

ПРОФИЛЬ ОСТРОВКОВЫХ АУТОАНТИТЕЛ И ОСТАТОЧНАЯ ФУНКЦИЯ β -КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ

© Е.М. Романенкова*, Ю.М. Зуфарова, Д.Ю. Сорокин, И.А. Еремина, Е.А. Сечко, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, сопровождающееся деструкцией β -клеток и прогрессирующим снижением секреции инсулина в результате аутоиммунного процесса. Специфические островковые аутоантитела (ААт) являются основным диагностическим маркером СД1. Клинически важным показателем в исследовании течения СД1 является уровень С-пептида, отражающий остаточную секрецию инсулина β -клетками.

ЦЕЛЬ. Исследовать частоту и уровень остаточной секреции С-пептида и персистенции островковых ААт у детей с разной длительностью заболевания в зависимости от возраста манифестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные уровней С-пептида и специфических островковых ААт к ZnT8 (транспортеру цинка 8), ААт к IA-2 (тирозинфосфатазе), ААт к GAD (глутаматдекарбоксилазе), IAA (ААт к инсулину) у 1333 детей с СД1. Пациенты распределены на 3 группы в зависимости от длительности (1-я — <1 года, 2-я — от 1 до 5 лет, 3-я — >5 лет) и возраста манифестации (А — допубертат и Б — пубертат) СД1.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана длительности СД1 — 1,8 [0,8; 3,9], частота серопозитивности — 76,3%, частота определяемого уровня С-пептида — 40%. С увеличением продолжительности заболевания отмечается снижение ААт+ до: 1-я группа — 74%, 2-я — 69%, 3-я — 48%. При начале СД1 в допубертатном возрасте частота ААт+ значимо ниже при любой длительности заболевания. В первый год заболевания наиболее выявляемыми ААт в обеих группах являются ZnT8A и GADA. IA-2A встречаются с той же частотой в группе подростков. Серопозитивность по IAA более характерна при диагностике СД1 в допубертатном возрасте. Неопределяемый уровень С-пептида чаще наблюдался при манифестации СД1 в допубертатном возрасте ($p < 0,05$): 1А — 13% и 1Б — 5%, 2А — 51% и 2Б — 14%, 3А — 82% и 3Б — 50%, а нормальный уровень С-пептида — у детей с началом СД1 в пубертатном возрасте ($p < 0,05$): 1А — 6% и 1Б — 44%, 2А — 2% и 2Б — 25%, 3А — 2% и 3Б — 11%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У детей наблюдается высокая частота выявления ААт — около половины детей с длительностью СД1 более 5 лет являются серопозитивными. Наиболее информативными ААт в начале СД1 являются GADA и ZnT8A. Уровень С-пептида зависит от возраста манифестации СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дети; манифестация; С-пептид; аутоантитела

ISLET AUTOANTIBODIES AND RESIDUAL BETA-CELL FUNCTION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES DEPENDING ON AGE OF MANIFESTATION

© Elizaveta M. Romanenkova*, Iulduz M. Zufarova, Daniil Y. Sorokin, Irina A. Eremina, Elena A. Sechko, Larisa V. Nikankina, Valentina A. Peterkova, Olga B. Bezlepina, Dmitry N. Laptev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (T1D) is an autoimmune disorder that leads to pancreatic β -cells destruction and progressive decrease of insulin secretion. Specific islet autoantibodies (AABs) are the main diagnostic marker of T1D. Residual β -cell function, as measured by C-peptide, has repeatedly been demonstrated to be clinically important.

AIM: To study the frequency and levels of residual C-peptide secretion and persistence of pancreatic AABs in children with T1D with different duration and age of manifestation of the disease.

MATERIALS AND METHODS: The levels of C-peptide and AABs to ZnT8 (zinc transporter 8), AABs to IA-2 (Insulinoma Antigen 2), AABs to GAD (Glutamate Decarboxylase), IAA (insulin autoantibodies) were measured. Patients were divided into 3 groups depending on the duration of T1D (1st — <1 year, 2nd — from 1 to 5 years, 3rd — >5 years) and age of manifestation (A — prepubertal and B — puberty).

RESULTS: The median duration of T1D was 1.8 [0,8;3,9], 76.3% out of 1333 patients were seropositive, 40% had residual levels of C-peptide. With disease duration there were a decrease in AABs+: 1st group 74%, 2nd group 69%, and 3rd group 48%. In all groups, percentage of patients with positive levels of one or more AABs was significantly higher in children with T1D manifestation at puberty. GADA and ZnT8A were more common in the first year of the disease. IA-2A were observed with the same frequency in the group of adolescents. IAA were more common in patients at prepubertal age. An undetectable level of C-peptide was observed significantly higher in children with T1D manifestation in prepubertal age ($p < 0,05$): 1A —

13% and 1B — 5%, 2A — 51% and 2B — 14%, 3A — 82% and 3B — 50%, reference range of C-peptide was observed in adolescents ($p < 0,05$): 1A — 6% and 1B — 44%, 2A — 2% and 2b — 25%, 3A — 2% and 3B — 11%.

CONCLUSION: AAbs+ is relatively common in children with T1D and about half of them are seropositive in more than 5 years after manifestation. GADA and ZnT8A have high specificity for patients with new-onset T1D. C-peptide secretion depends on the age of the disease manifestation.

KEYWORDS: type 1 diabetes; children; manifestation; C-peptide; autoantibodies

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, при котором генетическая предрасположенность в сочетании с эпигенетическими факторами приводит к аутоиммунному поражению β -клеток островков поджелудочной железы с последующей их деструкцией и прогрессирующим снижением секреции инсулина.

Если ранее предполагалось, что аутоиммунный процесс приводит к быстрой гибели всего пула β -клеток, то последние исследования показывают, что остаточная масса β -клеток может сохраняться на протяжении длительного времени после манифестации заболевания, а длительность остаточной функции β -клеток, определяемая по уровню секретируемого в эквивалентных с инсулином количествах С-пептида, связана с возрастом манифестации [1, 2]. Согласно данным ряда авторов, определяемые уровни С-пептида фиксируются и через 40 лет и более после диагностики заболевания [3], однако степень остаточной функции β -клеток может определяться возрастом диагностики СД1 [4]. Остаточная секреция С-пептида имеет самостоятельную клиническую значимость, так как связана с меньшим риском развития острых и хронических осложнений [5, 6], что определяет индивидуальный прогноз для пациента. Уровень С-пептида также может рассматриваться как один из вспомогательных дифференциально-диагностических критериев.

Специфические островковые аутоантитела панкреатические аутоантитела (ААт), являются основным диагностическим маркером СД1, который может быть использован для дифференциальной диагностики с другими клинически схожими формами СД. Несмотря на то что частота выявления ААт при СД1 снижается с увеличением длительности заболевания, практически половина пациентов с СД1 имеют положительный уровень ряда ААт при длительности заболевания более 50 лет [7]. В то же время до 30% пациентов с СД1 могут быть серонегативными [8], и наоборот, положительный уровень данных ААт может наблюдаться при иных формах СД [9].

Наблюдаемая гетерогенность остаточной функции β -клеток, частоты и преобладания специфических островковых ААт определяет необходимость описания данных показателей в различных с клинической точки зрения категориях пациентов с СД1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать частоту и уровень остаточной секреции С-пептида и персистирования островковых ААт у детей с разной длительностью СД1 в зависимости от возраста манифестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, проходившие стационарное обследование с января 2016 г. по июль 2021 г.

Исследуемые популяции

Критерии включения:

1. СД1, установленный на основании общепринятых критериев диагностики [10, 11];
2. возраст от 6 мес до 18 лет.

Проанализированы клинико-лабораторные данные 1333 детей с СД1, которым проводилось исследование уровня С-пептида и специфических островковых ААт к транспортеру цинка 8 (ZnT8A), ААт к тирозинфосфатазе (IA-2A), ААт к глутаматдекарбоксилазе (GADA), ААт к инсулину (IAA). Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от длительности СД1: 1-я группа — длительность менее 1 года, 2-я — от 1 года до 5 лет, 3-я — более 5 лет.

Анализ в подгруппах

3 группы пациентов разделены на подгруппы по стадии полового созревания на момент манифестации СД1: допубертат (А) и пубертат (2–5-я стадии полового развития по Таннеру) (Б).

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Методы

Общеклинические данные включали показатели возраста диагностики СД1, возраст на момент обследования пациентов.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе BioRad D10 (BioRad, США). Уровень С-пептида оценивался методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Референсные значения С-пептида — 1,1–4,4 нг/мл. Уровень С-пептида менее 0,01 нг/мл оценивался как неопределяемый, от 0,01 до 0,5 нг/мл — как остаточный, 0,5–1,1 нг/мл — сохраненный, более 1,1 нг/мл — нормальный.

Стимулированная секреция С-пептида оценивалась в ходе пробы со стандартным жидким завтраком: уровень С-пептида исследовался через 60 и 120 мин после приема специализированного питания Clinutren Junior, Nestlé Health Science (1 ккал/мл; 65% углеводов, 20% жиров и 15% белка) из расчета 6 мл препарата на 1 кг веса, но не более 360 мл.

Иммунологическое исследование: количественное определение IAA проводилось с помощью иммуноферментных наборов Anti-Insulin ELISA производства фирмы ORGC Diagnostika GmbH, GADA и IA-2A — иммуноферментных наборов Medizym фирмы Medipan MGBH, ZnT8A — иммуноферментных наборов Zinc Transporter 8 Autoantibody Human ELISA фирмы BioVendor. Результаты считались положительными при значениях ZnT8A — >15 у.е./мл, IA-2A — >20 у.е./мл, GADA — >10 у.е./мл, IAA — >20 у.е./мл.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились в программах Statistica 8.0 (StatSoft, США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Различие между количественными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью критерия Вилкоксона, в независимых выборках — с помощью критерия Манна–Уитни. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различие между количественными признаками, распределение которых не отличалось от нормального, в зависимых выборках оценивалось с помощью Т-критерия Стьюдента для зависимых групп, в независимых выборках — с помощью Т-критерия Стьюдента для независимых групп.

Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Различие между качественными признаками оценивалось с помощью двустороннего критерия Хи-квадрат. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 нами рассчитывался критерий

Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №17 от 23.10.2019). Родители пациентов дали добровольное согласие на их участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 1333 ребенка (642 мальчика и 691 девочка) с СД1.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Особенности иммунологического статуса детей в зависимости от возраста манифестации и длительности СД1

Медиана длительности заболевания в общей группе всех пациентов составила 1,8 года [0,8; 3,9]. Среди них серопозитивность (ААт⁺), то есть положительный результат по одному или более виду ААт, встречалась у 1017 пациентов (76,3%), в то время как у 316 детей (23,7%) ААт не выявлялись.

Среди пациентов с длительностью СД1 менее 1 года частота серопозитивного статуса встречалась у 74%, что предсказуемо выше, чем в группах с большей длительностью заболевания. С увеличением продолжительности заболевания отмечается тенденция к снижению количества ААт⁺ пациентов в группах: при длительности от 1 года до 5 лет — 69%, при длительности СД1 более 5 лет — 48%.

Серопозитивность по одному или более виду ААт в группах 1А и 1Б встречается в 71 и 80% случаев ($p = 0,024$) соответственно. При анализе данных в 2А и 2Б группах получены статистически значимые различия — 64 и 76% соответственно ($p < 0,001$). В группах 3А и 3Б также получены статистически значимые различия — 49 и 54% соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа, включенных в исследование. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]

Показатели	Длительность СД1					
	Группа 1 (<1 года)		Группа 2 (1; 5 лет)		Группа 3 (>5 лет)	
	Возраст манифестации СД1					
	А Допубертат n=245	Б Пубертат n=182	А Допубертат n=383	Б Пубертат n=319	А Допубертат n=143	Б Пубертат n=61
Возраст, лет	4,5 [2,8; 6,5]	13,1 [10,9; 15]	7,2 [5,2; 9,1]	13,8 [12,3; 15,6]	11,7 [9,4; 14,1]	16,6 [15,3; 17,3]
Длительность диабета, лет	0,5 [0,4; 0,8]	0,6 [0,3; 0,8]	2,2 [1,5; 3,2]	2,2 [1,4; 3,1]	6,3 [6; 7,4]	6,1 [5,5; 7,3]
Возраст манифестации, лет	4,1 [2,2; 6]	12,3 [10,2; 14,5]	4,8 [2,8; 6,5]	11,5 [9,8; 13,1]	4,2 [2,5; 6,9]	9,6 [9,1; 10,7]
Соотношение полов, м/ж	128/117	81/101	197/186	147/172	68/75	21/40
HbA _{1c} , %	7,2 [6,4; 8,6]	7,2 [6,4; 8,6]	7,3 [6,6; 8,2]	7,8 [6,8; 9,3]	8,2 [7,5; 8,9]	8,4 [7,3; 10,1]

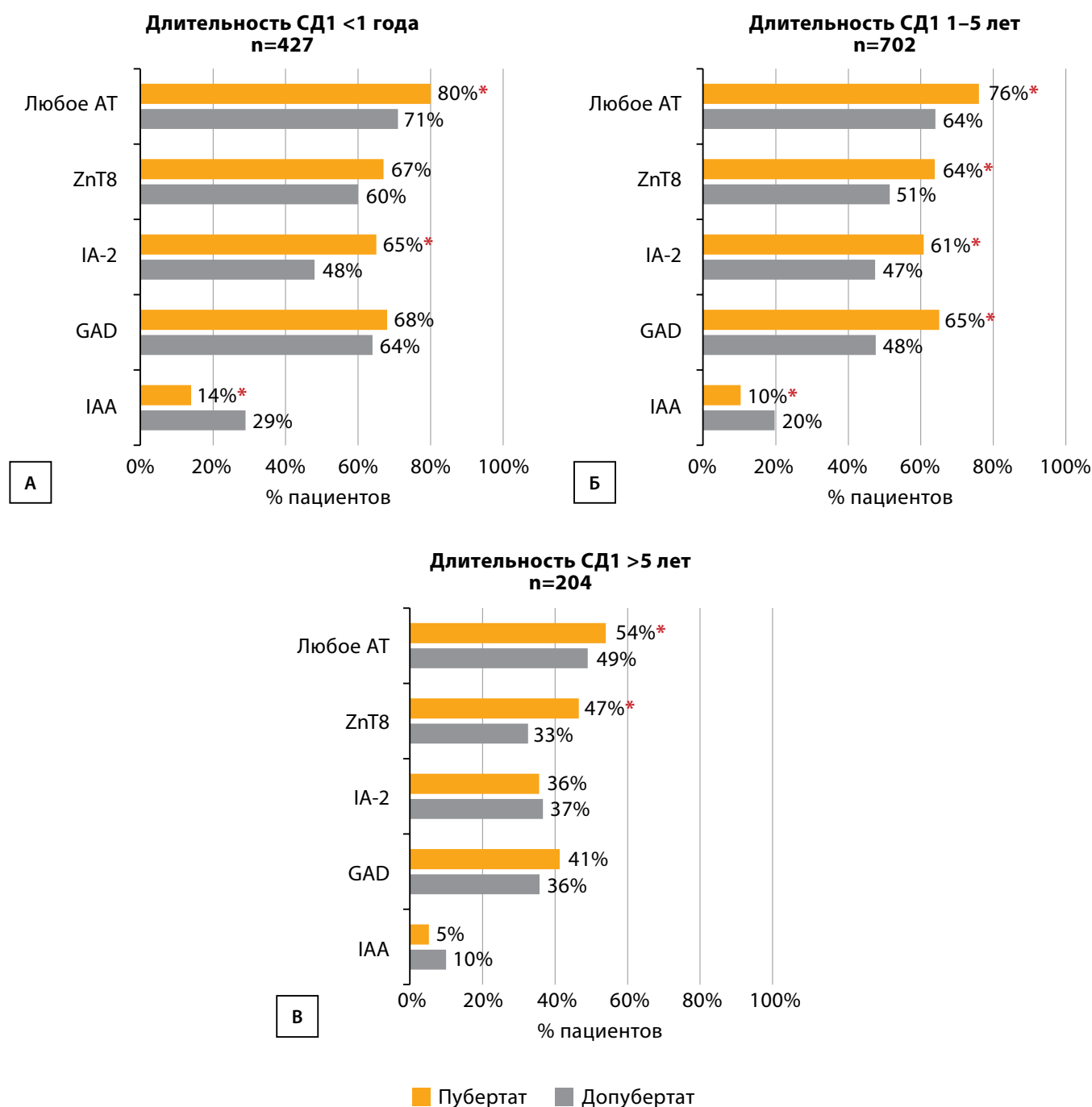


Рисунок 1. ААт* в зависимости от возраста манифестации и длительности сахарного диабета 1 типа.

Примечание. А — при длительности СД1 менее 1 года; Б — при длительности СД1 от 1 года до 5 лет; В — при длительности СД1 более 5 лет. IAA — аутоантитела к инсулину, IA-2A — аутоантитела к тирозинфосфатазе, GADA — аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе, ZnT8A — аутоантитела к транспортеру цинка 8, * — $p < 0,05$.

Частота положительного уровня ZnT8A в 1А и 1Б группах статистически значимо не различалась — 60 и 67% ($p=0,154$), тогда как в группах 2Б и 3Б положительный уровень ZnT8A встречался статистически значимо чаще — 64 и 47% против 51 и 33% в группах 2А и 3А соответственно.

Исследование IA-2A в группах 1 и 2 показало наличие статистически значимых различий в частоте положительного уровня IA-2A в зависимости от стадии полового развития — в группах 1А и 1Б — 48 и 65% ($p < 0,001$), в группах 2А и 2Б — 47 и 61% ($p=0,027$). В группе 3А и 3Б статистически значимой разницы не было получено ($p=0,163$).

В группах 1А и 1Б, 3А и 3Б при оценке GADA статистически значимых различий не получено — 64% против 68% ($p=0,634$) и 36% против 41% ($p=0,053$) соответственно, в то время как в группе 2Б положительный уровень данного вида ААт встречался статистически значимо чаще — 64% в сравнении с группой 2А 48% ($p=0,025$).

При анализе IAA положительный уровень статистически значимо чаще встречался у пациентов в группах 1 и 2, которые манифестировали в допубертатном возрасте: 1А — 29%, 1Б — 14% ($p=0,026$), 2А — 20%, 2Б — 10% ($p=0,048$), в то время как в группе детей с длительностью заболевания более 5 лет статистически значимой разницы не получено: 3А — 10%, 3Б — 5% ($p=0,313$) (рис. 1).

Уровень С-пептида в зависимости от возраста манифестации и длительности СД1 у детей

При анализе функции β -клеток определяемая секреция С-пептида отмечалась у 40% пациентов (533 ребенка) (медиана длительности заболевания 1,8 года [0,8; 3,9]).

Неопределяемый уровень С-пептида ($<0,01$ нг/мл) статистически значимо чаще во всех группах (1–3) отмечался у детей с манифестацией СД1 в допубертатном возрасте: при длительности СД1 менее 1 года — 13 и 5% ($p=0,039$), при длительности СД1 от 1 до 5 лет — 51 и 14% ($p<0,001$), при длительности СД1 более 5 лет — 82 и 50% ($p=0,001$) (рис. 2А).

Остаточная секреция С-пептида ($>0,01$ – $0,5$ нг/мл) при манифестации СД в допубертатном возрасте значимо чаще отмечалась у детей при длительности СД1 менее 1 года — 52% против 17% ($p<0,001$), при длительности СД1 от 1 года до 5 лет достоверных различий не получено: 2А — 35%, 2Б — 36% ($p=0,861$). При длительности СД1 более 5 лет статистически значимо чаще остаточная

секреция выявлялась у пациентов с манифестацией заболевания в пубертатном возрасте: 3А — 14%, 3Б — 30% ($p=0,039$) (рис. 2Б).

Сохранная секреция С-пептида ($>0,5$ – $1,1$ нг/мл) значимо чаще отмечалась у пациентов с манифестацией заболевания в пубертатном возрасте при длительности СД1 от 1 до 5 лет: 2А — 12%, 2Б — 25% ($p=0,001$). Тогда как в группах с длительностью СД1 менее 1 года и более 5 лет статистически значимых различий не получено: 1А — 29%, 1Б — 34% ($p=0,43$); 3А — 2%, 3Б — 9% ($p=0,102$) (рис. 2Б).

Нормальный уровень С-пептида ($>1,1$ нг/мл) также значимо чаще отмечался у детей с манифестацией СД1 в пубертатном возрасте во всех группах: 1А — 6%, 1Б — 44% ($p<0,001$); 2А — 2%, 2Б — 25% ($p<0,001$); 3А — 2%, 3Б — 11% ($p=0,033$) (рис. 2Г).

У пациентов с определяемым базальным уровнем С-пептида ($>0,01$ нг/мл) исследованы стимулированные уровни С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком. Уровень С-пептида был выше у детей

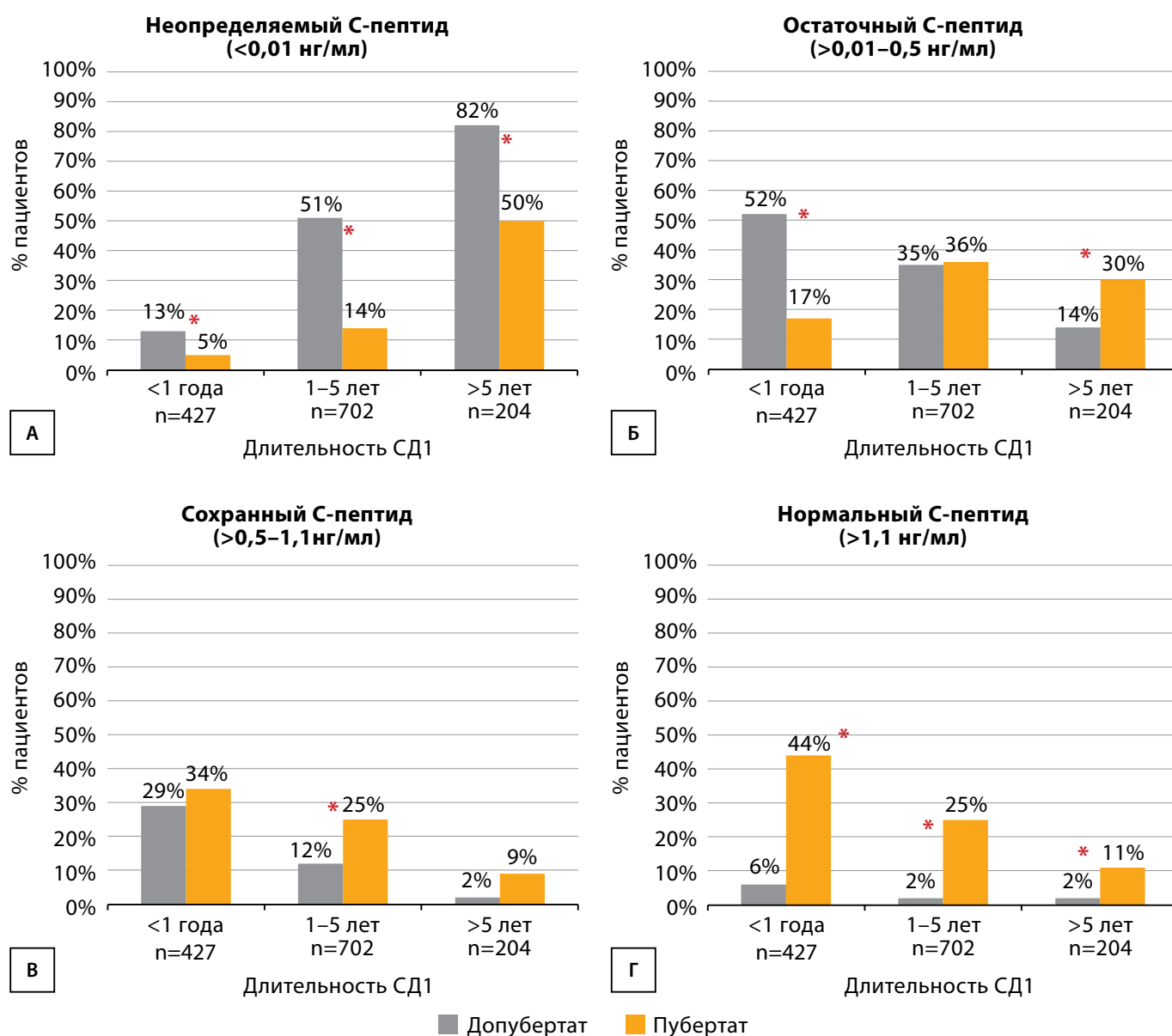


Рисунок 2. Уровень секреции С-пептида в зависимости от возраста манифестации и длительности сахарного диабета 1 типа.

Примечание. А — неопределяемый уровень С-пептида ($<0,01$ нг/мл); Б — остаточный уровень С-пептида ($>0,01$ – $0,5$ нг/мл); В — сохранный уровень С-пептида ($>0,5$ – $1,1$ нг/мл); Г — нормальный уровень С-пептида ($>1,1$ нг/мл). * — $p<0,05$.

СД — сахарный диабет.

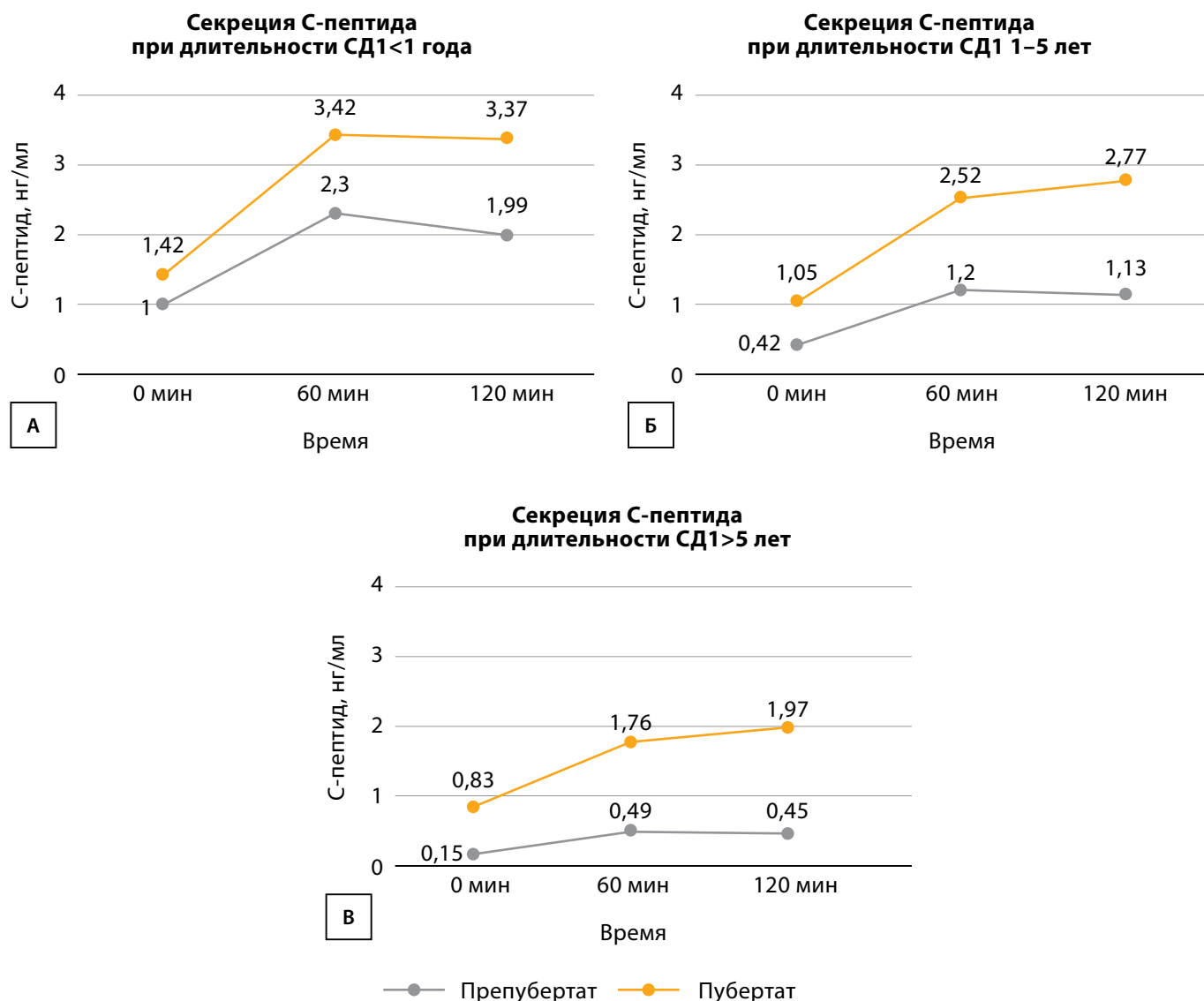


Рисунок 3. Стимулированная секреция С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком.

Примечание. А — группа пациентов с длительностью СД1 менее 1 года, Б — группа пациентов с длительностью СД1 от 1 до 5 лет, В — группа пациентов с длительностью СД1 более 5 лет.
СД — сахарный диабет.

с манифестацией СД1 в пубертатном возрасте вне зависимости от длительности СД (рис. 3).

У детей с длительностью СД1 менее 1 года (рис. 3А) в обеих группах ожидаемо выше секреция С-пептида как натощак (группа 1А — 1,0 нг/мл [0,34; 1,0], группа 1Б — 1,42 нг/мл [0,89; 2,13]; $p=0,000$), так и на фоне стимуляции через 60 мин (группа 1А — 2,3 нг/мл [0,9; 2,9], группа 1Б — 3,42 нг/мл [2,5; 4,6]; $p=0,006$) и 120 минут (группа 1А — 1,99 нг/мл [1,0; 2,5], группа 1Б — 3,37 нг/мл [2,0; 5,1]; $p=0,001$).

Во второй группе (рис. 3Б) медиана секреции натощак в группе 2А составила 0,42 нг/мл [0,15; 0,75], в группе 2Б — 1,05 нг/мл [0,7; 1,81] ($p=0,001$), медиана секреции через 60 минут в группе 2А — 1,2 нг/мл [0,35; 2,47], группе 2Б — 2,52 нг/мл [1,5; 4,4] ($p=0,001$), через 120 минут в группе 2А — 1,13 нг/мл [0,3; 3,22], группе 2Б — 2,77 нг/мл [1,36; 3,88] ($p=0,001$).

По данным нашего исследования, при длительности СД1 более 5 лет (рис. 3В) у 23% пациентов также сохранялась определяемая секреция С-пептида натощак (группа 3А — 0,15 нг/мл [0,1; 0,4], группа 3Б — 0,83 нг/мл

[0,27; 1,2]; $p=0,001$) и на фоне стимуляции (через 60 минут группа 3А — 0,49 нг/мл [0,21; 0,63], группа 3Б — 1,76 нг/мл [0,2; 3,2; $p=0,001$ через 120 минут группа 3А — 0,45 нг/мл [0,19; 0,58], группа 3Б — 1,97 нг/мл [0,3; 3,4]; $p=0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1333 включенных в наше исследование детей 76,3% были серопозитивны по одному или более виду ААт; в свою очередь, у 23,7% антитела не определялись. При анализе литературы процент идиопатического (не аутоиммунного) СД1 в детской популяции варьируется от 5 до 30% в зависимости от объема выборки и типов определяемых антител [8, 12, 13].

Аутоиммунитет к островковым клеткам может развиваться у детей начиная с 6 мес жизни с пиком сероконверсии к 2–3 годам и вероятным вторым пиком в период полового созревания [14]. Большие обсервационные сравнительные исследования показывают, что среди пациентов с СД1 ААт определяются чаще в детской популяции в сравнении со взрослыми пациентами [15].

Согласно литературным данным, положительный уровень ААт сохраняется более чем у 60% детей при длительности СД1 более 5 лет [16–18], а также у 29,5% пациентов с длительностью заболевания более 50 лет [1]. Так, Głowińska-Olszewska B. и соавт. [16] выявили положительный уровень хотя бы одного ААт при длительности заболевания более 5 лет у 50% пациентов с СД1 в возрасте от 0 до 18 лет, что сопоставимо с полученными нами данными — 49% детей допубертатного возраста и 54% пубертатного возраста с длительностью СД1 более 5 лет были серопозитивны хотя бы по одному из ААт. Decochez K. и соавт. [17] оценили частоту встречаемости IA-2A, GADA, ICA и IAA при длительности заболевания более 4 лет в двух группах, разделенных по возрасту манифестации СД1, — до 7 лет и старше. В данном исследовании выявлено более длительное персистирование хотя бы одного ААт в группе детей с манифестацией в старшем возрасте СД1 (в 83% случаев) по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал до 7 лет (в 56,6%). В нашем исследовании отмечается аналогичная тенденция в группе пациентов с длительностью СД1 1–5 лет, однако отмечается более частое выявление ААт: в 76% в пубертатной группе и в 64% в допубертатной группе.

Umpaichitra V. и соавт. [19] оценили частоту встречаемости GADA, IA-2A и IAA у 37 детей и подростков с СД 2 типа. Было установлено, что частота IAA составила 27% ($n=10$), также у 3 из 10 пациентов с положительной сероконверсией IAA встречались GADA и IA-2A. При этом 9 из 10 пациентов с положительными IAA получали терапию инсулином. Авторами высказано предположение, что наличие положительной сероконверсии IAA у пациентов может быть обусловлено получаемой инсулинотерапией. В работе Тимофеева А.В. и соавт. [20] было показано, что у детей и подростков с впервые выявленным СД1 частота выявления IAA составляет 4,3%. В нашем исследовании уровень IAA находился в диапазоне от 5% до 14% в группе пубертатных пациентов и от 10% до 29% в группе допубертатных пациентов с постепенным уменьшением показателей частоты встречаемости по мере увеличения длительности заболевания. Более частое выявление положительного уровня IAA в нашем исследовании, вероятно, связано с получаемой инсулинотерапией пациентами и активным аутоиммунным процессом в начале заболевания с постепенным уменьшением его выраженности по мере увеличения длительности заболевания.

Zanone M.M. и соавт. [21] оценили частоту GADA, IA-2A и ICA у 63 детей с впервые выявленным СД1 (средний возраст при обследовании $7,5 \pm 4$ года) и у 91 подростка с СД1 (средний возраст при обследовании $14,7 \pm 1,6$ года, средняя продолжительность заболевания $7 \pm 3,5$ года), контрольную группу составили дети без СД1. Было установлено, что частота встречаемости GADA у подростков с СД1 составила 44%, что соответствует полученным нами данным — у 41% подростков с длительностью СД1 более 5 лет выявлены GADA. У детей с впервые выявленным СД1 GADA были выявлены в 56%, в то время как в нашем исследовании у допубертатных детей с небольшой длительностью СД1 (до года) GADA определялись чаще — в 64%. Данное различие может быть связано с тем, что в течение первых лет заболевания могут появиться ААт, которые при манифестации отсутствовали. Смежные ре-

зультаты по частоте выявления GADA у детей допубертатного возраста при разной продолжительности СД1 были получены в исследовании Cheng B.W. и соавт. [22]: у 72,6% пациентов с длительностью СД1 менее 1 года, у 53,7% с длительностью 3–6 лет, 33,3% с длительностью заболевания более 6 лет были выявлены положительные GADA против 64, 48 и 36% в соответствующих группах нашего исследования.

В недавно проведенном британском исследовании с участием 3312 человек GADA чаще выявлялись у взрослых с СД1, а IA-2A и ZnT8A у детей младше 17 лет [15]. По результатам нашей работы, у детей с манифестацией СД1 в период полового созревания процент положительных уровней GADA и ZnT8A был выше. Учитывая отсутствие статистически значимой разницы в выявлении GADA и ZnT8A в группе детей с длительностью заболевания менее 1 года, можно говорить о высокой специфичности данных видов антител в детском возрасте. При оценке IA-2A установлено, что период сероконверсии приходится на первые 5 лет после клинической манифестации заболевания с превалированием определения положительного уровня у пациентов с манифестацией СД в пубертате. В то время как у детей с манифестацией в допубертатном возрасте IA-2A встречаются реже.

Подводя итог вышеуказанным сравнениям нашей работы с зарубежными исследованиями, можно сделать выводы: положительный уровень ААт определялся чаще в группе пациентов с длительностью СД1 менее 1 года, в первые 5 лет частота выявления каждого вида ААт значимо не снижается, процент пациентов с определяемым уровнем ААт через 5 лет после манифестации остается высоким и составляет около 50% от общего числа пациентов. Во всех группах один или более вид ААт выявлялся статистически значимо чаще у пациентов с СД1, манифестировавших в период пубертата.

Измерение С-пептида является общепринятым методом количественной оценки функции β -клеток. Исследование С-пептида натошак может использоваться как рутинный диагностический метод, в свою очередь, измерение уровня стимулированного С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком — основной критерий оценки эндогенной секреции инсулина при СД. В нашем исследовании у 40% пациентов от общего числа обследуемых сохранялась остаточная функция β -клеток, что соответствует данным больших обсервационных исследований [4, 23]. У 35% пациентов с СД1, диагностированным после 18 лет, С-пептид определяется через 10–19 лет после постановки диагноза, по сравнению с 9% людей, у которых СД1 диагностирован до 18 лет [4]. По полученным данным, у детей, заболевших СД1 в допубертатном возрасте, реже встречалась сохранная или нормальная секреция С-пептида натошак, в сравнении с детьми, которым диагноз был установлен в период пубертата. Особый интерес представляют пациенты с длительностью СД1 более 5 лет, имеющие определяемую секрецию С-пептида. В нашем исследовании в 3-й группе 23% пациентов имели определяемую базальную секрецию С-пептида. Исследование Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) показало, что у 33% детей при длительности СД менее 5 лет и у 3% при длительности заболевания от 5 до 15 лет стимулированный уровень С-пептида

был выше 0,2 нмоль/л (0,6 нг/мл) [24]. Среди наших пациентов с длительностью СД1 более 5 лет медиана стимулированного уровня С-пептида через 2 ч в группе с манифестацией в пубертате составила 1,97 нг/мл, а в допубертатном возрасте — 0,45 нг/мл.

DCCT также показало, что сохранная секреция эндогенного инсулина, оцениваемая по уровню С-пептида, улучшает клиническое течение СД1, а также приводит к снижению частоты развития острых и хронических осложнений заболевания [25]. Необходимы дальнейшие исследования с прицельным изучением групп пациентов с сохранной секрецией С-пептида, что может помочь в понимании физиологии истощения пула инсулин-продуцирующих клеток и разработке лекарственных препаратов, направленных на сохранение их функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у детей с СД1 наблюдалась высокая частота выявления ААт, с длительностью СД1 более 5 лет около половины детей были серопозитивными — 54% случаев. В нашем исследовании GADA и ZnT8A показали высокую информативность на момент клинической манифестации СД1. Несмотря на определение 4 видов антител, доля серонегативных пациентов в нашей группе составила 23,7%, что может говорить о наличии у них идиопатического СД1 или об отрицательной серокон-

версии. Более высокие уровни С-пептида статистически значимо чаще встречались у пациентов с манифестацией в пубертате вне зависимости от длительности СД1. Несмотря на тенденцию к снижению количества пациентов с определяемым уровнем С-пептида с увеличением продолжительности заболевания, у 23% обследуемых детей выявляется сохранная функция β -клеток, что требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания № 123021000040-9.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Романенкова Е.М. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Зуфарова Ю.М. — написание текста, анализ и интерпретация данных; Сорокин Д.Ю. — написание текста, анализ и интерпретация данных; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Сечко Е.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Никанкина Л.В. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846-2853. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0676>
- Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, et al. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia*. 2005;48(11):2221-2228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1949-2>
- Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care*. 2012;35(3):465-470. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1236>
- Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):476-481. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1952>
- Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2014;63(2):739-748. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0881>
- Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical impact of residual c-peptide secretion in type 1 diabetes on glycemia and microvascular complications [published correction appears in *Diabetes Care*. 2021 Feb 5] [published correction appears in *Diabetes Care*. 2021;44(4):1072]. *Diabetes Care*. 2021;44(2):390-398. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>
- Yu MG, Keenan HA, Shah HS, et al. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3252-3263. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI127397>
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 145-154. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):145-154. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):7-19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Saharnyj diabetes 1 tipa u detej*. Moscow: Ministerstvo Zdravooohranenija Rossijskoj Federacii; 2021. (In Russ.)].
- Patel SK, Ma CS, Fourlanos S, Greenfield JR. Autoantibody-negative type 1 diabetes: A neglected subtype. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):295-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.02.001>
- Vipin VP, Zaidi G, Watson K, et al. High prevalence of idiopathic (islet antibody-negative) type 1 diabetes among Indian children and adolescents [published correction appears in *Pediatr Diabetes*. 2022;23(4):527]. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(1):47-51. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13066>
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-2479. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
- Bravis V, Kaur A, Walkey HC, et al. Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020904. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020904>
- Głowińska-Olszewska B, Michalak J, Łuczyński W, et al. Organ-specific autoimmunity in relation to clinical characteristics in children with long-lasting type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(6):69-82. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0190>

17. Decochez K, Tits J, Coolens JL, et al. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2000;23(6):838-844. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.838>
18. Wilmot-Roussel H, Lévy D-J, Carette C, et al. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):244-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.01.002>
19. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(S1):525-530.
20. Тимофеев А.В., Горст К.А., Уваров В.Ю., и др. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β-клеток. Классический иммунофлюоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину // *Сахарный диабет*. — 2016. Т. 19. — №4. — С. 331-340. [Timofeev AV, Gorst KA, Uvarov VY, et al. Diagnostic value of islet autoantibody assays practised in Russia. Classic immunofluorescence islet cell antibody assay, immunoradiometric glutamic acid decarboxylase antibody assay, and ELISA tyrosine phosphatase antibody and insulin antibody assays. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):331-340. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8032>
21. Zanon MM, Catalfamo E, Pietropaolo SL, et al. Glutamic acid decarboxylase and ICA512/IA-2 autoantibodies as disease markers and relationship to residual β-cell function and glycemic control in young type 1 diabetic patients. *Metabolism*. 2003;52(1):25-29. doi: <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50003>
22. Cheng BW, Lo FS, Wang AM, et al. Autoantibodies against islet cell antigens in children with type 1 diabetes mellitus. *Oncotarget*. 2018;9(23):16275-16283. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24527>
23. Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 155-165. [Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):155-165. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>
24. Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(2):261-270. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0100-8>
25. Hao W, Gitelman S, DiMeglio LA, et al. Fall in C-peptide during first 4 years from diagnosis of type 1 diabetes: Variable relation to age, HbA1c, and insulin dose. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1664-1670. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0360>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Романенкова Елизавета Михайловна** [Elizaveta M. Romanenkova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>; Researcher ID: AAB-7186-2021; eLibrary SPIN: 6190-0118; e-mail: romanenkovae@list.ru

Зуфарова Юлдуз Муроджоновна [Iulduz M. Zufarova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-0425>; Researcher ID: AGE-4004-2022; eLibrary SPIN: 7553-9512; e-mail: iulduzzufarova@gmail.com

Сорокин Даниил Юрьевич [Daniil Y. Sorokin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9815-2309>; Researcher ID: HJY-5714-2023; e-mail: daniilsorokin007@gmail.com

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-1151>; Researcher ID: S-3979-2016; Scopus Author ID: 6701334405; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com

Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; Researcher ID: S-4114-2016; Scopus Author ID: 55880018700; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3199-4998>; Researcher ID: AAL-8725-2021; Scopus Author ID: 57190192821; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-library SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; Researcher ID: B-6627-2017; Scopus Author ID: 6507632848; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Романенкова Е.М., Зуфарова Ю.М., Сорокин Д.Ю., Еремина И.А., Сечко Е.А., Никанкина Л.В., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. Профиль островковых аутоантител и остаточная функция бета-клеток в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 204-212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romanenkova EM, Zufarova IM, Sorokin DY, Eremina IA, Sechko EA, Nikankina LV, Peterkova VA, Bezlepkina OB, Laptev DN. Islet autoantibodies and residual beta-cell function in children with type 1 diabetes depending on age of manifestation. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):204-212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>