**ПОЛНОЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ КАК КАЧЕСТВЕННО НОВЫЙ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ НЕИММУННЫХ ФОРМ
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Р.А. Некрасов, А.С. Филькова, Л.И. Зильберман, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва

ЦЕЛЬ. Проанализировать данные семейного анамнеза, клинико-лабораторные показатели, иммунологические маркеры аутоиммунного сахарного диабета (специфические панкреатические аутоантитела), результаты, полученные при проведении полноэкзомного секвенирования

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Аутоантитела (GAD, ZnT8, IA-2, ICA) исследованы путем иммуноферментного анализа. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом высокопроизводительного полупроводникового секвенирования нового поколения (NGS) с использованием панели генов (27 генов, ассоциированные с СД) Ion Ampliseq и полупроводникового секвенатора PGM (Ion Torrent), полноэкзомное секвенирование проводилось на секвенаторе второго поколения NextSeq550 (Illumina)

РЕЗУЛЬТАТЫ. Девочка, 12 лет, наблюдается в институте детской эндокринологии с 2017 г. (с 9 лет). Диагностика нарушения углеводного обмена по месту жительства — 2016 г. (в возрасте 8 лет), проведено определение гликемии в связи с отягощенной наследственностью натошак 7,2 ммоль/л. Наследственность: у матери ребенка при первой беременности диагностирован ГСД, в настоящее время находится на инсулинотерапии, HbA_{1c} — 6,1%; СД диагностирован у бабушки по отцовской линии после 60 лет (HbA_{1c} — неизвестен, терапия ПССП) и у прабабушки по отцовской линии (после 80 лет, HbA_{1c} — неизвестен, терапия ПССП). При осмотре впервые в ФГБУ НМИЦ эндокринологии объективно: рост 149,5 см, SDS роста 1,484, вес 50,2 кг, индекс массы тела 22,4 кг/м², SDS ИМТ: 1,514. Проведено ОГТТ (ЭНЦ): гликемия натошак 6,1 ммоль/л, через 1 ч — 12,09 ммоль/л, через 2 ч — 10,19 ммоль/л, ИРИ натошак — 22,62 мкЕ/мл, через 1 ч — 67,55 мкЕ/мл, через 2 ч — 95,15 мкЕ/мл (индексы IP: Matsuda 1,96, Koro 0,27, HOMA 6,13). По данным УЗИ органов брюшной полости эхографические признаки жировой дистрофии печени. УЗИ почек — эхографические признаки умеренной пиелокаликэктазии правой почки. УЗИ надпочечников и щитовидной железы без патологии. Титр специфических панкреатических аутоантител (GAD, ZnT8, IA-2, ICA) не повышен. Учитывая данные анамнеза (наличие отягощенной наследственности по аутосомно-доминантному типу, длительно прогрессирующее течение заболевания), отсутствие повышения титра специфических аутоантител, сохранной секреции инсулина и С-пептида, проведено молекулярно-генетическое исследование (панель «Моногенные формы сахарного диабета»), по данным которого патологически значимых изменений не выявлено. При дальнейшем амбулаторном и стационарном наблюдении учитывая рост гликемии до 8 ммоль/л с июня 2018 года назначен Метформин в дозе 1000 мг/сут с последующим нарастанием дозы до 2000 мг/сут (2020 г) (на фоне отмены терапии Метформином (в течение 3 дней) диагностирован сахарный диабет (гликемия через +120 мин 13,5 ммоль/л), в связи с чем терапию рекомендовано продолжить). Также учитывая гипергликемию в ночные часы, тенденцию к росту уровня гликированного гемоглобина — 7,6% пациентке проведена интенсификация терапии — инсулинотерапия пролонгированным инсулином.

Учитывая нетипичное течение, с целью уточнения диагноза проведено полноэкзомное секвенирование, по результатам которого: в гене ACADS (NM 000017.3) выявлен гетерозиготный вариант с.815G>A:p.R272H (rs374726386; HGMD:CM067633). Описан; патогенный. Биаллельные мутации гена ACADS описаны при дефиците короткоцепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы (OMIM #201470). В гене PTPN1 (NM 002827.4) выявлен гетерозиготный вариант с.1088+4A>G. Не описан; патогенность: вариант неопределенной значимости. Описаны варианты гена PTPN1, связанные с предрасположенностью к инсулинорезистентности (OMIM *176885). В гене WFS1 (NM 006005.3) выявлен гетерозиготный вариант с.2369C>T:p.S790L (rs369107336). Патогенность: вероятно доброкачественный. В гене STX6 (NM 005819.6) выявлен гетерозиготный вариант с.694delC:p.R232fs

(rs754692254) — повреждающая делеция со сдвигом рамки считывания. Заболевания, связанные с дефектами гена STX6, не описаны. По данным литературы, синтаксин-6 (STX6) необходим для функционирования глюкозного транспортера GLUT4, от которого зависит восприимчивость клеток к инсулину (PMID:24705014,12857877).

ВЫВОД. В настоящее время для постановки точного диагноза требуется проведение не только рутинных клинико-лабораторных исследований, но и специфических методов молекулярно-генетического тестирования — методов секвенирования нового поколения, которое помогает предвидеть вероятное клиническое развитие заболевания и определить наиболее подходящую тактику ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Моногенные формы сахарного диабета; персонализированный подход; полно-экзомное секвенирование.*