

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

© Туркунова Мария Евгеньевна¹, Дитковская Лилия Викторовна¹, Башина Елена Борисовна², Тыртова Людмила Викторовна², Суспицин Евгений Николаевич¹, Берсенева О.С.², Глотов Олег Сергеевич^{3,4}, Серебрякова Елена Андреевна^{3,4}, Глотов Андрей Сергеевич^{3,4}, Иващенко Татьяна Эдуардовна³, Баранов Владислав Сергеевич^{3,4}, Желенина Людмила Александровна¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9. E-mail: 89650505452@mail.ru

Ключевые слова: неонатальный диабет; MODY; полноэкзомное секвенирование; моногенные формы сахарного диабета.

Введение. В настоящее время сахарный диабет у детей является важнейшей медико-социальной проблемой в связи с растущим числом пациентов с данной патологией. В условиях динамического развития диагностических возможностей и понимания патогенетических механизмов развития СД, основной задачей клиницистов является как можно более ранняя верификация типа СД, что позволяет своевременно назначить адекватную терапию и прогнозировать течение заболевания. Новые методы диагностики, в том числе молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования, позволяют окончательно верифицировать тип сахарного диабета и следовательно представляют особый интерес.

Цель исследования. Определить частоту встречаемости и изучить молекулярно-генетические характеристики моногенного диабета у детей г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Обследовали 99 пациентов с подозрением на наследственные варианты сахарного диабета (MODY, диабет в структуре генетических синдромов и неонатальный диабет). Критериями включения кандидатов для проведения молекулярно-генетического исследования были: хроническая гипергликемия, определяемый уровень С-пептида, отрицательные аутоиммунные маркеры сахарного диабета типа 1, кроме IP-ЕХ-синдрома и отсутствие признаков метаболического синдрома у детей старшего возрас-

та. В нашем исследовании пациентам с подозрением на моногенный диабет проводили полноэкзомное секвенирование. Были скринированы в общей сложности 35 генов. Генетические варианты 13 генов, вызывающих MODY: *HNF4A* (*MODY1*), *GCK* (*MODY2*), *HNF1A* (*MODY3*), *PDX1* (*MODY4*), *HNF1B* (*MODY5*), *NEUROD1* (*MODY6*), *KLF11* (*MODY7*), *CEL* (*MODY8*), *PAX4* (*MODY9*), *INS* (*MODY10*), *BLK* (*MODY11*), *ABCC8* (*MODY12*), *KCNJ11* (*MODY13*) и 22 гена, вызывающих транзиторный или перманентный неонатальный сахарный диабет, в том числе диабет в структуре генетических синдромов: *EIF2AK3*, *RFX6*, *WFS1*, *ZFP57*, *FOXP3*, *AKT2*, *PPARG*, *APPL1*, *PTF1A*, *GATA4*, *GATA6*, *GLIS3*, *IER3IP1*, *LMNA*, *NEUROG3*, *PAX6*, *PLAGL1*, *SLC19A2*, *SLC2A2*, *SHINB1*, *SLC2A1*.

Результаты. По результатам обследования 53 из 99 пациентов (53,5%) имели генетически подтвержденные мутации в генах-мишенях. Наиболее распространенными повреждениями в группе пациентов с MODY были мутации в гене *GCK* — 80% (n=36), *HNF1A* 13,3% (n=6), *WFS1* 4,4% (n=2), *PAX4* = 2,2% (n=1); выявляемость составила 55,5%. В случаях неонатального диабета, включая генетические синдромы с диабетом, значимые мутации были выявлены у 8 из 18 пациентов. Благодаря возможности проведения полноэкзомного секвенирования, удалось выявить и генетически подтвердить редкие синдромальные формы СД, такие как: СД в структуре синдрома Уоллкота-Раллисона

(мутация в гене *EIF2AK3*) (n=1), СД в структуре IPЕХ-синдрома (n=1), а также диабета обусловленного мутацией в гене *GATA6* (n=1) и биаллельной мутацией в гене *SLC19A2* (n=1).

Выводы. У обследуемых детей, с подозрением на MODY генетически подтвержденные мутации в генах-мишенях выявлены в 55,5% случаев что соответствует данным мировых исследований. Более высокая частота выявления диагностически значимых мутаций мо-

жет быть достигнута за счет увеличения числа тестируемых генов, что позволяет метод полноэкзомного секвенирования. Еще одним преимуществом полноэкзомного секвенирования является возможность сохранения данных исследований, использования их для выявления новых генов-кандидатов и дальнейшего анализа.

Благодарности. Исследование было поддержано программой «Альфа-эндо», Фондом «КАФ» и грантом РНФ № 14–50–00069.