

Медицина 5П: прецизионный сахарный диабет

С. Н. Щербо, д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики¹

Д. С. Щербо, к.б.н., научный сотрудник¹

В. А. Беспалова, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики¹

Т. И. Туркина, д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики¹

М. И. Савина, д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики¹

М. Ю. Кралин, доцент кафедры косметологии и эстетической медицины
Медицинского института²

А. Л. Тищенко, д.м.н., проф. зав. кафедрой кожных и венерических болезней
и косметологии ФНМО медицинского института²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» г. Москва

5P-medicine: precision diabetes

S. N. Scherbo, D. S. Scherbo, V. A. Bepalova, T. I. Turkina, M. I. Savina, M. Yu. Kralin, A. L. Tishchenko
Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, People's Friendship University of Russia;
Moscow, Russia

Резюме

Благодаря подходам прецизионной медицины достигнуты большие успехи в диагностике и лечении сахарного диабета с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента или подгрупп для моногенных подтипов диабета, диабета новорожденных. Для моногенного диабета молекулярная генетика может определить дискретные этиологические подтипы, выявление которых имеет глубокие последствия для лечения, и прогнозировать дальнейшее развитие сопутствующих клинических признаков, что позволяет проводить раннюю профилактику или поддерживающую терапию. В противоположность этому сахарный диабет второго типа имеет полигенную природу, что делает затруднительным определение дискретных клинических подтипов. Реализация подходов прецизионной медицины в диагностике и лечении сахарного диабета позволит проводить целенаправленный подбор лекарственной терапии. В настоящем обзоре показаны успешное применение прецизионной медицины в моногенном диабете и возможности указанного подхода к решению проблем при сахарном диабете второго типа.

Ключевые слова: медицина 5П, прецизионная медицина, сахарный диабет, генетические полиморфизмы, фармакогенетика.

Summary

Thanks to the approaches of precision medicine, great strides have been made in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus, taking into account the individual characteristics of each patient or subgroups for monogenic subtypes of diabetes and newborn diabetes. For monogenic diabetes, molecular genetics can identify discrete etiological subtypes, the manifestation of which has profound implications for treatment, and predict the further development of concomitant clinical signs that allow early prophylaxis or supportive therapy. In contrast, second-type diabetes mellitus has a polygenic nature, which makes it difficult to define discrete clinical subtypes. The implementation of the approaches of precision medicine in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus will allow a targeted selection of drug therapy. This review shows the successful use of precision medicine in monogenic diabetes and the possibilities of this approach to solving problems in diabetes of the second type.

Key words: 5P-medicine, precision medicine, diabetes mellitus, genetic polymorphisms, pharmacogenetics.

Одной из важнейших задач персонализированной и прецизионной (точной) медицины является выяснение патогенетических механизмов различных заболеваний, нахождение лабораторных биомаркеров и разделения на этой основе мультифакториальных заболеваний на подтипы [1, 2]. Одним из перспективных направлений применения указанных подходов является диабетология, которая, несомненно, со временем будет прецизионной. Сахарный диабет (СД) — это заболевание, при котором нарушается соотношение между потребностями организма в инсулине, количеством фактической выработки и резистентностью при сохраненной секреции, обусловленной многими факторами, в том числе лишним весом или ожирением. Клас-

сификация СД 1-го и 2-го типов основана на выявлении антител против β -клеточных антигенов поджелудочной железы, и при этом больше 80% случаев определяют как СД2, который уже в настоящее время разделяют на различные типы и подтипы: к 2018 г. выявили такие формы, как латентный аутоиммунный диабет у лиц старше 18 лет (LADA), СД у пациентов младше 18 лет (MODY) и др. В 2017 г. шведские ученые показали, что ежегодно случаи диабета типа 3c (вторичного СД с нарушением экзокринной секреции поджелудочной железы) диагностируют как СД2. Последние изучения антител к декарбоксилазе глутаматной кислоты (GADA) и оценке генетических полиморфизмов определили, что СД очень гетероген,



С. Н. Щербо



Д. С. Щербо



Т. И. Туркина

а ранняя диагностика и терапия важны для минимизации последствий, предупреждения хронических осложнений и снижения числа летальных исходов.

В последнее время с применением ОМИКСных технологий открыто большое количество перспективных биомаркеров СД: подтверждена роль микроРНК в секреции инсулина, развитии и дифференциации β -клеток поджелудочной железы, возникновении ожирения, контроле метаболизма глюкозы и липидов и формировании вторичных осложнений, связанных с СД [2, 3]. К микроРНК, влияющим на продукцию и секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы, относятся микроРНК-375, -9, -96 и -124a. МикроРНК-375 в β -клетках поджелудочной железы регулирует секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, причем ее чрезмерная экспрессия подавляет секрецию инсулина. Это происходит посредством ингибирования экспрессии белка миотрофина, который вовлечен в слияние секреторных гранул проинсулина в процессе синтеза инсулина. Еще одной микроРНК, оказывающей подавляющее действие на секрецию инсулина, является микроРНК-9, которая снижает индуцированную глюкозой секрецию инсулина за счет усиления экспрессии грануфилина (*granuphilin*) — важного компонента экзоцитоза гранул инсулина [4]. МикроРНК-96 также увеличивает экспрессию грануфилина и снижает кальций-зависимый экзоцитоз инсулина, подавляя экспрессию ядерного комплекса белков Nos2 [5]. МикроРНК-124a широко распространена в клетках нервной системы и β -клетках поджелудочной железы, причем при увеличении ее экспрессии происходит увеличение синтеза инсулина относительно базального уровня с одновременным снижением его секреции в ответ на увеличение уровня глюкозы [6]. Основными микроРНК, регулирующими ответ на инсулин и гомеостаз глюкозы в инсулиночувствительных тканях, являются микроРНК-29, -143, -126 и -155.

Прецизионный сахарный диабет у взрослых

Ученые из Лундского университета (Швеция) и предложили новую классификацию СД у взрослых пациентов, в которой избегают обычного обозначения СД1 и СД2 в пользу пяти подгрупп (кластеров), отличающихся уникальным прогрессированием заболевания и рисками соответствующих осложнений [7]. Группы были выделены на основании анализа данных (всего более 14 тысяч пациентов) из пяти источников: шведской программы ANDIS с учетом больше 8 тысячи пациентов за восемь лет (до 2016 г. включительно), реестра Scania, ANDIU, Vaasa (DIREVA) и информации из Malmö Diet and Cancer Cardiovascular Arm. Учитывали лабораторные анализы, GADA, возраст при первичном выявлении заболевания и манифестации, индекс массы тела (ИМТ), уровни гликированного гемоглобина HbA1c, индекс НОМА, резистентность к инсулину (РИ) с учетом С-пептида. Уточненная классификация может стать мощным инструментом для индивидуализации схем лечения и выявления лиц с повышенным риском осложнений при постановке диагноза. Оказалось, что больных можно разделить на пять групп (кластеров, профессор Лейф Групп) [7].

1. Тяжелый аутоиммунный диабет (SAID, 6–15%), для которого характерно раннее начало заболевания, что соответствует СД1 и LADA, умеренно низкому ИМТ, неадекватному гликемическому контролю, дефициту инсулина (нарушенным производством и выработке), склонности к кетоацидозу, положительному тесту на GADA, развивающийся примерно так же, как классический СД1. Заболевание, как правило, начинается в молодом возрасте у практически здоровых людей из-за нарушения выработки инсулина.

2. Тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDD, 9–20%) с повышенным гликированным гемоглобином HbA1c, быстрым развитием ретинопатии, но отрицательным GADA. Пациенты этой подгруппы мало отличаются от больных из предыдущей: молодые здоровые люди с нормальным весом, но нарушенным синтезом инсулина.

3. Тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD, 11–17%) на фоне лишнего веса (ИМТ больше 25) и наибольшей частотой нефропатии и ретинопатии с риском развития осложнений хронических заболеваний в течение трех-четырех лет, диабетической стопой. Организм больных продолжает вырабатывать инсулин, но клетки перестают на него реагировать должным образом.

4. Умеренный диабет, связанный с ожирением (MOD, 18–27%) — ИМТ свыше 30–34, молодой возраст, без клинических признаков ИР. Вес пациентов из этой группы, как правило, намного выше аналогичных показателей в предыдущей, но обмен веществ при этом намного ближе к нормальному.

5. Умеренный возрастной диабет (MARD, 33–47%) с умеренными метаболическими изменениями. Это заболевание развивается гораздо позже остальных форм диабета, а сама болезнь протекает легче.

Причем пациенты, страдающие одной из трех тяжелых форм заболевания, должны получать более агрессивную терапию, нежели те, у кого болезнь протекает в относительно легкой форме. Пациенты, отнесенные ко второй группе, получают диагноз СД2, поскольку у них нет аутоиммунного процесса, однако предполагается, что их заболевание, возможно, вызывается дефектом в самих островковых клетках, а вовсе не ожирением. Терапия в этом случае должна быть приближена к тем схемам, которые назначаются при СД1, причем пациенты с большей вероятностью слепнут, в то время как у больных из третьей группы чаще развивается болезнь почек, что необходимо учитывать при назначении соответствующих скрининговых обследований. Возможно, в мире существуют сотни подтипов заболевания СД, различающихся в зависимости от наследственных, этнических факторов и особенностей воздействия окружающей среды, так как риск развития СД у представителей разных национальностей не одинаков: у выходцев из Южной Азии он выше, диабет находят у каждого шестого индейца или аляскинского эскимоса в США. Существующие схемы лечения не идеальны, они не способны своевременно контролировать метаболические нарушения, обеспечивать адекватный гликемический уровень, нет возможности прогнозирования того, какие группы пациентов нуждаются в коррекции терапии. Новая классификация помогает понять всю природу эндокринной

патологии, адаптировать схемы лечения для пациентов каждой группы и предупредить раннее развитие фатальных осложнений, указанные кластеры, можно применять в клинических испытаниях препаратов и составлении новых клинических рекомендаций.

Сахарный диабет типа 1

СД1 не относится к наследственным моногенным заболеваниям, однако риск его развития значительно возрастает у детей, рожденных в семьях, в которых больны один или несколько близких родственников. Для СД1 выявлена совокупность генов высокого риска (предрасполагающих HLA-гаплотипов, наличие одного или сочетания двух видов специфических антител — GAD, ICA, IAA, IA-2A) [8]). В оценке возможности развития СД определенную роль имеет место изучение полиморфизмов в системе HLA (human leucocyte antigens). К генам *HLA* второго класса относятся несколько десятков генов, обнаруженных у человека. Гены *HLA* II класса расположены на В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, моноцитах, которые продуцируют белки с определенными свойствами необходимые в регуляции распознавания чужеродных молекул. При исследовании аллелей ряда генов HLA II обнаружилась взаимосвязь их наличия и повышенного риска возникновения СД и аутоиммунных заболеваний. Часть аллельных вариантов генов HLA II класса ассоциированы с повышенным риском развития СД1. К генам *HLA* II класса, имеющим наибольшее клиническое значение, относятся три гена: *DQA1*, *DQB1* и *DRB1*. Многие больные СД являются носителями некоторых аллелей HLA-DR3 и HLA-DR4.

Использование всех маркеров риска развития СД1 (генетических и иммунологических) повышает прогностическую значимость медико-генетического анализа до 80–90%. Зная индивидуальные и семейные риски, можно организовать мониторинг детей в семьях, применить программы первичной и вторичной профилактики СД1 и в результате нивелировать риск развития заболевания. Разработки таких программ ведутся по всему миру (ограничения в диете, введение вакцин, иммуномодуляторов, доклиническое назначение малых доз инсулина).

Сахарный диабет типа 2

СД2 характеризуется нарушением углеводного обмена, вызванным преимущественно ИР и относительной инсулиновой недостаточностью. В отличие от СД1 при СД2 прослеживается четкая генетическая детерминированность наследования, причем риск развития СД2 составляет до 40%, если болен один из родителей, до 70%, если больны оба [9]. СД2 является мультифакториальным заболеванием, в котором окружающей среде и генетической предрасположенности отводится большая роль. СД2 и сопровождающая его, а также предшествующая ИР оказались в фокусе внимания ПМ, во-первых, в связи с их широкой распространенностью и медико-социальной значимостью и, во-вторых, из-за очевидной вариабельности течения заболевания, ответа на лечение и формирования осложнений. Предполагается, что СД2 является след-

ствием полигенных нарушений: выявлены наследуемые дефекты генов, ответственных за кодирование структуры молекулы инсулина, характера инсулиновых рецепторов, глюкокиназы, гликогенсинтазы, компонентов митохондрий. В норме инсулин, соединяясь со своим рецептором на поверхности клеток мышечной, жировой или печеночной ткани, регулирует процессы, и после присоединения происходит аутофосфорилизация рецептора при участии тирозинкиназы и последующее его соединение с субстратом инсулинового рецептора 1 или 2 (IRS 1 и 2). Далее молекулы IRS активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), стимулирующую переход ГЛЮТ-4 (транспортёра глюкозы) через мембрану клетки, что обеспечивает активацию транспорта глюкозы и синтез ДНК. Работы в области молекулярной биологии и генетики показали, что у больных СД2 имеются генетические полиморфизмы, ответственные за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты). Прежде всего нарушается транслокация переносчика глюкозы ГЛЮТ-4 из-за генетических полиморфизмов на уровне IRS 1 и (или) PI3K. При СД2 обнаружена нарушенная экспрессия генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы, синтазы жирных кислот. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде метаболического синдрома и [или] СД2) при отсутствии соответствующих факторов внешней среды: неправильного питания, низкой физической активности.

Обнаружены около 20 генов, полиморфизмы в которых являются установленными факторами риска возникновения СД2, а кандидатами риска являются сотни генов: если в 2003 г. были изучены 73 однонуклеотидных полиморфизмов, то в продолжающемся 10–15 лет исследовании в Кембриджском университете их будет изучено 10 млн. Генетическая предрасположенность к СД2 носит семейный характер, и часто с сопутствующим ожирением. Ряд обнаруженных полиморфизмов в генах являются предрасполагающими факторами риска развития СД2, а продукты этих генов — регуляторами в обмене глюкозы. В генах закодирована структура белков, опосредовано ответственных за гомеостаз глюкозы. Гены кодируют основные патогенетические звенья развития СД2: ИР (*PPARG*, *THADA*, *ADAMTS9* и др.), дисфункцию β-клеток (*KCNJ11*, *HNF1B*, *HNF4A*, *JAZF1* и др.), склонность к ожирению (*FTO*), дефект секреции гормонов инкретинового ряда (*TCF7L2*). Часть полиморфизмов в этих генах может приводить к нарушению нормального обмена глюкозы. Например, полиморфизм в гене *ADAMTS9* приводит к снижению чувствительности периферических тканей к инсулину, а повышенная экспрессия продукта гена *TCF7L2* ведет к нарушению толерантности к глюкозе и опосредованно к снижению секреции инсулина. В генах *KCNJ11* и *KCNQ1* заключена информация о структуре белков, опосредованно участвующих в регуляции секреции инсулина. Нарушение структуры этих белков (вариант 23K гена *KCNJ11*) приводит к снижению выброса инсулина при повышении концентрации глюкозы. Вклад каждого

отдельного гена в риск развития СД2 невелик, однако их различные комбинации повышают прогностическую значимость в 1,5–2,0 раза [10].

Молекулярные механизмы развития ИР (ключевого звена при СД2) многообразны и сцеплены с многоуровневыми поломками при передаче сигнала от рецептора инсулина на внутриклеточные структуры, что определяют гетерогенность самой ИР и, соответственно, необходимость поиска прецизионных методов воздействия. Именно гетерогенностью ИР объясняется частая неэффективность лечения больных СД2 традиционными препаратами (метформин, тиазолидиндиолами). Поэтому необходимо детальное изучение внутриклеточных механизмов развития ИР для поиска новых целевых (таргетных) лекарственных препаратов для повышения эффективности лечения пациентов.

Традиционно эффективность лечения больных СД1 и СД2 оценивается по интегральному показателю гликемического контроля — уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) (у здоровых лиц не превышает 5,7%). Согласно международным рекомендациям по лечению больных СД, принятым до 2011 г., оптимальным уровнем контроля гликемии считалось достижение HbA1c менее 7% (а в некоторых документах менее 6,5%) для всех без исключения больных. Однако совокупный анализ крупных исследований по контролю СД2 (ACCORD, VADT, ADVANCE) показал, что стремление к достижению столь строгого удержания на достигнутом уровне гликемии у ряда больных чревато развитием тяжелых гипогликемических состояний и увеличению смертности, особенно у пациентов старшего возраста с исходно плохо контролируемой гликемией, большой длительностью СД и наличием сочетанных (прежде всего сердечно-сосудистых) заболеваний [11]. У таких больных большая продолжительность жизни наблюдалась при уровне HbA1c 7–8%. В связи с этим эксперты-эндокринологи во всем мире пришли к заключению, что единого стандарта для всех больных целевого уровня HbA1c быть не может. Необходима персонализация целей удержания на достигнутом уровне гликемии в зависимости от возраста пациента или ожидаемой продолжительности его жизни, длительности заболевания, наличия сосудистых осложнений, риска развития гипогликемических состояний. Поэтому в последних международных и российских рекомендациях по лечению СД2 указан диапазон целевых уровней HbA1c от 6,5% (для молодых, недавно заболевших пациентов без сосудистых осложнений) до 8,0–8,5% (для пациентов с тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями, низкой ожидаемой продолжительностью жизни) [12, 13].

В настоящее время в арсенале диабетологов имеется восемь классов сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные патогенетические звенья развития СД2, и пять новых классов находятся на этапе доклинической разработки. По международным рекомендациям используется следующая схема лечения: в начале назначается препарат метформин, если выявляется недостаточность монотерапии, дополнительно к метформину назначаются препараты сульфонилмочевины. Иногда, к сожалению, приходится прибегать к назначению инсулина, когда возникает абсолютная инсулиновая недостаточность, а адек-

ватный контроль гликемии удерживают не более 35–40% больных. Международные и национальные рекомендации по начальной терапии и поэтапной ее интенсификации при СД2 предлагают стандартизированный подход к лечению всех больных СД2: в дебюте — монотерапия метформин, при неэффективности через 3–6 месяцев добавление второго, затем третьего препарата (сульфонилмочевины или инкретинов, или инсулина), затем — инсулинотерапия. Однако в последние годы появилось много убедительных данных о том, что каждый пациент с СД2 имеет свой набор полиморфных генов, которые определяют его индивидуальную чувствительность к той или иной сахароснижающей терапии. Эти гены кодируют рецепторы и определяют транспортеры лекарственных веществ, а также активность ферментов, участвующих в их метаболизме. Были выявлены гены, ответственные за чувствительность ко всем группам сахароснижающих препаратов, а также гены, ответственные за развитие побочных эффектов при их приеме [14]. Фармакогенетический анализ выявил, что чувствительность пациентов к метформину определяется полиморфизмом как минимум пяти генов (*SLC 22A1*, *SLC 22A2*, *SLC 47A1*, *SLC 47A2*, *ATM*), к ПСМ — пяти генов (*KCNJ11*, *KCNQ1*, *ABCC8*, *TCF7L2*, *CYP2C9*), к тиазолидиндионам — не менее семи генов (*PPARG*, гены резистина, адипонектина, лептина и др.). Определены гены, сцепленные с развитием побочных эффектов терапии: желудочно-кишечных проявлений на метформине (*OCT1*, *OCT2*, *MATE 1*), отеков на фоне приема тиазолидиндионов (гены *AQP2* и *SLC 12A1*), сниженного клиренса и соответственно высокой частоты развития гипогликемии на фоне ПСМ (*CYP2C9*) [14].

Определение этиологических подгруппы с использованием молекулярно-генетического тестирования при СД2 сложно, поскольку генетическая предрасположенность полигенна и клинический фенотип отражает влияния окружающей среды [15]. Подгруппы в прецизионной медицине СД2 можно определить и на основе физиологических функций, таких как ИР и недостаточность β -клеток, которые однако меняются с течением времени, а также существует несогласованность в оптимальных методах их оценки [16] и биохимических анализов, которые не стандартизированы между лабораториями [17]. Аналогичные проблемы наблюдаются в латентном аутоиммунном диабете у взрослых (LADA): изменения показателей в анализах, используемых для измерения специфических антител и различных пороговых значений для положительного теста [18]. Трудность в определении подгрупп при СД2 типа оказывает существенное влияние на способности оптимизировать лечение.

Ввиду отсутствия выраженных различий в реакции на лечение у больных СД2 представляется маловероятным, что ситуация будет похожа на моногенные формы диабета. В среднем в большинстве случаев терапия позволила снизить уровень глюкозы и HbA1c примерно на 1% (11 ммоль/моль) при СД2 [19]. На сегодняшний день не было никакого описания подгрупп пациентов, которые реагируют драматическим 5% (31 ммоль/моль) изменением HbA1c, как это наблюдается у лиц с *HNF1 α -MODY*. Фар-

макогенетические компоненты ответов на лечения в СД2 существуют, но все они были малы (менее 0,5 % [5 ммоль/моль] HbA1c) [20]. Альтернативный подход может включать в себя определение подгрупп больных СД2, которые вряд ли будут реагировать на специфическую терапию (лучший пример — пациенты с инсулинозависимым СД2 с аутоантителами к островковым клеткам или низким уровнем С-пептида, которые не отвечают на агонисты GLP-1 рецептора [21]).

Вместо того чтобы разделять подгруппы на основе молекулярной этиологии, возможно их определение на основе дифференциальной реакции на лечение ЛС. Первоначальный анализ для идентификации подгрупп следует проводить с использованием простых клинических данных (например, время постановки диагноза, пола и ИМТ) или легко доступных биомаркеров (например, EGFR). Такой подход имеет то преимущество, что его можно реализовать относительно быстро использованием уже имеющихся крупномасштабных рутинных клинических данных, а затем проверить с помощью информации о клинических испытаниях для лекарственных средств (ЛС). Цель — в создании простого калькулятора, который будет использовать обычную клиническую информацию, чтобы предоставить данные о вероятной реакции HbA1c и (или) риске неблагоприятных последствий для имеющихся ЛС. В случае успеха этот подход можно будет легко реализовать в клинической практике, а также появится платформа, к которой затем можно добавить информацию по фармакогенетике или ОМИКСных биомаркерах [22]. Недавним примером успешной реализации этого подхода является использование данных о поле и ИМТ для идентификации пациентов с преимущественным ответом на тиазолидиндионы (ожирение женщин) или препаратам сульфонилмочевины (ПСМ, худые мужчины) [23].

СД типа LADA

Огромный интерес, с точки зрения диагностики, представляет СД типа LADA (Late Autoimmune Diabetes in Adults или поздний аутоиммунный СД у взрослых). Этот тип диабета имеет клинические признаки, характерные как для СД первого типа (наличие специфических аутоиммунных маркеров, отсутствие ожирения), так и для СД второго типа (нормальной базальной концентрации С-пептида сыворотки крови, возникновение после 35 лет и т.д.). Для данного типа заболевания характерна ассоциация с генами, которые могут провоцировать возникновение СД 1-го и 2-го типа. Только грамотный анализ полученных данных поможет эндокринологу с постановкой диагноза СД типа LADA, что повлечет за собой назначение правильного лечения.

СД типа LADA составляет до 5–10% от всех случаев СД. Ему присущи клинико-лабораторные показатели, характерные как для СД1, так и СД2, в связи с чем его иногда называют диабетом типа «полтора». Его сходство с СД1 заключается в наличии специфических аутоиммунных маркеров (антител к островкам поджелудочной железы, антител к глутаматдекарбоксилазе — GAD), отсутствии ожирения и семейного анамнеза СД; сходство с СД2 про-

является в нормальной базальной концентрации С-пептида сыворотки крови, отсутствии кетоза и потребности в лечении инсулином в первые 2–6 месяцев от начала развития, а также в начале СД в возрасте старше 35 лет [24, 25]. Поиск генетических детерминант в развитии СД типа LADA выявил его ассоциацию с генами как характерными для СД1 (*HLA-DQB1*, *PTPN22*), так и сцепленными с развитием СД2 (*TCF7L2*, *FTO*, *SLC30A8*). Несмотря на промежуточное положение СД типа LADA между СД1 и СД2 и относительно нормальной секреции инсулина в первые месяцы от начала заболевания, промедление с назначением инсулинотерапии, как правило, приводит к риску раннего развития сосудистых осложнений. Поэтому правильная диагностика этого варианта СД крайне важна для своевременного назначения инъекций инсулина.

Прецизионная диабетология у детей

При обнаружении признаков СД у ребенка обычно ставится диагноз СД1 типа, и назначается лечение инсулином. Однако в США было проведено исследование более тысячи детей с СД и выявлено, что СД1 присутствует только у 50% исследуемых, в 16% случаев имел место СД2, у 20% — признаки СД как первого, так и второго типа, и у 10% — СД типа MODY [26].

Неонатальный СД (НСД) — редкое заболевание, дебютирующее в первые шесть месяцев жизни ребенка, при этом выделяют транзиторный и перманентный НСД. Транзиторный НСД нуждается в инсулинотерапии в первые 15–18 месяцев жизни ребенка, после чего, как правило, симптомы СД исчезают, и инсулин отменяют, однако СД может возвратиться во взрослом возрасте. В случае перманентного НСД сахароснижающая терапия назначается пожизненно, однако в 80% случаев дети имеют высокую чувствительность не к инсулину, а к ПСМ. Это связано с тем, что основным дефектом при перманентном НСД являются мутации в гене *KCNJ11*, приводящие к снижению секреции инсулина. Восстановить секрецию инсулина в этом случае помогает не инсулинотерапия, а ПСМ. Поэтому назначенный при таком СД инсулин не приводит к удовлетворительному удержанию на достигнутом уровне гликемии, и только перевод ребенка на ПСМ позволяет достичь компенсации заболевания [27]. Поэтому необходимо генетическое тестирование всех детей с манифестацией СД до шестимесячного возраста с индивидуальным подбором сахароснижающей терапии.

Доказательство генетических причин НСД основано на том, что, во-первых, пациенты не имеют генетической предрасположенности к СД1, что контрастирует с диабетом у детей после шести месяцев жизни [28], а 96% пациентов с установленным диабетом неонатальной моногенетической этиологии диагностированы в срок менее шести месяцев [29]. До возможности генетического тестирования НСД классифицировался исключительно по клиническому течению заболевания: транзиторный неонатальный диабет (TNDM), постоянный неонатальный сахарный диабет (PNDM) или по специфическим синдромам. В настоящее время известны 23 различных генетических полиморфизма неонатального диабета [30].

Ключевым моментом для появления прецизионного подхода было выявление влияния генетической этиологии на выбор лечения и клиническое течение заболевания [30]. Приблизительно половина пациентов с НСД имеют мутации в генах, кодирующих калиевый канал (*KCNJ11*, *ABCC8*), демонстрируют превосходный контроль глюкозы при высокой дозе сульфонилмочевины без гипогликемии [31] и улучшение неврологической функции [32]. У пациентов с неонатальным СД, связанным с метилированием в хромосоме 6q24, можно проводить лечение с помощью низких доз сульфонилмочевины. В противоположность этому пациентам с другими подтипами неонатального диабета необходимо лечение инсулином

Другим важнейшим преимуществом подходов персонализированной диабетологии является способность объяснить дополнительные клинические нарушения, которые связаны с основной генетической причиной. Они могут уже присутствовать (например, пороки сердца у больных с *GATA6*-мутациями, микроэнцефалопатия у больных с *IER3IP1*-мутациями, атрезии желчевыводящих путей и кишечника у больных с *RFX6*-мутациями), ожидать (например, экзокринной поджелудочной недостаточности у больных с мутациями в *GATA4*, *GATA6* или *Pdx1* и ремиссии переходного диабета у больных с аномалией метилирования хромосомы 6q24) или развиться позже (например, печеночной недостаточности и костных нарушений при синдроме Волкотт-Раллисон или других аутоиммунных состояний с синдромом IPREX) [30].

Развитие технологий секвенирования позволило производить быстрое и полное тестирование всей известной генетической этиологии в моногенном диабете [33] в короткие сроки [30], что привело к смене парадигмы в способе лечения неонатального СД: можно сделать быструю и точную генетическую диагностику перед развитием всех клинических признаков. Такой подход может привести к раннему соответствующему лечению диабета и будущему планированию других возможных клинических событий [30], например, ранняя диагностика позволяет предсказать и запланировать ремиссию, учитывать, что задержка развития является особенностью генетической этиологии. Кроме того, лечение сульфонилмочевинной при *KCNJ11*- и *ABCC8*-неонатальном диабете, вероятно, приводит к менее тяжелой задержке развития [32], лечение тиаминем при тиамин-чувствительной мегалобластной анемии неонатального диабета может улучшить гликемический контроль [34]. Наконец, для тяжелых аутоиммунных моногенных синдромов ранняя диагностика позволяет рассматривать вопрос о быстрой лечебной трансплантации костного мозга [35].

Лечение высокими дозами ПСМ при связанном с калиевым каналом неонатальном диабете (*ABCC8*- и *KCNJ11*-неонатальный диабет) имеет огромное влияние на секрецию эндогенного инсулина (измеренного с помощью С-пептида), который увеличивается с неопределяемого уровня до уровня, необходимого для поддержания концентрации глюкозы при близких нормальным значениям. Это привело к улучшению на приблизительно 2 процентных пункта (22 ммоль/моль) в HbA1c в краткосрочной перспективе, которая сохраняется в течение более пяти лет [36], так как калиевый канал

является мишенью ПСМ. Быстрое клиническое признание НСД в сочетании с резким ответом на лечение и точной генетической диагностикой привело к созданию международных руководств [37]. В клиническом руководстве констатируется, что генетическое тестирование является обязательным для всех пациентов, у которых развился диабет до шестимесячного возраста, а его простота помогла быстрому распространению по всему миру.

Диабет MODY

К настоящему времени известно более 10 генов, мутации которых приводят к развитию MODY [38]. При этом каждый генотип производит уникальный фенотип, а соответственно предполагает уникальное лечение. Представлены данные об основных вариантах СД типа MODY и индивидуальных возможностях их лечения [39, 40]. Как следует из представленных данных, детский СД типа MODY при правильной диагностике можно эффективно лечить либо с помощью диеты, либо ПСМ, либо инсулином.

Диабет MODY был первоначально определен в качестве клинической подгруппы наследственного диабета с ранним возрастом постановки диагноза (обычно до 25 лет), но, несмотря на это, неинсулинозависимый с аутосомно-доминантным наследованием [41]. Первоначальный анализ сцепления в больших семьях привел к открытию первого гена MODY, кодирующего глюкокиназу (*GCK*) [42], последующему открытию генов, кодирующих печеночный ядерный фактор 1-альфа (*HNF1α*) [43], печеночный ядерный фактор 4-альфа (*HNF4α*) [44] и печеночный ядерный фактор 1-бета (*HNF1β*) [45], впоследствии были описаны другие менее частые генетические причины [46]. MODY составляет от 1,2 до 3,0% от диабета, диагностированного у детей в основном в европейских популяциях [47]. Открытия генов MODY привели к описанию дискретных клинических курсов лечения для различных генетических подтипов. *GCK*-MODY характерен стабильностью, подъемом уровня глюкозы натощак и связан с фактором транскрипции (*HNF1α*-, *HNF4α*- и *HNF1β*-MODY [48]). Пациенты с последним типом MODY имеют различную связанную с ними функцию, основанную на их основной этиологии: глюкозурии в *HNF1α*-MODY, макросомию плода и неонатальную гипогликемию в *HNF4α*-MODY, а также нарушения развития почек и многих других органов в *HNF1β*-MODY. В большинстве случаев необходимость ГТ требует первоначального клинического выбора и последующее молекулярно-генетическое тестирование либо наиболее вероятного гена или группы MODY всех генов.

Генетическое тестирование для определения подгрупп MODY может быть использовано для идентификации пациентов и предсказания клинических признаков и ответов на лечение. Пациенты с *GCK*-MODY не требуют лечения [48] и не реагируют на пероральные агенты или низкие дозы инсулина. В противоположность этому пациентам с *HNF1α*- и *HNF4α*-MODY можно лечить с помощью низких доз сульфонилмочевины [49]. Пациенты, которые требуют дополнительных ЛС, могут получать ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), глюкагонподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист рецептора инсулина в допол-

нение к сульфонилмочевине. Пациенты с HNF1 β -MODY требуют лечения инсулином, так как реакция на сульфонилмочевину и другие пероральные препараты ограничена [50]. В настоящее время в мире растет число генетических анализов MODY: так, в Великобритании в 1996 г. таких исследований было около 50, а в 2016 г. — уже 5 тысяч.

Для многих моногенных подтипов диабета специфическая мутация определяет клинический исход отношений генотип — фенотип, например, в KCNJ11-неонатальном диабете тяжесть мутации определяет фенотип [51]. Функциональное воздействие мутаций возрастает по мере изменения фенотипа от транзиторного неонатального диабета (TNDM) к постоянному неонатальному сахарному диабету (PNDM) до PNDM с неврологическим фенотипом (задержками развития, эпилепсией и диабетом у новорожденного [DEND]) [51, 52]. В качестве другого примера: пациенты HNF4 α -MODY с мутацией *p.R114W* (обнаруживаются у около 15% HNF4 α -MODY пациентов) имеют различные фенотипы, по сравнению с другими пациентами HNF4 α -MODY демонстрируют снижение чувствительности к лечению низкой дозой сульфонилмочевины [53]. В отличие от этого, GCK-MODY интересен несмотря на наличие значительных функциональных различий при различных мутациях, что связано с компенсацией благодаря избыточной экспрессии нормального аллеля [54].

Различия в реакции на лечение могут иметь большое влияние в моногенном диабете. Лучшим примером является повышенная чувствительность к сульфонилмочевине в HNF1 α -MODY, означающая, что пациенты могут получить гипогликемию, если используются стандартные

дозы [55]. В рандомизированном исследовании с применением сульфонилмочевины показано четырехкратное снижение уровня глюкозы в крови натощак у пациентов HNF1 α -MODY по сравнению с пациентами с СД2 [49]. Эта чувствительность к сульфонилмочевине первоначально была идентифицирована из клинических наблюдений, а не была предсказана из функции гена [55]. В противоположность этому существует недостаток гликемической реакции у оральных гипогликемических агентов или низкой дозы инсулина у пациентов с GCK-MODY. Инсулин рекомендуется для людей с GCK-MODY в некоторых случаях во время беременности, но даже при очень высоких дозах его способность снижать уровень глюкозы в крови матери ограничена [48]. Отсутствие ответа на терапию может быть предсказано, поскольку пациенты GCK-MODY имеют регулируемый уровень глюкозы в крови, который устанавливается на более высоком уровне [48, 56].

Признание MODY было медленным, несмотря на довольно высокое распространение, технология генетической диагностики будет вскоре доступна в большинстве стран, и даны четкие рекомендации по лечению [48]. Генетика не является частью рутинной клинической подготовки диабетолога и традиционно акценты ставятся на лечении. Кроме того, основным препятствием для распространения точного диагноза MODY является отсутствие отдельных клинических критериев, которые могут точно идентифицировать пациентов MODY (перекрываются с СД1 и СД2 с учетом возраста начала, ИМТ, истории диабета у родителей, уровня HbA1c и лечения [57]). Традиционные критерии MODY (диагноз диабета менее 25 лет, инсулиннезависимое лечение и наследственная

Таблица
Варианты моногенных форм СД типа MODY

Вариант СД	Доля среди моногенных форм СД, %	Мутация гена	Действие	Основной дефект	Лечение
MODY-1	3–5	Ядерный (нуклеарный) фактор гепатоцитов HNF-4 α 20q	Является транскрипционным фактором; Принадлежит к семейству рецепторов стероидных/ тиреоидных гормонов; регулирует экспрессию гена инсулина и генов, контролирующих транспорт и метаболизм глюкозы; регулирует секрецию инсулина β -клетками	Дефицит инсулина	ПСМ-препараты сульфонилмочевины, проинсулин
MODY-2	15–20	Глюкокиназы 7q	Ключевой фермент метаболизма глюкозы катализирует образование глюкозо-6-фосфата из глюкозы; мутация в гене приводит к снижению активности фермента и снижению чувствительности β -клеток к глюкозе	Легкий дефицит инсулина, отсутствие симптоматики	Диета, редко ПСМ
MODY-3	70	Ядерный (нуклеарный) фактор гепатоцитов HNF-1 α 12q		Дефицит стимулированной секреции инсулина	Диета, ПСМ, при длительном течении диабета инсулин (30%)
MODY-4	< 1	Инсулин-промоторный фактор IPF-1 13q	Является транскрипционным фактором; регулирует развитие поджелудочной железы; контролирует экспрессию островковых генов (ген инсулина, глюкокиназы, глюкозных транспортеров)	Агенезия поджелудочной железы, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-5	3	Ядерный (нуклеарный) фактор гепатоцитов HNF-1 β 17q	Регулирует развитие поджелудочной железы в эмбриогенезе; контролирует секрецию инсулина; регулирует развитие почек	ИР в печени, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-6	Очень редко	Ген нейрогенной дифференциации 1 Neuro-D-1 2q	Является транскрипционным фактором; регулирует развитие поджелудочной железы; регулирует развитие нервной системы; регулирует экспрессию гена инсулина	Дефицит инсулина	Инсулин

предрасположенность) позволяют идентифицировать лишь 48% случаев MODY и, следовательно, не являются достаточно чувствительными, чтобы быть отдельно использованы в клинической практике, и большинство пациентов MODY не распознается [58]. Кроме того, стоимость генодиагностики является важным барьером, хотя полученные данные подтверждают экономическую ее эффективность как для диабета новорожденных, так и MODY [59].

Диагностирование MODY не требует сложной многомерной оценки вероятности, основываясь на более чем одном клиническом критерии, и осуществляется с помощью статистического калькулятора, использующего легко доступную клиническую информацию для оценки вероятности MODY у пациента. Калькулятор вероятности MODY был разработан Б. Шилдс и доступен бесплатно на сайте www.diabetesgenes.org и приложении «Диабет» для мобильных платформ IOS и Android [57]. В сравнительном исследовании программа оказалась столь же хороша, как и клинические специалисты с более чем 20-летним опытом работы с MODY (Б. Шилдс, Университет Эксетера Medical School, Эксетер, Великобритания). Калькулятор вероятности работает лучше для пациентов, которые не получали инсулин. Для пациентов, которые лечатся инсулином, у которых диагноз MODY рассматривается, дополнительные негенетические тесты (островковые аутоантитела и анализ С-пептида): наличие островковых аутоантител и (или) С-пептида менее 200 пмоль/л эффективно исключает MODY [60, 61]. Разработка калькулятора вероятностной MODY оказалась очень перспективным первым шагом на пути прецизионной диабетологии и широко используется (более 6 тысяч загрузок). Это дает хороший пример того, как моделирование сложной диагностической задачи может быть упрощено в простой инструмент, который использует легко доступную клиническую информацию и может способствовать быстрому распространению подходов прецизионного диабета.

Секвенирование следующего поколения упростило выполнение генетического тестирования, но не устранило необходимость клинического отбора пациентов с возможным моногенным диабетом для генетического теста. Можно протестировать все гены, участвующие в моногенном диабете в одном тесте генетической панели быстро и эффективно [62] и определить приблизительно 25% дополнительно моногенных пациентов с менее распространенными причинами. Это устраняет необходимость в определении вероятных генетической этиологии / подгрупп перед тестированием; однако необходимо уделять особое внимание, когда пациенты не были выбраны по фенотипу — вероятность моногенных случаев диабета значительно снижается, и поэтому ложноположительные результаты становятся более вероятными [63].

В последнее время большое внимание начинает уделяться не только геномным, но и протеомным исследованиям в диабетологии. Обнаружено, что развитие симптомов диабета может быть индуцировано аномальной формы белка, в норме вырабатываемого поджелудочной железой [64]. Полученные данные повышают вероятность того, что СД2 способен передаваться по механизму, сходному с механизмом прионных заболеваний — группе нейродегенеративных

заболеваний человека и животных. По сути, это белки, обладающие способностью к размножению. Более чем у 90% пациентов с диагнозом СД2 в островковых клетках обнаруживаются патологические отложения островкового амилоидного полипептида (islet amyloid polypeptide, IAPP). Роль этого белка пока не ясна, но известно, что он способен повреждать вырабатывающие инсулин островковые клетки и даже вызывать их гибель. С этой точки зрения, СД2 может быть похож на другие болезни, вызываемые отложениями патологических белков, например, на болезни Альцгеймера и Паркинсона и прионные заболевания (могут передаваться от одного инфицированного к другому).

Другой белок, FKBP51, действует в качестве связующего звена между системой регулирования стресса и метаболизмом, а высокие уровни содержания этого белка могут и вовсе ухудшить способность организма усваивать глюкозу. И это, в свою очередь, может привести к появлению диабета или ожирения. В некоторых случаях организм рассматривает потребление лишнего жира как стрессовое состояние и высвобождает еще больше FKBP51, что только усугубляет проблему. FKBP51 влияет на сигнальный каскад в мышечной ткани, что при чрезмерном потреблении калорий приводит к развитию нарушению толерантности к глюкозе — ключевому показателю СД2.

Таким образом, полученные в последние годы данные с помощью ОМИКСных технологий свидетельствуют о большой гетерогенности СД и его зависимости от разнообразных факторов: генетических, эпигенетических, этнических и др. Развитие прецизионных подходов в диабетологии даст возможность вести персонализированную лабораторную диагностику с использованием панелей биологических маркеров и на этой основе — прогноз возможных осложнений и таргетную терапию.

Список литературы

1. Щербо С.Н., Щербо Д.С. Медицина 5П. Прецизионная медицина // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. — 2015. — 4. — С. 5–10.
2. Щербо С.Н., Щербо Д.С. Персонализированная медицина в 7 томах, том 1 Биологические основы, М., РУДН, 2016 с. 224; том 2 Лабораторные технологии, М., РУДН, 2017, с. 437.
3. Тофило М.А., Егорова Е.Н. МикроРНК, регулирующие адипогенез при сахарном диабете 2-го типа. // Здоровье и образование в XXI веке. — 2017. — 19. — 3 — С. 108–111.
4. Plaisance V., et al. MicroRNA-9 controls the expression of Granughillin/Slp4 and the secretory response of insulin-producing cells. // J. Biol. Chem. — 2006. — 281. — P. 26932–26942.
5. Lovis P., Gattesco S., Reggazi R. Regulation of the expression of components of the exocytotic machinery of insulin-secreting cells by microRNAs. // Biol. Chem. — 2008. — 389. — P. 305–312.
6. Baroukh N.N., Van Obberghen E. Function of microRNA-375 and microRNA-124a in pancreas and brain. // FEBS J. — 2009. — 276. — P. 6509–6521.
7. Ahlqvist E., Storm P., Karajamaki A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. // The Lancet Diabetes Endocrinology. — 2018. — 6. — 5. — P. 361–369.
8. Дедов И.И., Титович Е.В., Куряева Т.Л. и др. Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных СД 1 типа. // Сахарный диабет. — 2008. — 4. — P. 46–50.
9. Meigs J.B., Cupples L.A., Wilson P.W. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring study. // Diabetes. — 2000. — 49. — P. 2201–2217.
10. Sanghera D.K., Blackett P.R. Tepe 2 Diabetes genetics: beyond GWAS. // J. Diab. Metab. — 2012. — 3. — P. 2–17.
11. Frier B.M., Schemthaler G., Heller S.R. Hypoglycemia and cardiovascular risks. // Diabetes Care. — 2011. — 34 Suppl 2. — S 132–137.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Сахарный диабет. — 2011. — 4. — P. 6–17.

13. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). // *Diabetes Care*.—2012.—35.—6.—P. 1364–1379.
14. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. // *Biochimica Medica*.—2013.—23.—2.—P. 154–171.
15. Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M. et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. // *Nature*.—2016.—536.—P. 41–47.
16. Borai A., Livingstone C., Ferns G.A. The biochemical assessment of insulin resistance. // *Ann Clin Biochem*.—2007.—44.—P. 324–342.
17. Parfitt C., Church D., Armston A. et al. Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues. // *Clin Biochem*.—2015.—48.—P. 1354–1357.
18. Tuomi T., Santoro N., Caprio S. et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. // *Lancet*.—2014.—383.—P. 1084–1094.
19. Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S. et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. // *Ann Intern Med*.—2011.—154.—P. 602–613.
20. Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. // *Pharm. Pers. Med.*—2016.—9.—P. 17–29.
21. Jones A.G., McDonald T.J., Shields B.M. et al. Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. // *Diabetes Care*.—2016.—39.—P. 250–257.
22. Zeevi D., Korem T., Zmora N. et al. Personalized nutrition by prediction of glycaemic responses. // *Cell*.—2015.—163.—P. 1079–1094.
23. Shields B.M., Longergan M., Dennis J. et al. Patient characteristics are associated with treatment response to second line glucose lowering therapy: a MASTERMIND study abstracts of 51st EASD annual meeting. // *Diabetologia*.—2015.—58 (Suppl 1).—S405.
24. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. // *Сахарный диабет*—2008.—4.—P. 18–23.
25. Hawa M.I., Kolb H., Schloof N. the Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. // *Diabetes care*.—2013.—36.—P. 908–913.
26. Dabelea D., Pihoker C., Talton J.W. et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. // *Diabetes Care*.—2011.—34.—P. 1628–1233.
27. Pearson E., Flechtner I., Njolstad P.R. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. // *N. Engl. J. Med.*—2006.—355.—P. 467–477.
28. Edghill E.L., Dix R.J., Flanagan S.E., et al. HLA genotyping supports a non-autoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. // *Diabetes*.—2006.—55.—P. 1895–1898.
29. Rubio-Cabezas O., Flanagan S.E., Damhuis A. et al. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. // *Pediatr. Diabetes*.—2012.—13.—P. 322–325.
30. De Franco et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. // *Lancet*.—2015.—386.—P. 957–963.
31. Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. // *N. Engl. J. Med.*—2006.—355.—P. 467–477.
32. Beltrand J., Elie C., Busiah K. et al. Sulfonylurea therapy benefits neurological and psychomotor functions in patients with neonatal diabetes owing to potassium channel mutations. // *Diabetes Care*.—2015.—38.—P. 2033–2041.
33. Ellard S., Lango Allen H., De Franco E. et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. // *Diabetologia*.—2013.—56.—P. 1958–1963.
34. Olsen B.S., Hahnemann J.M.D., Schwartz M. et al. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia: a cause of syndromic diabetes in childhood. // *Pediatr. Diabetes*.—2007.—8.—P. 239–241.
35. Nademi Z., Slatter M., Gambineri E. et al. Single centre experience of haematopoietic SCT for patients with immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. // *Bone Marrow Transplant*.—2014.—49.—P. 310–312.
36. Iafusco D., Bizzari C., Cadario F. et al. No beta cell desensitization after a median of 68 months on glibenclamide therapy in patients with KCNJ11-associated permanent neonatal diabetes. // *Diabetologia*.—2011.—54.—P. 2736–2738.
37. Hattersley A., Bruining J., Shield J. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. // *Pediatr. Diabetes*.—2006.—7.—P. 352–360.
38. Tuomi T., Santoro N., Caprio S. et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet, Early Online Publication, December 2013* doi:10.1016/S0140-6736(13)62219-9.
39. Дедов И.И., Кураева Т.А. Генетика сахарного диабета у детей и подростков. Пособие для врачей. 2003, Москва, 59 с.
40. Кураева Т.А., Зильберман Л.И., Титович Е.В. и др. Генетика моногенных форм сахарного диабета. // *Сахарный диабет*.—2011.—1.—С. 20–27.
41. Tattersall R.B., Fajans S.S. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents. // *Diabetes*.—1975.—24.—P. 452–462.
42. Froguel P., Vaxillaire M., Sun F., et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *Nature*.—1992.—356.—P. 162–164.
43. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). // *Nature*.—1996.—384.—P. 455–458.
44. Yamagata K., Furuta H., Oda N. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). // *Nature*.—1996.—384.—P. 458–460.
45. Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. // *Nat Genet*.—1997.—17.—P. 384–385.
46. McCarthy M.L., Hattersley A.T. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. // *Diabetes*.—2008.—57.—P. 2889–2898.
47. Shepherd M., Shields B., Hattersley S. et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. // *Diabetes Care*.—2016.—39.—P. 1879–1888.
48. Chakera A.J., Steele A.M., Gloy A.L. et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. // *Diabetes Care*.—2015.—38.—P. 1383–1392.
49. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J. et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. // *Lancet*.—2003.—362.—P. 1275–1281.
50. Pearson E.R., Badman M.K., Lockwood C.R. et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. // *Diabetes Care*.—2004.—27.—P. 1102–1107.
51. Hattersley A.T., Ashcroft F.M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. // *Diabetes*.—2005.—54.—P. 2503–2513.
52. Gloy A.L., Diatloff-Zito C., Edghill E.L. et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. // *Eur. J. Hum Genet*.—2006.—14.—P. 824–830.
53. Laver T.W., Colclough K., Shepherd M. et al. The common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes. // *Diabetes*.—2016.—65.—P. 3212–3217.
54. Sturis J., Kurland I.J., Byrne M.M. et al. Compensation in pancreatic beta-cell function in subjects with glucokinase mutations. // *Diabetes*.—1994.—43.—P. 718–723.
55. Pearson E.R., Liddell W.G., Shepherd M. et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. // *Diabet Med*.—2000.—17.—P. 543–545.
56. Guenat E., Seematter G., Philippe J. et al. Counterregulatory responses to hypoglycemia in patients with glucokinase gene mutations. // *Diabetes Metab*.—2000.—26.—P. 377–384.
57. Shields B.M., McDonald T.J., Ellard S. et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. // *Diabetologia*.—2012.—55.—P. 1265–1272.
58. Pihoker C., Gilliam L.K., Ellard S. et al. 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. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.—2013.—98.—P. 4055–4062.
59. Naylor R.N., John P.M., Winn A.N. et al. Cost-effectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. // *Diabetes Care*.—2014.—37.—P. 202–209.
60. McDonald T.J., Colclough K., Brown R. et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. // *Diabet. Med*.—2011.—28.—P. 1028–1033.
61. Besser R.E.J., Shepherd M.H., McDonald T.J. et al. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1-/hepatocyte nuclear factor 4- maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. // *Diabetes Care*.—2011.—34.—P. 286–291.
62. Pearson E.R., Pruhova S., Tack C.J., et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. // *Diabetologia*.—2005.—48.—P. 878–885.
63. Flannick J., Beer N.L., Bick A.G. et al. Assessing the phenotypic effects in the general population of rare variants in genes for a dominant Mendelian form of diabetes. // *Nat. Publ. Group*.—2013.—45.—P. 1380–1385.
64. Mukherjee A., Morales-Scheiing D., Salvadores N. et al. Induction of IAPP amyloid deposition and associated diabetic abnormalities by a prion-like mechanism // *Journal of Experimental Medicine*.—2017.—9.—2591.

Для цитирования. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Беспалова В.А., Туркина Т.И., Савина М.И., Кралин М.Ю., Тищенко А.А. Медицина 5П: прецизионный сахарный диабет // *Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория»*.—2019.—Т. 1.—4 (379).—С. 7–15.