НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ У ПАЦИЕНТКИ С НОВОЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА *GLIS3*

¹Тихонович Ю.В., ²Черных Л.Г., ²Великанов И.Н., ²Полякова В.М.,

³Васильев Е.В., ³Петров В.М.

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», г. Москва

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Мутации в GLI-подобном 3 (*GLIS3*) гене, кодирующем фактор транскрипции *GLIS3*, являются причиной крайне редкой синдромальной формы неонатального сахарного диабета (НСД), протекающего с врожденным гипотиреозом (ВГ), врожденной глаукомой, фиброзом печени и другими аномалиями. Данное заболевание в зарубежной литературе получило название NDH-синдром (NDH-синдром: neonatal diabetes and hypothyroidism syndrome).

Цель. Представить клинический случай перманентного НСД в сочетании с ВГ у пациентки с новой гомозиготной мутацией гена *GLIS3*.

Материалы и методы. Клинико-лабораторное обследование пациентки проводилось в отделении эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г.Екатеринбург и ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», г. Москва. Молекулярно-генетический анализ проводился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва. Для молекулярно-генетического анализа применялся метод NGS. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» панель праймеров для мультиплексной ПЦР и секвенирования с применением технологии IonAmpliseq™ Custom DNA Panel (LifeTechnologies, США). Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (IonTorrent, LifeTechnologies, США).

Результаты. У пациентки, рожденной от близкородственного брака с выраженной задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) при нормальном сроке гестации со 2 дня жизни выявлены глюкозурия, гипергликемия до 33,9 ммоль/л. По жизненным показаниям инициирована инсулинотерапия в дозировке 0,015-0,05 ед/кг/час.

На 5 день жизни по результатам неонатального скрининга выявлен ВГ: ТТГ 1242 мМЕ/л, св. Т4 2,1 пмоль/л. Назначена заместительная терапия левотироксином в стартовой дозе 25 мкг/сутки (15 мкг/кг/сут). По данным УЗИ щитовидной железы – патологии выявлено не было.

В 3 месяца жизни на фоне заместительной гормональной терапии уровень гликированного

гемоглобина (HbA1c) составил 7,1%, сохранялось повышение уровня ТТГ до 19,9 мМЕ/мл при нормальном уровне св. Т4 – 15,7 пмоль/л.

С 10 месяцев жизни отмечено прогрессирующее снижение темпов роста.

Учитывая сочетание НСД, ВГ, ЗВУР у ребенка, рожденного от близкородственного брака, был заподозрен NDH-синдром. При проведении молекулярно-генетического исследования в 5 экзоне гена *GLIS3* (NM_001042413.2) выявлен гомо(геми)зиготный вариант с.1836delT, p.Ser612ArgfsTer33 - делеция 1 нуклеотида в 1836 положении, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции.

В соответствии с системой оценки патогенности нуклеотидных вариантов, рекомендованной Американским обществом медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG) по совокупности критериев патогенности (PVS1, PM2, PP4) выявленный вариант был отнесен к патогенным.

Заключение: Описанный нами клинический случай демонстрирует классическое течение NDH-синдрома со ЗВУР, поражением поджелудочной и щитовидной железы. Отсутствие вовлечения в патологический процесс других органов и систем на сегодняшний день может быть связано с ранним возрастом ребенка и требует динамического наблюдения. Ранняя генетическая верификация диагноза способствует своевременному назначению персонализированной терапии и улучшению качества жизни таких пациентов.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз; неонатальный сахарный диабет; *GLIS3*; NDH-синдром