентки и ее матери. У матери пациентки каких-либо вариантов НУО выявлено не было. Другие родственники были недоступны для обследования. Программы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL, ClinVar), расценивают найденное изменение, как вероятно патогенное. Данный вариант описан у пациентов с биаллельными вариантами в *WFS1* (Gomez-Zaera et al., 1999; Smith et al., 2004; Astuti et al., 2016). Финские ученые описали двух пациентов с аналогичной мутацией и изолированным СД, однако, функциональная роль данного изменения к настоящему времени не ясна (Kytovuori et al., 2013). Принимая во внимание, что у матери пациентки имеется аналогичная мутация, а НУО отсутствуют, связь выявленного варианта с СД у пациентки мало вероятна. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение данной семьи.

## Глава 4

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### **Частота и структура моногенных форм сахарного диабета у детей Санкт-Петербурга**

По данным ISPAD 2018 г. частота МСД среди всех случаев СД у детей составила 1-6% [99], в частности MODY – 1-2% [150, 205]. НСД встречается от 1/30 000 до 1/400 000 живых новорожденных, его распространенность существенно варьирует в различных популяциях [122, 172].

В настоящем исследовании в период с мая 2015 г. по сентябрь 2020 г. было обследовано всего 117 детей из них, дети с СД, манифестирувшим в первые 6 месяцев жизни (n=13), probанды с подозрением на СД в структуре генетического синдрома (n=7) и пациенты с неустановленным типом СД (не соответствующие классическим критериям СД1 и СД2) и/или большой концентрацией СД в семейном анамнезе (n=97). По результатам проведенного исследования диагноз МСД генетически подтвержден у 63 пациентов, что составило 53,85% от общего числа обследованных (95% ДИ: 45,23-63,92%; 63/117). Для определения частоты МСД среди детей с СД в Санкт-Петербурге мы использовали отношение подтвержденных случаев МСД в СПб (n=63) к общему числу пациентов детского возраста с СД (n=2020), состоящих на диспансерном учете на начало 2020 г. в Санкт-Петербурге (данные электронного федерального регистра). Таким образом, предполагаемая (минимальная) частота МСД среди детей и подростков с СД в Санкт-Петербурге составила 3,12%, что согласуется с данными других исследователей: в Польше 3,1-4,2% [136], в Великобритании – 2,5% [203], США – 1,4% [169], Норвегии – 1,1% [109].

В Российской Федерации отсутствует регистр больных с МСД. Имеются исследования посвященные вопросам диагностики и лечения отдельных форм МСД [12, 4, 9], а также их распространённости в ряде регионов России [13, 15].

Что касается более редких форм МСД, в том числе в структуре генетических синдромов, существуют описания клинических случаев [1-3, 10, 14, 19, 20].

По результатам настоящего исследования, так же как и по всем доступным литературным данным, MODY является самым распространенным типом МСД. Среди 97 пациентов с подозрением на MODY диагноз был подтвержден 53 пациентам (54,64%). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, проведенными в других странах. Так, в Великобритании при обследовании большой группы пациентов с подозрением на MODY, диагноз был подтвержден в 35% случаев [205]. По данным канадских исследователей MODY установлен 39 пациентам из 96 обследованных (40,6%) [45]. В Польше при обследовании педиатрической группы диагноз MODY был подтвержден у 287 пациентов из 788 обследованных (40,9%) [136]. В исследовании SEARCH, проведенном в США, из 586 пациентов до 20 лет с СД диагноз MODY генетически подтвержден 47 пациентам (8,4%) [169]. В работе ФГБУ «ЭНЦ» посвященной MODY2 и MODY3 у детей из различных регионов нашей страны данные подтипы выявлены в 47,3% (n=80) [12].

Известно, что более 90% пациентов с СД детского возраста имеют СД 1 типа. Оставшиеся случаи в основном включают в себя СД 2 типа и MODY. Эти два заболевания схожи по клинической картине и возрасту манифестации. По данным австро-германских авторов СД2 у детей и подростков встречается чаще, чем MODY [195]. На начало 2020 г. в Санкт-Петербурге наблюдалось 12 пациентов с СД2 типа, таким образом MODY встречается чаще среди пациентов с СД в Санкт-Петербурге.

По результатам настоящего исследования самым распространенным подтиповм оказался MODY2 (n=44), в то время как MODY3 был диагностирован в 15,1% (n=8), что же касается других подтипов, гораздо более редких согласно литературным данным, в настоящей работе был выявлен только 1 пациент с MODY9 (1,9%). Полученные результаты согласуются с данными исследования ФГБУ «ЭНЦ», где были собраны пациенты от 3 месяцев до 25 лет из различных регионов России, варианты в гене *GCK* выявлены у 129 пациентов (61,1%),

*HNF1A* у 19 (9,0%) обследованных и у 4,3% мутации в гене *HNF4A* [11]. По результатам другого отечественного исследования MODY2 у детей встречался в 4 раза чаще чем, MODY3 [12]. В Дании, Нидерландах и Северной Америке (штаты включенные в SEARCH) напротив, случаи MODY3 среди детей преобладали над MODY2 [109, 200, 205]. В странах Европы (Италия, Испания, Германия, Польша, Норвегия, Великобритания) MODY2 встречается относительно чаще, чем MODY3 среди детей, у взрослых же пациентов Великобритании и Норвегии – MODY3 [63, 136, 148, 195, 203]. Результаты о частоте MODY отличаются в зависимости от исследуемой популяции и разнятся в различных возрастных группах, что связано с генетически детерминированными факторами, влияющими на возраст манифестации, а так же различными подходами выбора кандидатов для проведения МГИ.

По результатам МГИ настоящего исследования варианты, обуславливающие заболевание, выявлены у 7 из 13 пациентов с СД манифестирувшим в первые 6 месяцев жизни (НСД), в том числе и в структуре генетических синдромов. Для расчета демографических показателей были использованы данные Петростата за период проведения исследования. Таким образом, распространенность составила 0,76/100 000 или 0,35% среди всех случаев СД у детей. Для сравнения, по данным норвежского регистра частота ПНСД оценена как 0,15% среди всех случаев СД у детей или 1/130 000 живых новорожденных (n=4) [109]. В Италии данный показатель составил 1/152 000 живых новорожденных (n=16) по данным Lafusco et al. 2013г. В США 1/252 000 живых новорожденных (n=39) [200], в Польше распространенность ПНСД 0,48/100 000 детей (n=35) [136].

### **Анамнестические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с MODY**

Для оптимизации диагностического алгоритма MODY был проведен сравнительный анализ данных пациентов с генетически подтвержденным MODY

и пробандов без выявленных вариантов в каузативных генах. Поскольку плотность случаев СД в семейном анамнезе считают типичным признаком MODY, существенную роль для выявления кандидатов для проведения МГИ играет наследственный фактор [64, 134, 216]. При оценке анамнеза пациентов в настоящем исследовании было установлено, что в группе с подтвержденным MODY отягощенная наследственность по НУО у родственников 1 степени родства встречалась статистически значимо чаще, чем в группе без вариантов – 76,47% и 45,45% соответственно ( $p=0,002$ ). Принимая во внимание, что в некоторых случаях заболевание может протекать бессимптомно, необходимо активное обследование членов семьи на наличие гипергликемии [12, 205, 203].

Так, в нашей группе MODY2 3 пациентов (6,82%) впервые обратились к эндокринологу в связи с большой концентрацией СД в семейном анамнезе еще до выявления повышения глюкозы в крови; а у 6 сибсов и родителей из других семей НУО были выявлены активно в ходе подготовки к проведению МГИ. Однако, у 3 пациентов (5,88%) наследственность в группе с установленным MODY не была отягощена. Выше изложенное согласуется с данными одного из крупнейших исследований посвященных MODY в Европе, по результатам которого из 594 пациентов с MODY 10% не имели отягощенный семейный анамнез [206]. С другой стороны наследственный характер заболевания может встречаться как при 1, так и 2 типе СД [205]. Таким образом, отсутствие отягощенной наследственности не исключает MODY, а СД у ближайших родственников не является единственным критерием для проведения МГИ.

Наличие больших симптомов СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела) на момент манифестации заболевания и признаков кетоза (появление кетонурии и кетонемии), так же не являются поводом для отказа от МГИ. Среди 53 пациентов в нашем исследовании в группе MODY большие симптомы на момент манифестации заболевания наблюдались у 12 пациентов (22,64%), а проявления кетоза – у 7 (13,21%). Примечательно, что у пациентов с MODY3 заболевание манифестировало значимо чаще с кетонурией – у 4 из 8 пациентов

(50%). По данным североамериканских и европейских авторов признаки ДКА и клинические проявления СД также описаны у пациентов с MODY [30, 169].

Медиана возраста манифестации НУО у пробандов с MODY2 в настоящем исследовании составила 7,7 лет [2,0; 12,0], в то время как у пациентов с MODY3 гипергликемия диагностирована в более позднем возрасте – медиана 14,83 лет [13,58; 15,62] ( $p=0,002$ ). Вероятно, с возрастными особенностями манифестации в более старшем возрасте и связана вариабельность относительной частоты MODY3 в различных возрастных группах [97].

При анализе углеводного обмена в настоящем исследовании среди пациентов с MODY было установлено, что статистически значимо чаще встречался уровень НвА1С в диапазоне от 6,1 до 7% – 69,87%, в сравнении с пациентами без вариантов – 22,73% ( $p=0,000$ ). Ряд европейских авторов критерием для исследования гена *GCK* определили уровень НвА1С до 7,5% [109, 136, 203].

В настоящем исследовании в общей сложности у 6 из 48 пациентов с MODY были выявлены повышенные титры панкреатических аутоантител (12,5%). Причем, аутоантитела к IAA были повышенены у 3 пациентов из 43 обследованных (7%), а среди 40 человек с исследованным титром IA2 ни у одного не определялось повышения данного вида антител. Согласно литературным данным у пациентов с MODY из регистров Австрии и Германии в 17% случаев определялся повышенный титр хотя бы одного вида маркеров СД1 (IAA, ICA, GAD, IA2). [195]. В Норвегии при обследовании группы пациентов детского возраста у 3 из 30 выявлено повышение уровня аутоантител GAD и/или IA2 [109]. Однако, в работе Mc Donald et al. 2011 г. из 500 пациентов с подтвержденным MODY были исследованы титры аутоантител к GAD и IA2 и лишь у 1% обследованных определялось повышение уровня (во всех случаях к GAD, повышения IA2 выявлено не было). По данным отечественных исследователей наиболее высокую прогностическую значимость для развития СД1 типа имеет повышение сочетания аутоиммунных маркеров ICA и GAD, для исключения СД 1 наиболее подходит комбинация ICA, GAD и IA2 [18]. Однако, имеются данные

о том, что 1-2% людей без СД имеют повышенный титр аутоантител к GAD [213]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают литературные данные о высокой специфичности IA2 в отношении аутоиммунного инсулина – они не встречаются вне связи с СД1. В то же время, повышение титра других видов аутоантител, особенно изолированно IAA, не может служить поводом для отказа от МГИ. Безусловно, данный вопрос требует дальнейшего изучения у пациентов с MODY.

В настоящем исследовании практически все пациенты имели среднюю полу и возрасту массу тела. В группе MODY ожирение было у 3 пациентов, в группе же без мутаций – у 2. В нашем исследовании ожирение не являлось критерием исключения, в связи с ростом количества детей с избыточной массой тела за последние годы (ВОЗ, 2009). В работе отечественных исследователей, ожирение в встречалось в 8,6% случаев при MODY 2 и в 33,3% 3 у детей с MODY3 [12]. Согласно наблюдениям французских исследователей избыточная масса тела и ожирение среди взрослых пациентов с MODY3 встречались в 28% случаев [30]. По данным Doria A. et al 1999 г. избыток веса усугубляет течение MODY, что проявляется более ранней манифестацией и более тяжелым течением заболевания.

Безусловно, одним из важнейших аспектов для практикующих врачей является возможность заподозрить MODY у пациента. Sheilds et al. в 2012 г. создали прогностическую модель с применением логистической регрессии. Для оценки модели были использованы ROC-анализ, методы кросс-валидации и проверки на основании данных 350 пациентов. Всего для построения модели были использованы показатели 1 191 пациента, 594 из которых имели MODY, 278 – СД 1 типа и 319 человек с СД 2 типа. Исследователям удалось добиться высоких показателей чувствительности и специфичности предложенной прогностической модели – 82% и 93% соответственно. Для достижения наиболее оптимального соотношения данных показателей были выбраны критерии включения: возраст диагностики НУО; пол; получаемое лечение, в случае назначения инсулина длительность инсулиновтерапии более или менее 6 месяцев;

ИМТ; уровень НвА1С; текущий возраст и наличие родителей с СД. Однако, в данное исследование были включены пациенты до 35 лет с классическим течением СД 1 и 2 типов, когда сложности в установке диагноза не возникает, пограничные же случаи включены не были [206]. С помощью подобных инструментов специалист может ориентироваться кто из пациентов является кандидатом для проведения МГИ. Прогностическая модель доступна в виде онлайн-калькулятора: ([www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator](http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator)). При оценке данной прогностической модели на группе наших пациентов (94 пациента с нетипичным течением для СД1 и 2) пробанды были разделены на 2 группы в соответствии с вероятностью диагноза MODY – ниже в выше 50% согласно данным предложенного онлайн-калькулятора. Прогностическая ценность положительного результата (PPV) составила – 75,0% (95% ДИ: 66,4-82,0%), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 81,8% (95% ДИ: 67,3-90,8%); чувствительность 88,2% (95% ДИ: 76,1-95,6) и специфичность 64,3 (95% ДИ: 48,0-78,5%). В группе наших пациентов на снижении специфичности модели мог оказаться возраст обследуемых, в связи со значимо меньшей распространенностью СД2 типа среди детей.

Таким образом, вопрос дифференциальной диагностики типа СД именно в детском возрасте и точные критерии направления на МГИ изучены недостаточно и требуют дальнейшего анализа. Для детских эндокринологов верификация подтипа СД является одной из первоочередных задач, так как, чем раньше установлен правильный диагноз, тем скорее пациент получит патогенетически обоснованное лечение и снизится количество ошибочно диагностированных СД 1 и 2 типов, что в свою очередь позволит избежать необоснованного назначения инсулинотерапии и улучшить качество жизни пациентов.

На основании полученных нами результатов разработана прогностическая модель, построенная с использованием бинарной логистической регрессии. С целью поиска оптимального соотношения чувствительности и специфичности модели производился подбор факторов риска MODY и были выделены следующие параметры: наличие родственников 1 степени родства с тем или иным

видом НУО по диабетическому типу; уровень С-пептида в диапазоне 1,1-4,4 нг/мл; уровень НвА1С в диапазоне от 6,1 до 7% при длительности заболевания 2,25 лет (2 года и 3месяца) и более. В представленной нами модели при заданном пороговом значении логистической функции Р – 0,5 чувствительность модели составила 79,6% (39 верных прогноза среди 49 пациентов с MODY), специфичность – 79,5% (31 верных прогнозов среди 39 пациентов без установленных вариантов в генах обуславливающих MODY). Для более доступного и рутинного использования модели предложен онлайн-калькулятор (<https://medstatistic.ru/calcs/mody1.html>). Существенным ограничением исследования является малое число наблюдений, что связано с редкостью MODY и возрастными ограничениями (включение пациентов только до 18 лет). Использование более крупных баз данных наблюдений пациентов с MODY позволит улучшить качество диагностики в будущем.

### **Оценка эффективности различных видов терапии в зависимости от варианта моногенного сахарного диабета**

MODY2 характеризуется медленно прогрессирующей гипергликемией, которая может усугубляться в периоды физиологической инсулинерезистентности и хорошо поддается лечению диетой [49, 139]. Примечательно, что у пациентов получающих медикаментозную терапию (инсулин или ПСС) уровень НвА1С не меняется после перевода из на диету.

Таким образом считают, что сахароснижающая терапия при MODY2 патогенетически не оправдана и при этом диагнозе пациенты могут быть компенсированы с помощью диетотерапии [11, 58, 100, 225]. Однако, в литературе описаны пациенты с тяжелым фенотипом MODY2 [58].

Среди 44 пациентов в настоящем исследовании с вариантами в гене *GCK* 37 человек получали диету (84,1%), 7 пациентов медикаментозное лечение (15,9%), в том числе 3 инсулин и 4 метформин. После получения результатов МГИ 2 детям инсулиновая терапия была прекращена с рекомендациями соблюдения

диеты. Отменить инсулин не удалось у 1 пациента пубертатного возраста с нарушениями пищевого поведения, в связи с декомпенсацией СД и еще двоим удалось избежать планируемой ранее инсулинотерапии. Трем участникам исследования, получавшим метформин, медикаментозную терапию отменили и, СД был компенсирован на фоне соблюдения диеты. Одному пациенту с ожирением и гиперинсулинемией терапия метформином была продолжена. Во всех случаях (n=7) коррекция терапии не привела к ухудшению компенсации СД, что было оценено по уровню HbA1C.

Многочисленные литературные данные демонстрируют, что при MODY3 коррекция гипергликемии поддается СМ, однако, гипогликемические эпизоды особенно при назначении стандартных доз наблюдаются достоверно чаще, чем при СД 2 [163]. Причина этого феномена достоверно не известна, однако есть предположение, что это может быть связано с особенностями метаболизма препарата у пациентов с MODY3 [235]. С длительностью заболевания недостаточность  $\beta$ -клеток может прогрессировать и появляться потребность в экзогенном инсулине [202]. Согласно отечественным федеральным клиническим рекомендациям у детей, при недостаточной компенсации MODY3 при соблюдении диеты (HbA1C выше 7%) возможно назначение препаратов СМ, доза которых подбирается индивидуально (начальная доза глибенкламида может составлять 0,25 мг/сут) или инсулина, менее 0,5 ед/кг/сут. [6].

Среди 8 пациентов настоящего исследования с вариантами в *HNF1A* 4 человек получали диету (50,0%), 4 пациентов медикаментозное лечение, в том числе 3 инсулин и 1 метформин. Одной пациентке был рекомендован перевод на препарат СМ в связи с нежеланием соблюдать режим инсулинотерапии и отсутствием компенсации на фоне нерегулярных подкожных инъекций. Компенсации СД удалось достичь на дозе глибенкламида 4,375 мг/сут. Попытка перевода пациентки получавшей метформин на СМ оказалось неуспешной в связи с развитием нежелательных явлений – легких гипогликемий.

В общей сложности, после получения результатов МГИ, коррекция лечения была проведена 8 пациентам (15,1%) с генетически подтвержденными

вариантами в каузативных генах MODY, во всех случаях изменение терапии не привело к ухудшению компенсации СД, что было оценено по уровню HbA1C.

В литературе можно найти описание редких случаев пациентов с СД 1 и СД2 у которых были обнаружены мутации *PAX4* [34, 102] и СД 2 типа [141]. В 2007 г. ассоциацию СД с этими гетерозиготными мутациями впервые были названы специфическим типом МСД – MODY9 [170]. Последние исследования посвящены описанию течения MODY9, где в частности указывается, что часть больных нуждаются в инсулинотерапии или ПСС, а ряд пациентов могут быть компенсированы при соблюдении диеты. [51, 170, 226]. Так и первые описанные случаи MODY9 у детей в России демонстрируют возможность компенсации СД при диетотерапии [10]. Между тем, известно, что вероятность прогрессирования снижения секреции инсулина высока у пациентов с MODY9 [131]. По данным исследователей Китая из 28 пациентов с установленным MODY варианты в гене *PAX4* (12%, n=3 из 25 пациентов) были вторыми по частоте после *GCK* (60%, n=15 из 25) [144].

Мутация в гене *PAX4* c.574C>A (p.Arg192Ser) в гетерозиготном состоянии, выявлена у одной пациентки в настоящем исследовании. Подобные генетические варианты описаны у представителей азиатской популяции с предполагаемым MODY9 [144] а так же, мутации данном кодоне описаны у пациентов с «СД 2» типа, манифестирующим в детском возрасте гипергликемией и ожирением, и ассоциированным с высоким риском микрососудистых осложнений (Ang et al., 2018).

Подобно описаниям в литературе, СД у пациентки азиатской этнической принадлежности в настоящем исследовании, так же был выявлен в возрасте 10 лет при наличии ожирения. В течении заболевания отмечалась достаточно длительный период компенсации СД на фоне диетотерапии (примерно до возраста менархе), с периодическим приемом метформина. Однако, в пубертатном возрасте эпизоды острой декомпенсации с кетонурией потребовали назначения инсулинотерапии. В настоящее время пациентка получает

комбинированную терапию инсулином (доза порядка 0,4 ед/кг/сут) и МФ (доза 1000 мг/сут).

Неонатальный СД, обусловленный вариантами в генах АТФ-зависимых калиевых каналов, является одной из самых частых причин заболевания [99]. У большинства пациентов с мутациями в *KCNJ11* и *ABCC8* развивается изолированный НСД. Однако, у части пациентов гипергликемия может сочетаться с эпилепсией, задержкой речевого и психомоторного развития, мышечной гипотонией, что получило название DEND-синдром (development delay, epilepsy, neonatal diabetes). Для промежуточного фенотипа с умеренной задержкой речевого и моторного развития, в отсутствие эпилепсии предложен термин – iDEND (intermediate DEND) [47]. Патогенетически этот подтип НСД связан с изменением работы АТФ-зависимых каналов в результате инактивирующих мутаций *KCNJ11* и *ABCC8*. В связи с тем, что препараты СМ способны корректировать работу каналов отмечается высокая чувствительность пациентов к терапии глибенкламидом [164, 179]. По литературным данным средняя стартовая доза составляет 0,5 мг/кг/сут; описаны случаи более высокой потребности в глибенкламиде, до 2,3 мг/кг/сут [89]. Согласно некоторым исследованиям назначение препаратов СМ сопровождалось смягчением неврологических проявлений у пациентов с DEND [120, 145, 209, 211].

В настоящем исследовании у 2 пациентов с НСД были выявлены по одному варианту в гене *KCNJ11*. В первом случае (с.988T>C (р.Tyr330His)) перевод пациентки в возрасте 4 месяцев с инсулина на глибенкламид (максимальная используемая доза 1,3 мг/кг/сут) был неэффективен [13]. Во втором случае (с.133\_135del (р.Ala45del)) подобная попытка перевода пациента 1 года на глибенкламид (максимальная используемая доза 0,7 мг/кг/сут), сопровождалась развитием аллергическим дерматита в тяжелой форме, потребовавшего отмены препарата. Инсулинотерапия была возобновлена; проводится углубленное аллергологическое обследование.

Мутации в *GATA6* (в гетерозиготном состоянии) ассоциированы с развитием НСД (примерно 3% при обследовании больших групп таких

пациентов). СД в половине случаев таких мутаций обусловлен агенезией ПЖЖ, что сопровождается еще и экзокринной недостаточностью органа, а также такими пороками развития сердца, как тетрада Фалло, межжелудочковые септальные дефекты и открытый Боталлов проток [72, 215, 70]. Более того, описаны клинические случаи пациентов с вариантами в *GATA6*, приведшим к развитию пороков сердца без СД [119, 127, 135]. Среди других экстрапанкреатических появлений вариантов в *GATA6* у пациентов описаны гастроинтестинальные, гипофизарные, когнитивные дефекты развития, а также описаны случаи низкого веса при рождении для гестационного возраста [61, 86].

Так и в настоящем исследовании у 1 пациентки с гетерозиготным вариантом гена *GATA6* с.1477C>T (p.Arg493\*) НСД сопровождался пороками развития сердца (стеноз нисходящего отдела аорты), дисгенезией ПЖЖ, аплазией желчного пузыря. Помимо заместительной инсулинотерапии с 1-х суток жизни пациентке потребовалась заместительная терапия ферментами и последующее хирургическое лечение стеноза аорты.

Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *SLC19A2* ассоциированы с заболеванием, проявляющимся классической триадой симптомов: тиаминзависимая мегалобластная анемия, СД и сенсоневральная тугоухость (Tiamin-responsive megaloblastic anemia (TRMA) или синдром Роджерса) [149, 201, 174]. Из более редких компонентов синдрома описаны также кардиальные мальформации, ретинальная дегенерация и оптическая атрофия, аминоацидурия, синдром поликистозных яичников [80, 181, 201]. Гематологические и эндокринные расстройства в большинстве случаев поддаются лечению тиамином, более того, раннее назначение тиамина улучшает состояние углеводного обмена без применения инсулина. С течением заболевания, особенно на фоне пубертатного периода, возникает потребность в инсулинотерапии [83, 183, 236]. В 2018 г. опубликованы результаты, показавшие возможность влияния тиамина (в дозах 150-300 мг/сут) на углеводный обмен снижением уровня НвА1С в 70% случаев и отмену инсулинотерапии в 25% [93].

У 1 пациента в настоящем исследовании выявлен компаундный гетерозиготный вариант *SLC19A2* c.161C>A и c.164delC. Заболевание манифестирувало в возрасте 7 лет сахарным диабетом, потребовавшим несколько дневной инсулинотерапии с последующей ремиссией и нормализации углеводного обмена в течение 1 месяца. Помимо СД у пациента наблюдалась ранее выявленная абиотрофия сетчатки. Поскольку рекомендаций относительно доз тиамина в педиатрической практике нет и спонтанную нормализацию углеводного обмена в течение 3 лет (нормогликемия на фоне соблюдения диеты), а так же в виду отсутствия других тяжелых проявлений синдрома, мы сочли возможным назначить тиамин в составе комплексной витаминотерапии в дозах соответствующих возрасту.

Таким образом, верификация типа СД крайне важна. При понимании механизма развития синдрома хронической гипергликемии возможно назначение патогенетически обоснованного и эффективного вида терапии.

### **Синдром хронической гипергликемии у детей первого года жизни**

У пациентов с НСД в настоящем исследовании максимальный возраст манифестации составлял 4 месяца. Согласно литературным данным, обсуждается вопрос увеличения возраста диагностики НСД до 9 месяцев жизни. По данным Rubio-Cabezas et al 2012 г. при вариантах в генах АТФ-зависимых калиевых каналов СД манифестирувал от 6 до 9 месяцев жизни в 4,2% случаев. Однако данный подход, безусловно, должен быть подкреплен будущими исследованиями для оценки его экономической эффективности.

Среди пробандов с MODY2 в настоящем исследовании гипергликемия на 1 году выявлена у 6 пробандов (15,91%), минимальный возраст диагностики 1 месяц, чаще гипергликемия была выявлена до 10 месяцев (n=5). Глюкоза крови была определена пациентам в связи с большой концентрацией СД в семейном анамнезе. По данным российских авторов исследовавших MODY 2 и 3 у детей, в 11,8% (n=10) НУО при MODY2 были также диагностированы в возрасте до 1 года [12], что согласуется с результатами европейских исследователей [49, 176],

минимальный возраст диагностики – 3 дня описан в 2009 г. Estalella et al. Принимая во внимание патогенез возникновения MODY2, возраст диагностики заболевания по сути определяется возрастом исследования уровня глюкозы крови. Следовательно случаи MODY2 могут входить в структуру НСД, однако, гипергликемия у таких пациентов не прогрессирует с течением времени и не требует введения экзогенного инсулина.

Таким образом, наличие синдрома хронической гипергликемии на первом году жизни требует исключения МСД. В случае диагностики прогрессирующего СД манифестирувшего до 6 месяцев жизни целесообразно проведение МГИ на наличие вариантов в таргетной панели генов-кандидатов МСД, при отсутствии же значимого нарастания уровня глюкозы крови, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза по СД, целесообразно исследование гена *GCK*.

### **Стратегии выбора кандидатов для проведения молекулярно-генетического исследования при диагностике моногенного сахарного диабета у детей**

Для выбора пациентов-кандидатов для диагностики MODY целесообразна оценка следующих критериев:

1. Возраст диагностики НУО по диабетическому типу до 18 лет.
2. Неклассическое («мягкое») течение СД заболевания (отсутствие манифестных симптомов СД, признаков кетоза).
3. Длительность НУО по диабетическому типу 2 года и более.
4. Нормальный уровень иммунореактивного инсулина или С-пептида при включении в исследование.
5. Отрицательный титр островковых аутоантител.
6. Отсутствие клинических (абдоминальное ожирение, черный акантоз) и лабораторных (гиперинсулинемия) признаков инсулинерезистентности.
7. Минимальная потребность в инсулине через 2-3 года после манифестации заболевания.
8. Отягощенная наследственность по НУО по диабетическому типу.

Включение в исследование рекомендовано при наличии минимум 2 критериев (за исключением значительного повышения основных панкреатических аутоантител). Данная стратегия позволяет выявить нетипичные случаи MODY.

Дополнительными критериями для исследования гена *GCK* при подозрении на MODY2 целесообразно в случае выявления гипергликемии на 1 году жизни и при уровне HbA1C до 7%.

В настоящем исследовании пациентам с НСД и подозрением на синдромальные формы СД, в случае отсутствия вариантов в генах-кандидатах таргетной панели (*GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNF1A*, *GCK*, *INS*, *HNF1B*, *ABCC8*, *HNF4A*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR*), было дополнительно проведено полноэкзонное секвенирование и установлены мутации в генах, не включенных в данную панель: *GATA6*, *SLC19A2*. Таким образом, внесение *GATA6*, *SLC19A2* целесообразно в таргетную панель генов-кандидатов МСД. При отсутствии вариантов в таргетной панели целесообразно проведение полноэкзонного секвенирования, особенно при подозрении на синдромальный СД. Алгоритм представлен на рисунке 21.

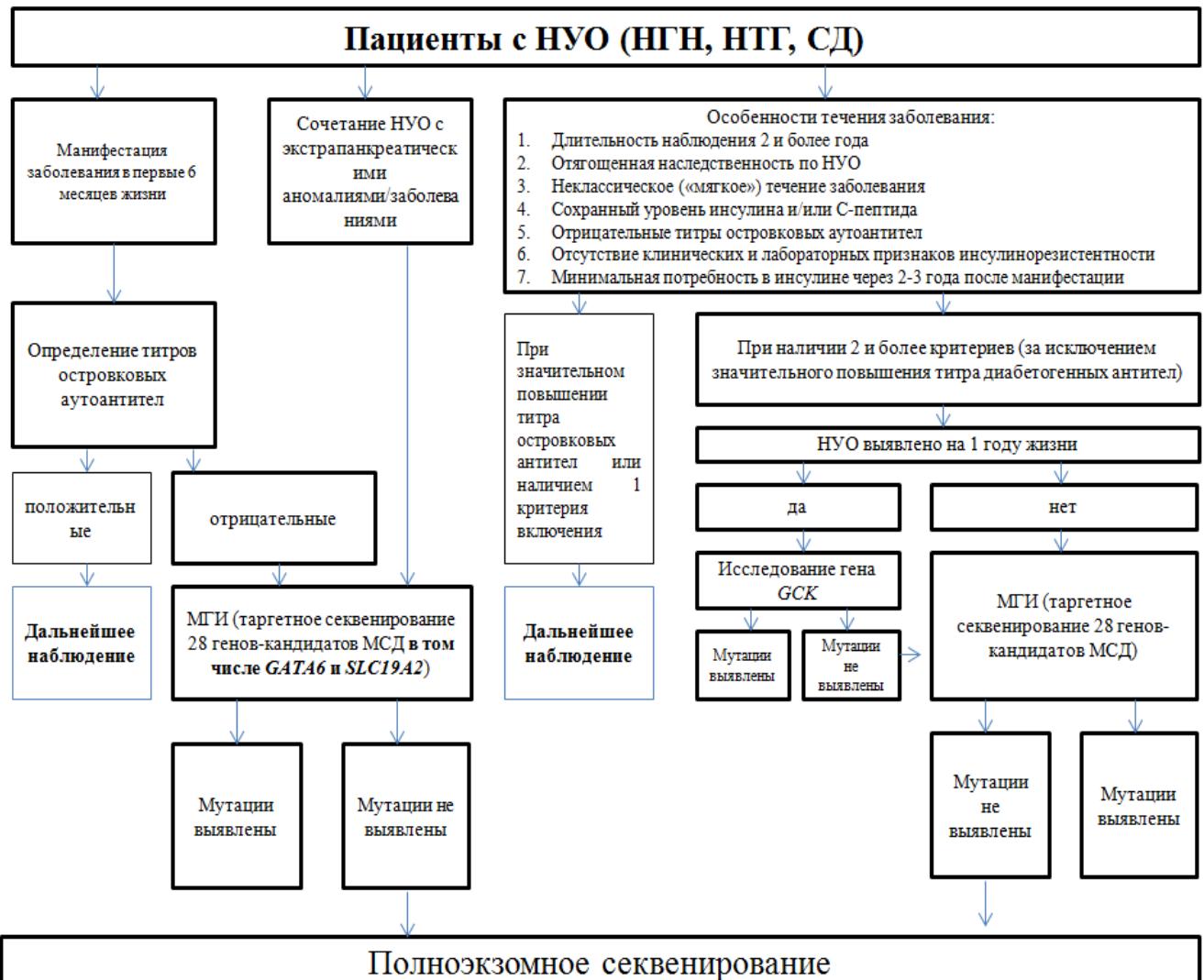


Рисунок 21 – Алгоритм дифференциальной диагностики различных вариантов моногенного сахарного диабета у детей

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании одним из первых в России применен метод полноэкзономного секвенирования для диагностики МСД. Подробно изучены генеалогические, анамнестические и клинико-лабораторные особенности пациентов. Выделены дифференциально-диагностические критерии, позволяющие дополнить диагностический поиск данного редкого заболевания. Разработана прогностическая модель для диагностики MODY, представленная в виде удобного для применения в рутинной практике врачей-детских эндокринологов и педиатров онлайн-калькулятора. Проанализированы терапевтические подходы пациентов с МСД. Разработан алгоритм диагностики МСД.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что моногенный сахарный диабет составляет 3,12% от всех случаев сахарного диабета у детей в Санкт-Петербурге и является вторым по частоте специфическим типом данного заболевания. Самым распространенным вариантом моногенного сахарного диабета является MODY2 (83,0% случаев), реже встречается MODY3 (15,1%), очень редко – прочие типы (менее 2%).
2. Выявлено, что у детей первого года жизни причиной хронической гипергликемии являются такие формы моногенного сахарного диабета, как неонатальный сахарный диабет и MODY2, причем единственным проявлением MODY2 может быть повышение уровня глюкозы крови.
3. Определено, что наиболее чувствительными маркерами MODY являются: отягощенный семейный анамнез, сохранный уровень С-пептида (1,1-4,4 нг/мл), медленно прогрессирующее течение заболевания (HbA1C 6-7,1%) и отсутствие потребности в инсулинотерапии.
4. Показано, что такие симптомы сахарного диабета, как снижение массы тела, кетонурия, потребность в экзогенном инсулине не всегда исключают диагноз MODY.
5. Чувствительность и специфичность предложенной прогностической модели дифференциальной диагностики MODY составили более 75%.
6. Доказано, что при использовании предложенного алгоритма диагностики моногенных форм сахарного диабета у детей диагноз генетически подтвержден в 53,8% случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сахарным диабетом, манифестирувшим в первые 6 месяцев жизни, а также тем детям, у которых гипергликемия выявлена случайно на 1 году жизни рекомендовано исключение МСД или рекомендовано проведение МГИ для исключения МСД.
2. Детям с MODY2 рекомендована монотерапия диетой. При вариантах в гене *HNF1A* (MODY3) и генах АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11* и *ABCC8*) рекомендовано рассмотреть вопрос об изменении лекарственной терапии сахарного диабета – переводе на препараты сульфонилмочевины.
3. В случае отсутствия вариантов в таргетной панели генов, ассоциированных с моногенным сахарным диабетом, целесообразно проведение полноэкзонного секвенирования, расширяющего диагностические возможности.
4. Рекомендовано использовать прогностическую модель для дифференциальной диагностики MODY, которая в виде онлайн-калькулятора доступна по ссылке <https://medstatistic.ru/calcs/mody1.html>.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Проведение МГИ с использованием секвенирования нового поколения в группе пациентов с подозрением на МСД является новейшим и высоко эффективным методом диагностики в практике врачей-детских эндокринологов. Использование данного метода открывает новые возможности выявлять редкие и мало изученные варианты заболевания. Установка точного диагноза позволяет разработать схему патогенетически обоснованного лечения и сформировать персонализированный алгоритм ведения для каждого конкретного пациента. Дальнейшее изучение особенностей пациентов с MODY и формирование более крупных баз данных позволит усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и предложенной прогностической модели в будущем.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДКА	– диабетический кетоацидоз
ИМТ	– индекс массы тела
МГИ	– молекулярно-генетическое исследование
МСД	– моногенный сахарный диабет
НГН	– нарушенная гликемия натощак
НСД	– неонатальный сахарный диабет
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
НУО	– нарушение углеводного обмена
ОАП	– открытый артериальный проток
ОГТ	– оральный глюкозотолерантный тест
ПЖЖ	– поджелудочная железа
ПНСД	– перманентный сахарный диабет
ПСС	– пероральные сахароснижающие средства
СД	– сахарный диабет
СМ	– сульfonyлмочевина
ТНСД	– транзиторный сахарный диабет
GAD	– антитела к глутаматдекарбоксилазе
НвА1С	– гликированный гемоглобин А1С
IAA	– антитела к инсулину
IA2	– антитела к тирозинфосфатазе
ICA	– антитела к $\beta$ -клеткам

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Длительное наблюдение за ребенком с синдромом Рабсона-Менденхолла / Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, Т.М. Вдовина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 134-138.
2. 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. – № 6. – С. 20-27.
3. 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.
4. 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, А.Н. Тюльпаков, Ю.В. Тихонович [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 3-8.
5. Дедов, И.И. Сахарный диабет у детей и подростков / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 271 с.
6. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – Москва: Практика, 2014. – 442 с.
7. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41.

8. Залевская, А.Г. Структура и функции глюкокиназы в норме и патологии / А.Г. Залевская //  $\beta$ -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. – Москва, 2012. – С. 86-104.
9. Молекулярно-генетический анализ DIDMOAD– синдрома / Л.И. Зильберман, Д.П. Гришина, Е.Ю. Захарова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Вып. 2, № 4. – С. 23-24.
10. 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.
11. 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 Journal of Personalized Medicine. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 40-48.
12. 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.
13. Моногенный диабет в структуре диабета у детей: диагностика, генетическое прогнозирование / И.Л. Никитина, И.Ю. Артемьева, Т.А. Ходюченко [и др.] // Трансляционная медицина июнь – 2014. – № 3. – С. 16-22.
14. Никитина, И.Л. Неонатальный диабет в практике детского эндокринолога / И.Л. Никитина, А.А. Костарева, В.В. Платонов, Ю.Л. Скородок // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 4. – С. 15-20.
15. Воевода MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления / А.К. Овсянникова, О.Д. Рымар, Е.В. Шахтшнейдер [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 5-12.
16. Оленев, А.С. Синдром Альстрема у подростка (клиническое наблюдение) / А.С. Оленев, Л.В. Тыртова, Н.В. Паршина // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – С. 238-239.

17. Особенности клинических проявлений диагностики и лечения неонатального сахарного диабета ассоциированного с активирующими мутациями в гене KCNJ11 / Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петряйкина, И.Г. Рыбкина [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 48-55.
18. Дифференциально-диагностическая ценность комбинаций иммунофлюоресцентного теста на антитела к островковым клеткам, радиоиммунного теста на антитела к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментного теста на антитела к тирозинфосфатазе / А.В. Тимофеев, И.Е. Колтунов, Е.Е. Петряйкина [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 74-83.
19. Тихонович, Ю.В. Редкая форма неонатального сахарного диабета (нсд), обусловленного дефектом гена *EIF2AK3* (синдром Уолкотта-Раллисона) / Ю.В. Тихонович, О.В. Стотикова, П.М. Рубцов, А.Н. Тюльпаков // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 6. – С. 31-35.
20. Тихонович, Ю.В. Синдром Донахью. Описание клинического случая и краткий обзор литературы / Ю.В. Тихонович, О.А. Малиевский, А.Н. Тюльпаков // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 2. – С. 42-45.
21. X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPEX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы / Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петряйкина, И.Г. Рыбкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 5. – С. 29-33.
22. Федюнина, И.А. Генетические механизмы развития поджелудочной железы / И.А. Федюнина, А.А. Ржанинова, Д.В. Гольдштейн // Медицинская генетика. – 2012. – № 9. – С. 3-39.
23. Antosik, K. Genetic Factors of Diabetes / K. Antosik, M. Borowiec // Arch. Immun. Ther. Exp. – 2016. – Vol. 64, Suppl. 1. – P. 157-160.
24. Appavoo, M. Effect of upregulation of NeuroD in insulinproducing liver cells / M. Appavoo, B. Tuch // Islets. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 55-61.

25. Therapeutic implications of novel mutations of the RFX6 gene associated with early-onset diabetes / R. Artuso, A. Provenzan, B. Mazzinghi [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2015. – Vol. 15. – P. 49-54.
26. Ashcroft, F.M. Electrophysiology of the pancreatic b-cell / F.M. Ashcroft, P. Rorsman // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 1989. – Vol. 54, № 2. – P. 87-143.
27. Bacchetta, R. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation / R. Bacchetta, F. Barzaghi, M.-G. Roncarolo // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2018. – Vol. 1417, № 1. – P. 5-22.
28. Barbetti, F. Neonatal Diabetes: Permanent Neonatal Diabetes and Transient Neonatal Diabetes / F. Barbetti, C. Mammi, M. Lui [et al.] // Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. Front Diabetes / eds F. Barbetti, L. Ghizzoni, F. Guaraldi. – Basel, Karger, 2017. – Vol. 25. – P. 1-25.
29. Barrett, T.G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome / T.G. Barrett, S.E. Bunde // J. Med. Genet. – 1997. – Vol. 34. – P. 838-841.
30. 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. E1346-E1351.
31. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations / C. Bellanne-Chantelot, D. Chauveau, J.-F. Gautier [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 510-517.
32. Large Genomic Rearrangements in the Hepatocyte Nuclear Factor-1\_ (TCF2) Gene Are the Most Frequent Cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5 / C. Bellanne-Chantelot, S. Clauin, D. Chauveau [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 3126-3132.
33. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 / C.L. Bennett, J. Christie, F. Ramsdell [et al.] // Nat. Genet. – 2001. – Vol. 27, № 1. – P. 20-21.

34. Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4: possible link to beta cell regenerative capacity [article online] / A. Biason-Lauber, B. Boehm, M. Lang-Muritano [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 900-906.
35. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) / L. Bindl, T. Torgerson, L. Perroni [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147, № 2. – P. 256-259.
36. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome associated with neonatal epidermolysis bullosa acquisita / S. Bis, S.M. Maguiness, S.E. Gellis [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2015. – Vol. 32. – P. e74-77.
37. Further evidence that mutations in INS can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) / T.W. Boesgaard, S. Pruhova, E.A. Andersson [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 42.
38. 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.
39. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene / A. Bonnefond, J. Philippe, E. Durand [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e37423.
40. Autosomal dominant diabetes arising from a Wolfram syndrome 1 mutation / L.L. Bonnycastle, P.S. Chines, T. Hara [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62. – P. 3943-3950.
41. Borgna-Pignatti, C. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: long term follow-up / C. Borgna-Pignatti, M. Azzalli, S. Pedretti // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155. – P. 295-297.
42. 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. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 14460-14465.
43. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY / P. Bowman, S.E. Flanagan, E.L. Edghill [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 123-127.

44. Contrasting insulin sensitivity of endogenous glucose production rate in subjects with hepatocyte nuclear factor-1beta and -1alpha mutations / A. Brackenridge, E.R. Pearson, F. Shojaee-Moradie [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 405-411.
45. Genetic Confirmation Rate in Clinically Suspected Maturity-Onset Diabetes of the Young / A.J. Brahm, G. Wang, J. Wang [et al.] // Can. J. Diabetes. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 555-560.
46. Brink, C. Pax4 regulatory elements mediate beta cell specific expression in the pancreas / C. Brink, K. Chowdhury, P. Gruss // Mech. Dev. – 2001. – Vol. 100, № 1. – P. 37-43.
47. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study / K. Busiah, S. Drunat, L. Vaivre-Douret [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2013. – Vol. 1. – P. 199-207.
48. 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.
49. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation / A.J. Chakera, A.M. Steele, A.L. Gloyn [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, № 7. – P. 1383-1392.
50. Chakrabarti, S.K. Quantitative assessment of gene targeting *in vitro* and *in vivo* by the pancreatic transcription factor, Pdx1. Importance of chromatin structure in directing promoter binding / S.K. Chakrabarti, J.C. James, R.G. Mirmira // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 13286-13293.
51. Maturity onset diabetes of the young in India – a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing / A. Chapla, M.D. Mruthyunjaya, H.S. Asha [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2015. – Vol. 82, № 4. – P. 533-542.

52. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic disregulation syndrome / T.A. Chatila, F. Blaeser, N. Ho [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, № 12. – P. R75-81.
53. Disruption of the HNF-4 gene, expressed in visceral endoderm, leads to cell death in embryonic ectoderm and impaired gastrulation of mouse embryos / W.S. Chen, S.K. Manova, D.C. Weinstein [et al.] // *Genes Dev.* – 1994. – Vol. 8, № 20. – P. 2466-2477.
54. HNF1B-associated renal and extra-renal disease – an expanding clinical spectrum / R.L. Clissold, A.J. Hamilton, A.T. Hattersley [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2014. – Vol. 11. – P. 102-112.
55. Coffinier, C. Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis / C. Coffinier, J. Barra, C. Babinet, M. Yaniv // *Mech. Dev.* – 1999. – Vol. 89. – P. 211-213.
56. 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. – P. 669-685.
57. Case Report Neonatal diabetes, gallbladder agenesis, duodenal atresia, and intestinal malrotation caused by a novel homozygous mutation in RFX6 / J.P. Concepcion, C.S. Reh, M. Daniels [et al.] // *Pediatric. Diabetes.* – 2014. – Vol. 15. – P. 67-72.
58. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY) / A.L. Cuesta-Munoz, T. Tuomi, N. Cobo-Vuilleumier [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 290-292.
59. Glucagon-like peptide-1 agonists protect pancreatic beta-cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB / D.A. Cunha, L. Ladriere, F. Ortis [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, № 12. – P. 2851-2862.
60. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome / F. De Benedetti, A.

Insalaco, A. Diamanti [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 653-659.

61. GATA6 mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency / E. De Franco, C. Shaw-Smith, S.E. Flanagan [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62. – P. 993-997.
62. EIFAK3, encoding translation initiation factor 2- $\alpha$  kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome / M. Delepine, M. Nicolino, T. Barrett [et al.] // Nat. Genet. – 2000. – Vol. 25. – P. 406-409.
63. Low prevalence of HNF1A mutations after molecular screening of multiple MODY genes in 58 Italian families recruited in the pediatric or adult diabetes clinic from a single Italian hospital / M. Delvecchio, O. Ludovico, C. Menzaghi [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 12. – P. e258-260.
64. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S81-S90.
65. Clinical presentation 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype phenotype correlation in an international cohort of cases / L.E. Docherty, S. Kabwama, A. Lehmann [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56. – P. 758-762.
66. A novel mutation in the EIF2AK3 gene with variable expressivity in two patients with Wolcott- Rallison syndrome / F. Durocher, R. Faure, Y. Labrie [et al.] // Clin. Genet. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 34-38.
67. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development / E.L. Edghill, C. Bingham, A.S. Slingerland [et al.] // Diabet. Med. – 2006. – Vol. 23. – P. 1301-1306.
68. Insulin mutation screening in 1044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood / E.L. Edghill, S.E. Flanagan, A.M. Patch [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 1034-1042.

69. Edghill, E.L. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes / E.L. Edghill, C. Bingham, S. Ellard, A.T. Hattersley // *J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 84-90.
70. A novel GATA6 mutation in a child with congenital heart malformation and neonatal diabetes / S. Eifes, K.K. Chudasama, J. Molnes [et al.] // *Clin. Case Reports.* – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 86-90.
71. El-Khairi, R. The role of hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$  in disease and development / R. El-Khairi, L. Vallier // *Diabetes Obes. Metab.* – 2016. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. 23-32.
72. Ellard, S. Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Monogenic Diabetes and Discovery of Novel Aetiologies / S. Ellard, E. De Franco // *Genet. Diabetes. Type 2 Diabetes and Related Traits. Front Diabetes* / eds A.L. Gloyn, M.I. McCarthy. – Basel, Karger, 2014. – Vol. 23. – P. 71-86.
73. A new compound heterozygosity for inactivating mutations in the glucokinase gene as cause of permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM) in double first cousins / A.M. Esquivel-Aun, M.P. De Mello, M.F. Vanti Macedo Paulino [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2015. – Vol. 7. – P. 101.
74. Fajans, S.S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) / S.S. Fajans // *Diabetes Metab. Rev.* – 1989. – Vol. 5, № 7. – P. 579-606.
75. Fajans, S.S. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making / S.S. Fajans, G.I. Bell // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 1878-1884.
76. MODY7 Gene, KLF11, Is a Novel p300-dependent Regulator of Pdx-1 (MODY4) Transcription in Pancreatic Islet Cells / M.E. Fernandez-Zapico, J.C. van Velkinburgh, R. Gutierrez-Aguilar [et al.] // *J. Biol. Chemistry.* – 2009. – Vol. 284, № 52. – P. 36482-36490.
77. Mutations in KATP channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood / S.E. Flanagan, A. Patch, D.J.G. Mackay [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1930-1937.

78. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region / J. Florez, N. Burtt, P. de Bakker [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1360-1368.
79. Fonesca, S.G. Stress hypERactivation in the  $\beta$ -cell / S.G. Fonesca, F. Urano, M. Burcin, J. Gromada // Islets. – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 1-9.
80. Franzese, A. Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome / A. Franzese, V. Fattorusso, E. Mozzillo // Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. Front Diabetes / eds F. Barbetti, L. Ghizzoni, F. Guaraldi. – Basel, Karger, 2017. – Vol. 25. – P. 49-54.
81. Fujimoto, K. Pdx1 and other factors that regulate pancreatic  $\beta$ -cell survival / K. Fujimoto, K.S. Polonsky // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11, Suppl 4. – P. 30-37.
82. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis / I. Garin, E.L. Edghill, I. Akerman [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107, № 7. – P. 3105-3110.
83. Novel mutation in the SLC19A2 gene in an Iranian family with thiamine-responsive megaloblastic anemia: a series of three cases / N. Ghaemi, M. Ghahraman, M.R. Abbaszadegan [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 199-201.
84. Gicquel, C. Hormonal regulation of fetal growth / C. Gicquel, Y. Le Bouc // Horm. Res. – 2006. – Vol. 65, Suppl. 3. – P. 28-33.
85. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation / B. Glaser, P. Kesavan, M. Heyman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 226-230.
86. Two Novel GATA6 Mutations Cause Childhood-Onset Diabetes Mellitus, Pancreas Malformation and Congenital Heart Disease / M. Gong, D. Simaite, P. Khnen [et al.] // Horm. Res. Paediatr. – 2013. – Vol. 79. – P. 250-256.
87. Autosomal inheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1 / L. Gonsorckova, S. Průhova, O. Cinek [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2008. – Vol. 9. – P. 367-372.

88. Gonzalez, F.J. Regulation of hepatocyte nuclear factor 4 alpha mediated transcription / F.J. Gonzalez // Drug. Metab. Pharmacokinet. – 2008. – Vol. 23. – P. 27.
89. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine / S.A. Greeley, S.E. Tucker, R.N. Naylor [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 21. – P. 464-472.
90. Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion of proinsulin to insulin / P.A. Gruppuso, P. Gorden, C.R. Kahn [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 311, № 10. – P. 629-634.
91. Guo, S. Novel mechanisms of regulation of the expression and transcriptional activity of hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  / S. Guo, H. Lu // J. Cell. Biochem. – 2019. – Vol. 120. – P. 519532.
92. Habeb, A.M. Frequency and spectrum of Wolcott-Rallison syndrome in Saudi Arabia: a systematic review / A.M. Habeb // Libyan J. Med. – 2013. – Vol. 8. – P. 21137.
93. Pharmacogenomics in diabetes: outcomes of thiamine therapy in TRMA syndrome / A.M. Habeb, S.E. Flanagan, M.A. Zulali [et al.] // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61. – P. 1027-1036.
94. The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus / I.S. Haldorsen, H. Raeder, M. Vesterhus [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2012. – Vol. 8. – P. 148-159.
95. Calcium efflux from the endoplasmic reticulum leads to  $\beta$ -cell death / T. Hara, J. Mahadevan, K. Kanekura [et al.] // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155. – P. 758-768.
96. Harding, H.P. Endoplasmic Reticulum Stress and the Development of Diabetes / H.P. Harding, D. Ron // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, Suppl. 3. – P. S455-S461.
97. Harries, L.W. 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 // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol. 15, № 14. – P. 2216-2224.
98. Hattersley, A.T. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy / A.T. Hattersley, F.M. Ashcroft // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 2503-2513.
99. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents / A.T. Hattersley, S.A.W. Greeley, M. Polak [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2018. – Vol. 19, Suppl. 27. – P. 47-63.
100. Hattersley, A.T. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes / A.T. Hattersley, K.A. Patel // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60. – P. 769-777.
101. Hoffman, L.S. Diabetes, Maturity Onset in the Young (MODY) / L.S. Hoffman, I. Jialal. – 2020.
102. Holm, P. Interaction and association analysis of a type 1 diabetes susceptibility locus on chromosome 5q11-q13 and the 7q32 chromosomal region in Scandinavian families / P. Holm, B. Rydlander, H. Luthman, I. Kockum // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1584-1591.
103. Common variants in HNF-1  $\alpha$  and risk of type 2 diabetes / J. Holmkvist, C. Cervin, V. Lyssenko [et al.] // *J. Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 2882-2891.
104. NEUROD1-deficient diabetes (MODY6): Identification of the first cases in Japanese and the clinical features / Y. Horikawa, M. Enya, H. Mabe [et al.] // *Pediatric. Diabetes*. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 236-242.
105. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome / S. Horino, Y. Sasahara, M. Sato [et al.] // *Pediatr. Transplantation*. – 2014. – Vol. 18. – P. E25-E30.
106. Hui, D.Y. Carboxyl ester lipase structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis / D.Y. Hui, P.N. Howles // *J. Lipid Res.* – 2002. – Vol. 43. – P. 2017-2030.

107. PERK eIF2 alpha kinase is required to regulate the viability of the exocrine pancreas in mice / K. Iida, Y. Li, B.C. McGrath [et al.] // *BMC Cell. Biol.* 2007. – Vol. 8. – P. 38.
108. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome) / H. Inoue, Y. Tanizawa, J. Wasson [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 20. – P. 143-148.
109. 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, Iss. 7. – P. 1512-1519.
110. Disruption of the Wfs1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion / H. Ishihara, S. Takeda, A. Tamura [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1159-1170.
111. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CELMODY): a protein misfolding disease / B.B. Johansson, J. Torsvik, L. Bjørkhaug [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 34593-34605.
112. Julier, C. Wolcott-Rallison syndrome / C. Julier, M. Nicolino // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2010. – Vol. 5. – P. 29.
113. Genetically programmed selective islet beta-cell loss in diabetic subjects with Wolfram's syndrome / A. Karasik, C. O'Hara, S. Srikanta [et al.] // *Diabetes Care*. – 1989. – Vol. 12. – P. 135-138.
114. Kavvoura, F.K. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management / F.K. Kavvoura, K.R. Owen // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2012. – Vol. 10. – P. 234-242.
115. The role of the transcriptional regulator Ptf1a in converting intestinal to pancreatic progenitors / Y. Kawaguchi, B. Cooper, M. Gannon [et al.] // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 32. – P. 128-134.
116. Kherra, S. Precision medicine for monogenic diabetes: from a survey to the development of a next-generation diagnostic panel / S. Kherra, J.-L. Blouin,

- F. Santoni, V.M. Schwitzgebel // Swiss. Med. Wkly. – 2017. – Vol. 147. – P. w14535.
117. Transactivation of the mouse sulfonylurea receptor I gene by BETA2/NeuroD / J.W. Kim, V. Seghers, J.H. Cho [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2002. – Vol. 16. – P. 1097-1107.
118. Kirby, M.L. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation / M.L. Kirby, T.F. Gale, D.E. Stewart // Science. – 1983. – Vol. 220. – P. 1059-1061.
119. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling / K. Kodoa, T. Nishizawa, M. Furutanib [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106, № 33. – P. 13933-13938.
120. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy / J.C. Koster, F. Cadario, H.T. Kurata [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 1054-1061.
121. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1 / S.Y. Kristinsson, E.T. Thorolfsdottir, B. Talseth [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 2098-2103.
122. Kylat, R.I. Personalized precision medicine in extreme preterm infants with transient neonatal diabetes mellitus / R.I. Kylat, R. Senguttuvan, M.Y. Bader // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 593-596.
123. Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome / V. Lampasona, L. Passerini, F. Barzaghi [et al.] // PLOS one. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e78664.
124. 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. – P. 3212-3217.
125. Mutation in the HNF-4alpha gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism / M. Lehto, P.O. Bitzen, B. Isomaa [et al.] // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 423-425.

126.  $\beta$ -Cell Pdx1 Expression Is Essential for the Glucoregulatory, Proliferative, and Cytoprotective Actions of Glucagon-Like Peptide-1 / Y. Li, X. Cao, L.-X. Li [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 482-491.
127. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect / X. Lin, Z. Huo, X. Liu [et al.] // J. Hum. Genet. – 2010. – Vol. 55. – P. 662-667.
128. A novel mutation, Ser159Pro in the NeuroD1/BETA2 gene contributes to the development of diabetes in a Chinese potential MODY family / L. Liu, H. Furuta, A. Minami [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2007. – Vol. 303. – P. 115-120.
129. Kruppel-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. Chemistry. – 2013. – Vol. 288, № 24. – P. 17745-17758.
130. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes / A.P. Lopez, A. de Dios, I. Chiesa [et al.] // Diabet. Res. Clin. Practice. – 2016. – Vol. 118. – P. 38-43.
131. PAX4 Defines an Expandable  $\beta$ -Cell Subpopulation in the Adult Pancreatic Islet / P.I. Lorenzo, E. Fuente-Martín, T. Brun [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 15672.
132. The Diabetes-Linked Transcription Factor PAX4: From Gene to Functional Consequences / P.I. Lorenzo, F. Juárez-Vicente, N. Cobo-Vuilleumier [et al.] // Genes. – 2017. – Vol. 8. – P. 101.
133. Lu, H. Crosstalk of HNF4alpha with extracellular and intracellular signaling pathways in the regulation of hepatic metabolism of drugs and lipids / H. Lu // Acta. Pharm. Sin. B. – 2016. – Vol. 6. – P. 393408.
134. Lu, M. Nutrient sensing in pancreatic islets: lessons from congenital hyperinsulinism and monogenic diabetes / M. Lu, C. Li // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2018. – Vol. 1411, № 1. – P. 65-82.
135. Maitra, M. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects / M. Maitra, S.N. Koenig, D. Srivastava, V. Garg // Pediatr. Res. – 2010. – Vol. 68, № 4. – P. 281-285.

136. Monogenic diabetes prevalence among Polish children – Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program / B. Małachowska, M. Borowiec, K. Antosik [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 53-58.
137. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus / M.T. Malecki, U.S. Jhala, A. Antonellis [et al.] // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 23. – P. 323-328.
138. A novel compound heterozygous mutation in an adolescent with insulin-dependent diabetes: The challenge of characterizing Wolfram syndrome / G. Maltoni, R. Minardi, C.P. Cristalli [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Practict.* – 2016. – Vol. 121. – P. 59-61.
139. 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. Cuesta-Munoz [et al.] // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44, № 7. – P. 898-905.
140. Phenotypic Characterization of Mice Carrying Homozygous Deletion of KLF11, a Gene in Which Mutations Cause Human Neonatal and MODY VII Diabetes / A. Mathison, C. Escande, E. Calvo [et al.] // *Endocrinology*. – 2015. – Vol. 156, № 10. – P. 3581-3595.
141. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes / F. Mauvais-Jarvis, S.B. Smith, C. Le May [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13, № 24. – P. 3151-3159.
142. McCarthy, M.I. Learning From Molecular Genetics Novel Insights Arising From the Definition of Genes for Monogenic and Type 2 Diabetes / M.I. McCarthy, A.T. Hattersley // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, № 11. – P. 2889-2898.
143. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes / T.J. McDonald, B.M. Shields, J. Lawry [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. 1860-1862.
144. Maturity onset diabetes of the young (MODY) in Chinese children: genes and clinical phenotype / Z. Ming-Qiang, D. Yang-Li, H. Ke [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 32, № 7. – P. 759-765.

145. Sulfonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11 / W. Mlynarski, A.I. Tarasov, A. Gach [et al.] // Nat. Clin. Pract. Neurol. – 2007. – Vol. 3. – P. 640-645.
146. BETA2 activates transcription from the upstream glucokinase gene promoter in islet beta-cells and gut endocrine cells / J.M. Moates, S. Nanda, M.A. Cissell [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 403-408.
147. 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. – P. 1131-1135.
148. 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. Practice. – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. e15-e18.
149. Thiamine responsive megaloblastic anemia: a novel SLC19A2 compound heterozygous mutation in two siblings / E. Mozzillo, D. Melis, M. Falco [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2013. – Vol. 14. – P. 384-387.
150. Murphy, R. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic  $\beta$ -cell diabetes / R. Murphy, S. Ellard, A.T. Hattersley // Nat. Clin. Practice Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 200-213.
151. Naylor, R. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus / R. Naylor, S.A. Greeley, G.I. Bell, L.H. Philipson // J. Diabetes Investig. – 2011. – Vol. 2. – P. 158-169.
152. Naylor, R. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? / R. Naylor, L.H. Philipson // Clin. Endocrinol. – 2011. – Vol. 75. – P. 422-426.
153. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes associated gene variants in pancreatic beta cell function / B. Neve, M.E. Fernandez-Zapicob, V. Ashkenazi-Katalan [et al.] // PNAS. – 2005. – Vol. 102, № 13. – P. 4807-4812.

154. Novel Hypomorphic PDX1 Mutation Responsible for Permanent Neonatal Diabetes With Subclinical Exocrine Deficiency / M. Nicolino, K.C. Claiborn, V. Sene'e [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 733-740.
155. Targeted disruption of *Slc19a2*, the gene encoding the high-affinity thiamin transporter Thtr-1, causes diabetes mellitus, sensorineural deafness and megaloblastosis in mice / K. Oishi, S. Hofmann, G.A. Diaz [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 11. – P. 2951-2960.
156. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia / K.K. Osbak, K. Colclough, C. Saint-Martin [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1512-1526.
157. Rat endocrine pancreatic development in relation to two homeobox gene products (Pdx-1 and Nkx 6.1) / A. Oster, J. Jensen, P. Serup [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 1998. – Vol. 46. – P. 707-715.
158. 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. Ostoft, J.I. Bagger, T. Hansen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. – P. 1797-1805.
159. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young-type 2 and type 3 / S.H. Ostoft, J.I. Bagger, T. Hansen [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63. – P. 2838-2844.
160. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations / K.R. Owen, G. Thanabalasingham, T.J. James [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1919-1924.
161. Mutations in the ABCC8 gene encoding the SUR1 subunit of the KATP channel cause transient neonatal diabetes, permanent neonatal diabetes or permanent diabetes diagnosed outside the neonatal period / A.M. Patch, S.E. Flanagan, C. Bousted [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. 28-39.

162. Heterozygous RFX6 protein truncating variants are associated with MODY with reduced penetrance / K.A. Patel, J. Kettunen, M. Laakso [et al.] // *Nat. Communications.* – 2017. – Vol. 8. – P. 888.
163. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes / E.R. Pearson, B.J. Starkey, R.J. Powell [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1275-1281.
164. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations / E.R. Pearson, I. Flechtner, P.R. Njolstad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 467-477.
165. Human Kruppel-like factor 11 differentially regulates human insulin promoter activity in  $\beta$ -cells and non- $\beta$ -cells via p300 and PDX1 through the regulatory sites A3 and CACCC box / N. Perakakis, D. Danassi, M. Alt [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 363, № 1-2. – P. 20-26.
166. The MODY1 gene for hepatocyte nuclear factor 4alpha and a feedback loop control COUP-TFII expression in pancreatic beta cells / A. Perilhou, C. TourrelCuzin, P. Zhang [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 4588-4597.
167. Piccand, J. Rfx6 Maintains the Functional Identity of Adult Pancreatic b Cells / J. Piccand, P. Strasser, G.A. Rutter, G. Gradwohl // *Cell. Reports.* – 2014. – Vol. 9. – P. 2219-2232.
168. Clinical and molecular characterization of a novel INS mutation identified in patients with MODY phenotype / B. Piccini, R. Artuso, L. Lenzi [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 59. – P. 590-595.
169. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth / C. Pihoker, L.K. Gilliam, S. Ellard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 10. – P. 4055-4062.
170. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young / N. Plengvidhya, S. Kooptiwu, N. Songtawee [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2821-2826.

171. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group / M. Polak, A. Dechaume, H. Cave [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 1115-1119.
172. Polak, M. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms / M. Polak // Orphane J. Rare Dis. – 2007. – № 2. – P. 12.
173. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man / M. Pontoglio, D. Prie, C. Cheret [et al.] // EMBO Rep. – 2000. – Vol. 1. – P. 359-365.
174. Porter, F.S. Thiamine-responsive megaloblastic anemia / F.S. Porter, L.E. Rogers, Jr. J.B. Sidbury // J. Pediatr. – 1969. – Vol. 74. – P. 494-504.
175. Powell, B.R. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy / B.R. Powell, N.R. Buist, P. Stenzel // J. Pediatr. – 1982. – Vol. 100, № 5. – P. 731-737.
176. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of “neonatal diabetes”? / F. Prisco, D. Iafusco, A. Franzese [et al.] // Diabetologia. – 2000. – Vol. 43. – P. 1331-1332.
177. 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. – P. 54-62.
178. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase / H. Raeder, I.S. Haldorsen, L. Ersland [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 444-449.
179. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes Due to Sulfonylurea Receptor 1 (SUR1) Mutations / M. Rafiq, S.E. Flanagan, A.M. Patch [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 204-209.
180. 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.
181. The spectrum of mutations, including four novel ones, in the thiamine responsive megaloblastic anemia gene SLC19A2 of eight families / T. Raz, V. Labay, D. Baron [et al.] // Hum. Mutat. – 2000. – Vol. 16. – P. 37-42.

182. Richard, W. Carroll and Rinki Murphy. Monogenic Diabetes: A Diagnostic Algorithm for Clinicians / W. Richard // Genes. – 2013. – Vol. 4. – P. 522-535.
183. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome: long-term followup and mutation analysis of seven families / C.J. Ricketts, J.A. Minton, J. Samuel [et al.] // Acta. Paediatr. – 2006. – Vol. 95. – P. 99-104.
184. Rigoli, L.C. Diabetes in Wolfram Syndrome: Update of Clinical and Genetic Aspects / L.C. Rigoli, G. d'Annunzio // Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. Front Diabetes / eds F. Barbetti, L. Ghizzoni, F. Guaraldi. – Basel, Karger, 2017. – Vol. 25. – P. 69-77.
185. Rigoli, L. Wolfram syndrome and WFS1 gene / L. Rigoli, F. Lombardo, C. Di Bella // Clin. Genet. – 2011. – Vol. 79. – P. 103-117.
186. Rindi, G. Thiamine transport by human intestine in vitro / G. Rindi, G. Ferrari // Experientia. – 1977. – Vol. 33. – P. 211-213.
187. Clinical and Metabolic Features of Adult-Onset Diabetes Caused by ABCC8 Mutations / J.-P. Riveline, E. Rousseau, Y. Reznik [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P. 248-251.
188. En bloc multiorgan transplant (liver, pancreas, and kidney) for acute liver and renal failure in a patient with Wolcott-Rallison syndrome / E. Rivera, S. Gupta, B. Chavers [et al.] // Liver Transpl. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 371-374.
189. Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes / O. Rubio-Cabezas, J.A.L. Minton, R. Caswell [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 1. – P. 111-116.
190. Rubio-Cabezas, O. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options / O. Rubio-Cabezas, S. Ellard // Horm. Res. Paediatr. – 2013. – Vol. 80. – P. 137-146.
191. Homozygous Mutations in NEUROD1 Are Responsible for a Novel Syndrome of Permanent Neonatal Diabetes and Neurological Abnormalities / O. Rubio-Cabezas, J.A.L. Minton, I. Kantor [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 2326-2331.

192. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families / O. Rubio-Cabezas, A.M. Patch, J.A. Minton [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 4162-4170.
193. Biallelic RFX6 mutations can cause childhood as well as neonatal onset diabetes mellitus / F.H. Sansbury, B. Kirel, R. Caswell [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1744-1748.
194. GATA Factors Promote ER Integrity and Cell Survival and Contribute to Type 1 Diabetes Risk / D.J. Sartori, C.J. Wilbur, S.Y. Long [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 28-39.
195. 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.] // *Diabetic Medicine.* – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 466-473.
196. Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1 / V.M. Schwitzgebel, A. Mamin, T. Brun [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4398-4406.
197. Schwitzgebel, V.M. Many faces of monogenic diabetes / V.M. Schwitzgebel // *J. Diabetes Invest.* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 121-133.
198. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis / G.S. Sellick, K.T. Barker, I. Stolte-Dijkstra [et al.] // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36. – P. 1301-1305.
199. Wolcott-Rallison Syndrome: Clinical, Genetic, and Functional Study of EIF2AK3 Mutations and Suggestion of Genetic Heterogeneity / V. Senee, K.M. Vattem, M. Delepine [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, № 7. – P. 1876-1883.
200. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus: Prevalence and Genetic Diagnosis in the SEARCH for Diabetes in Youth Study / R.K. Shankar, C. Pihoker, L.M. Dolan [et al.] // *Pediatr Diabetes.* – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 174-180.
201. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia / C. Shaw-Smith, S.E. Flanagan, A.-M. Patch [et al.] // *Pediatr Diabetes.* – 2012. – Vol. 13. – P. 314-321.

202. No deterioration in glycemic control in HNF-1 $\alpha$  maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas / M. Shepherd, E.R. Pearson, J. Houghton [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. № 11. – P. 3191-3192.
203. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes / M. Shepherd, B. Shields, S. Hammersley [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39. – P. 1879-1888.
204. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission / J.P. Shield, I.K. Temple, M. Sabin [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2004. – Vol. 89. – P. F341-F343.
205. 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. – P. 2504-2508.
206. 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. – P. 1265-1272.
207. Genotype/Phenotype Relationships in HNF-4/MODY1 Haploinsufficiency Is Associated With Reduced Apolipoprotein(AII), Apolipoprotein(CIII), Lipoprotein(a), and Triglyceride Levels / D.Q. Shih, H.M. Dansky, M. Fleisher [et al.] // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 832-837.
208. Identification of Candidate Gene Variants in Korean MODY Families by Whole-Exome Sequencing / Y.J. Shim, J.E. Kim, S.-K. Hwang [et al.] // Horm. Res. Pediatr. – 2015. – Vol. 83. – P. 242-251.
209. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain / K. Shimomura, F. Horster, H. de Wet [et al.] // Neurology. – 2007. – Vol. 69. – P. 1342-1349.
210. Singleton, C.K. Molecular mechanisms of thiamine utilization / C.K. Singleton, P.R. Martin // Curr. Mol. Med. – 2001. – Vol. 1. – P. 197-207.

211. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, earlyonset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene / A.S. Slingerland, R. Nuboer, M. Hadders-Algra [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 2559-2563.
212. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans / S.B. Smith, H.Q. Qu, N. Taleb [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 463. – P. 776.
213. Presence of anti-GAD in a non-diabetic population of adults; time dynamics and clinical influence: results from the HUNT study / E.P. Sørgjerd, P.M. Thorsby, P.A. Torjesen [et al.] // BMJ Open Diabetes Res. Care. – 2015. – Vol. 3. – P. e000076.
214. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing beta cells in the mammalian pancreas / B. Sosa-Pineda, K. Chowdhury, M. Torres [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 386. – Vol. 399-402.
215. Stanescu, D.E. A novel mutation in GATA6 causes pancreatic agenesis / D.E. Stanescu, N. Hughes, P. Patel, D.D. De León // Pediatr. Diabetes. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 67-70.
216. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A / D.E. Stanescu, N. Hughes, B. Kaplan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – P. E2026-E2030.
217. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene / A.M. Steele, B.M. Shields, M. Shepherd [et al.] // Diabetic Med. – 2010. – Vol. 27. – P. 157-161.
218. A brief perspective on insulin production / D.F. Steiner, S.Y. Park, J. Støy [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Vol. 11, Suppl. 4. – P. 189-196.
219. Familial syndromes of hyperproinsulinemia and hyperinsulinemia with mild diabetes / D.F. Steiner, H.S. Tager, K. Nanjo [et al.] // The metabolic basis of inherited disease / eds C. Schriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle. – New York: McGraw-Hill, 1995. – P. 897-904.

220. Stekelenburg, C.M. Genetic defects of the  $\beta$ -cell that cause diabetes / C.M. Stekelenburg, V.M. Schwitzgebel // Novelties in Diabetes. Endocr Dev / eds. C. Stettler, E. Christ, P. Diem. – Basel, Karger, 2016. – Vol. 31. – P. 179-202.
221. Stoffel, M. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism / M. Stoffel, S.A. Duncan // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 13209-13214.
222. Stoffers, D.A. Earlyonset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1 / D.A. Stoffers, J. Ferrer, W.L. Clarke, J.F. Habener // Nat. Genet. – 1997. – Vol. 17. – P. 138-139.
223. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence / D.A. Stoffers, N.T. Zinkin, V. Stanojevic [et al.] // Nat. Genet. – 1997. – Vol. 15. – P. 106-110.
224. Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene / J. Støy, D.F. Steiner, S.Y. Park [et al.] // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2010. – Vol. 11. – P. 205-215.
225. 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, № 1. – P. 54-56.
226. Aberrant mRNA splicing of paired box 4 (PAX4) IVS7-1G4A mutation causing maturity-onset diabetes of the young, type 9 / J. Sujitjoon, S. Kooptiwut, N. Chongjaroen [et al.] // Acta Diabetol. – 2015. – Vol. 53. – P. 205-216.
227. A novel homozygous SLC19A2 mutation in a Portuguese patient with diabetes mellitus and thiamine-responsive megaloblastic anaemia / S. Tahir, L.G.J. Leijssen, M. Sherif [et al.] // Int. J. Pediatric Endocrinol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 6.
228. IPEX Syndrome / O.K.G. Tan, R.J. Louie, J.W. Sleasman // GeneReviews / eds M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon [et al.]. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2018.

229. Diabetes Mellitus, 6q24-Related Transient Neonatal / I.K. Temple, D.J.G. Mackay // GeneReviews / eds M.P. Adam, H.H. Arlinger, R.A. Pagon [et al.]. – Seattle (WA): University of Washington, 2018. – 795 p.
230. Early Developmental Perturbations in a Human Stem Cell Model of MODY5/HNF1B Pancreatic Hypoplasia / A.K.K. Teo, H. H. Lau, I.A. Valdez [et al.] // Stem. Cell. Reports J. Vol. – 2016. – Vol. 6. – P. 357-367.
231. 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.
232. The spectrum of autoantibodies in IPEX syndrome is broad and includes antimitochondrial autoantibodies / M. Tsuda, T.R. Torgerson, C. Selmi [et al.] // J. Autoimmun. – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 265-268.
233. Liver, pancreas and kidney transplantation for the treatment of Wolcott-Rallison syndrome / A.G. Tzakis, M.J. Nunnelley, A. Tekin [et al.] // Am. J. Transplant. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 565-567.
234. Urano, F. Wolfram syndrome iPS cells: the first human cell model of endoplasmic reticulum disease / F. Urano // Diabetes. – 2014. – Vol. 63. – P. 844-846.
235. Half-Life of Sulfonylureas in HNF1A and HNF4A Human MODY Patients is not Prolonged as Suggested by the Mouse Hnf1a-/-Model / J. Urbanova, M. Andel, J. Potockova [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2015. – Vol. 21, № 39. – P. 5736-5748.
236. Valerio, G. Longterm follow-up of diabetes in two patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome / G. Valerio, A. Franzese, V. Poggi, A. Tenore // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 38-41.
237. Vaxillaire, M. Maturity-Onset Diabetes of the Young: From Genetics to Translational Biology and Personalized Medicine / M. Vaxillaire, P. Froguel // Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. Front Diabetes / eds F. Barbetti, L. Ghizzoni, F. Guaraldi. – Basel, Karger, 2017. – Vol. 25. – P. 26-48.

238. SUR1-Neonatal Diabetes Study Group: New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical feature / M. Vaxillaire, A. Dechaume, K. Busiah [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1737-1741.
239. Velho, G. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity / G. Velho, A.T. Hattersley, P. Froguel // *Diabetologia*. – 2000. – Vol. 43. – P. 1060-1063.
240. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates the expression of pancreatic betacell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion / H. Wang, P. Maechler, P.A. Antinozzi PA [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 3595335959.
241. The concerted activities of Pax4 and Nkx2.2 are essential to initiate pancreatic h-cell differentiation / J. Wang, L. Elghazi, S.E. Parker [et al.] // *Dev. Biology*. – 2004. – Vol. 266. – P. 178-189.
242. Genome-wide analysis of PDX1 target genes in human pancreatic progenitors / X. Wang, M. Sterr, I. Burtscher [et al.] // *Mol. Metab.* – 2018. – Vol. 9. – P. 57e68.
243. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis / M.N. Weedon, I. Cebola, A.-M. Patch [et al.] // *Nat. Genet.* – 2014. – Vol. 46. – P. 61-64.
244. PERK is essential for neonatal skeletal development to regulate osteoblast proliferation and differentiation / J. Wei, X. Sheng, D. Feng [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol. 217. – P. 693.
245. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy / R.S. Wildin, F. Ramsdell, J. Peake [et al.] // *Nat. Genet.* – 2001. – Vol. 27, № 1. – P. 18-20.
246. Wolcott, C.D. Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia / C.D. Wolcott, M.L. Rallison // *J. Pediatr.* – 1972. – Vol. 80, № 2. – P. 292-297.
247. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1) / K. Yamagata, H. Furuta, N. Oda [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 384. – P. 458-460.

248. Whole-exome sequencing identifies a novel INS mutation causative of maturity-onset diabetes of the young 10 / J. Yan, F. Jiang, R. Zhang [et al.] // *J. Mol. Cell. Biol.* – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. 376-383.
249. Case report: maternal mosaicism resulting in inheritance of a novel GATA6 mutation causing pancreatic agenesis and neonatal diabetes mellitus / D. Yau, E. De Franco, S.E. Flanagan [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1.
250. Yong, P.L. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children / P.L. Yong, P. Russo, K.E. Sullivan // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 581-587.
251. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY type diabetes mellitus / T. Yorifuji, R. Fujimaru, Y. Hosokawa [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2012. – Vol. 13. – P. 26-32.
252. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism / T. Yorifuji, K. Kurokawa, M. Mamada [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2905-2908.
253. Type I interferons mediate pancreatic toxicities of PERK inhibition / Q. Yu, B. Zhao, J. Gui [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2015. – Vol. 112, № 50. – P. 15420-15425.
254. WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon / P.A. Zalloua, S.T. Azar, M. Dele'pine [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2008, – Vol. 17, № 24. – P. 4012-4021.
255. The PERK eukaryotic initiation factor 2 alpha kinase is required for the development of the skeletal system, postnatal growth, and the function and viability of the pancreas / P. Zhang, B. McGrath, S. Li [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 386474.
256. PAX4 Gene Transfer Induces  $\alpha$ -to- $\beta$  Cell Phenotypic Conversion and Confers Therapeutic Benefits for Diabetes Treatment / Y. Zhang, G.E. Fava, H. Wang [et al.] // *Mol. Therapy*. – 2016. – Vol. 2. – P. 251-260.

257. Epigenetic Regulation of Uterine Biology by Transcription Factor KLF11 via Posttranslational Histone Deacetylation of Cytochrome p450 Metabolic Enzymes / Y. Zheng, Z.M. Tabbaa, Z. Khan [et al.] // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155, № 11. – P. 4507-4520.