

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 1 ТИПА В РОССИИ



© Л.С. Созаева¹, Л.И. Зильберман¹, Г.Н. Светлова¹, Е.А. Андрианова¹, М.А. Карева¹, О.Н. Иванова¹, С.М. Степанова¹, Л.В. Савельева¹, А.Ю. Майоров¹, Е.А. Трошина¹, Е.М. Орлова¹, Э.С. Хусби², В.А. Петеркова¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

²Университет Бергена, Берген, Норвегия

ОБОСНОВАНИЕ. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС 1 типа) – редкое наследственное аутоиммунное заболевание, возникающее в результате мутаций в гене аутоиммунного регулятора (*AIRE*) и характеризующееся полиорганной дисфункцией. Сахарный диабет (СД) является одним из компонентов этого заболевания.

ЦЕЛЬ. Определение частоты СД среди пациентов с АПС 1 типа в России, выявление клинических и иммунологических особенностей его течения.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 113 пациентов с АПС 1 типа, 16 человек из которых имели нарушения углеводного обмена. Исследование антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), цинковому транспортеру-8 (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA2), инсулину (IAA) и островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) было проведено 30 пациентам с АПС 1 типа без СД и 11 пациентам с АПС 1 типа и СД. Исследование уровня антител проводилось при помощи иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота СД в группе пациентов с АПС 1 типа в России составила 14,1% (16/113). Медленно-прогрессирующее течение СД имели 19% пациентов (3/16). При исследовании отмечено, что методы исследования антител к IAA и ICA обладают низкой специфичностью и чувствительностью для диагностики СД при АПС 1 типа. Методы исследования антител к IA2 и ZnT8 обладают высокой специфичностью (100% и 97%), но низкой чувствительностью (42% и 33,3%). Метод определения антител к GAD менее специфичен (70%), а чувствительность его также низкая (58,3%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота СД у пациентов с АПС 1 типа в России высокая по сравнению с данными авторов из других стран. Около 20% пациентов с АПС 1 типа и СД в России имеют медленно-прогрессирующее течение. Наибольшей специфичностью по отношению к СД у пациентов с АПС 1 типа обладают антитела к IA2 и ZnT8, однако чувствительность их низкая.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа; *AIRE*; сахарный диабет; антитела; глутаматдекарбоксилаза; тирозинфосфатаза; цинковый транспортер-8; инсулин; β -клетки поджелудочной железы

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1 IN RUSSIA

© Leila S. Sozaeva¹, Lubov I. Zilberman¹, Galina N. Svetlova¹, Ekaterina A. Andrianova¹, Maria A. Kareva¹, Olga N. Ivanova¹, Svetlana M. Stepanova¹, Larisa V. Savelyeva¹, Alexander Y. Mayorov¹, Ekaterina A. Troshina¹, Elizaveta M. Orlova¹, Eysteine Husebye², Valentina A. Peterkova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²University of Bergen, Bergen, Norway

BACKGROUND. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS type 1) is a rare inherited autoimmune disease caused by mutations in *AIRE* gene (autoimmune regulator) and characterized by list of components. Diabetes mellitus (DM) can be one of components of this disease.

AIMS. To show frequency of DM in patients with APS type 1 in Russia, to describe clinical and immunological aspects of DM in patients with APS type 1

MATERIALS AND METHODS. 113 patients have been enrolled in the study, 16 of them had DM (15/16) or impaired glucose tolerance (1/16). Antibodies against glutamate decarboxylase, tyrosine phosphatase, zinc transporter-8, insulin and β -cells of pancreas were investigated in 30 patients with APS type 1 without DM and in 11 patients with APS type 1 and DM. ELISA test was used for detection autoantibodies.

RESULTS. Frequency of DM in patients with APS type 1 in Russia is 14.1% (16/113). Some patients had slow-progressive DM – 19%(3/16). Antibodies against insulin and β -cells were not specific and also were not sensitive markers for DM in APS type 1.



Antibodies against tyrosine phosphatase and zinc transporter-8 test showed high specificity (100% и 97%), but low sensitivity (42% и 33,3%). Antibodies against glutamate decarboxylase were less specific (70%) and had very low sensitivity (58,3%).

CONCLUSIONS. Frequency of DM in patients with APS type 1 in Russia is high to compare to other countries. 20% of Russian patients had slow-progressive course of DM. Antibodies against tyrosine phosphatase and zinc transporter-8 were the most specific for DM in patients with APS type 1, but sensitivity of these antibodies was low.

KEYWORDS: autoimmune polyglandular syndrome type 1; *AIRE*; diabetes mellitus, antibodies, glutamate decarboxylase; tyrosine phosphatase; zinc transporter-8; insulin; β -cells of pancreas

Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа (АПС 1 типа) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся аутоиммунным полиорганным поражением. Причиной заболевания являются дефекты в гене *AIRE* (AutoImmune REgulator). Продукт гена *AIRE* является транскрипционным фактором, индуцирующим экспрессию периферических тканеспецифических антигенов в клетках тимуса, участвует в механизмах негативной селекции Т-лимфоцитов в тимусе и играет существенную роль в формировании центральной иммунологической толерантности. Функция белка аутоиммунного регулятора до конца не ясна и продолжает изучаться [1, 2]. Мутации в гене *AIRE* удается обнаружить у подавляющего числа пациентов с характерной клинической картиной. На сегодняшний день описано более 100 мутаций в гене *AIRE*, но для каждой популяции существуют наиболее частые мутации (HMGD). Для российской популяции самой частой оказалась так называемая «финская» мутация R257*, которая приводит к образованию стоп-кодона и укороченного белка [3]. Наличие широкого спектра органспецифических антител в крови пациентов с АПС 1 типа подтверждает его аутоиммунную природу. Недавно выявлен новый класс антител к цитокинам, которые в высоком уровне также определяются у пациентов с АПС 1 типа, а некоторые из них (антитела к интерферону омега) являются высокоспецифичными и могут служить основным диагностическим критерием [4].

Для АПС 1 типа синдрома характерно наличие трех главных клинических компонентов: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, которые проявляются в 65–100% случаев в разном сочетании. Наличие двух из этих компонентов является достаточным основанием для диагностики. Помимо трех основных компонентов, у пациентов с АПС 1 типа развиваются другие «малые» – алопеция, витилиго, гипоплазия зубной эмали, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, пернициозная анемия, сахарный диабет (СД), первичный гипогонадизм, гипопитуитаризм на фоне аутоиммунного гипопизита, сухой кератит [5, 6]; описаны и такие более редкие состояния, как аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная тромбоцитопения или красноклеточная аплазия [7, 8]. Клиническая картина отличается у разных пациентов по тяжести, числу компонентов (от одного до десяти), возрасту манифестации и временным промежуткам между появлением новых компонентов [5, 6, 9].

СД является одним из типичных «малых» компонентов АПС 1 типа, частота которого при данном синдроме, по данным разных авторов, колеблется от 2,5 до 18% [3, 5, 10]. Клиническая картина СД при АПС 1 типа в целом схожа с таковой при СД 1 типа (СД1). Аутоиммун-

ный характер СД при АПС 1 типа подтверждается циркуляцией в крови антител к антигенам поджелудочной железы (глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе (IA2), островковым клеткам поджелудочной железы (ICA), инсулину (IAA)), которые также являются маркерами СД1 [5, 11]. Антитела к ZnT8 у пациентов с АПС 1 типа ранее не исследовались. По данным зарубежных авторов, ассоциация между наличием СД у пациентов с АПС 1 типа и гаплотипами HLA II класса, предрасполагающими к развитию СД1, не выявлена [11]. Учитывая моногенный характер АПС 1 типа, известный дефект клеточного звена иммунитета, сочетание с недостаточностью других эндокринных органов, следует полагать, что дебют и течение СД у этих больных могут иметь ряд особенностей.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования являлись определение частоты СД среди пациентов с АПС 1 типа в России, исследование его клинических и иммунологических особенностей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследование были включены 113 пациентов с АПС 1 типа, из них 16 человек имели СД. Было выделено две группы пациентов. Группа 1 – 16 пациентов с СД. Группа 2 – 30 случайно отобранных пациентов с АПС 1 типа без СД.

Ретроспективно оценивались клинические и лабораторные данные, в том числе клиническая характеристика и наличие мутаций в гене *AIRE*, возраст манифестации СД, особенности его дебюта, длительность, инсулинотерапия, уровень HbA_{1c}, базальный уровень глюкозы, инсулина, уровень антител к антигенам поджелудочной железы и стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением инсулина.

Исследование гена *AIRE* у большинства пациентов проводилось ранее нашей группой исследователей [3].

Исследование антител к ICA, IA2, IAA, ZnT8, GAD проводилось иммуноферментным методом (ИФА) в лаборатории клинической иммунологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Критерии соответствия

Диагноз АПС 1 типа был установлен на основании клинических критериев (наличие 2 из 3 основных компонентов) и/или наличия двух мутаций в гене *AIRE*, а также на основании высокого значения антител к интерферону- ω .

Диагноз СД был установлен на основании критериев, предложенных в консенсусе ISPAD 2014 г. [14]: симптомы СД в сочетании со случайным выявлением концентрации глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л; уровень глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; уровень гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки при проведении ПГТТ; при выявлении уровня $HbA_{1c} > 6,5\%$.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование имело ретроспективный характер.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводился забор крови из периферической вены для проведения биохимического и гормонального анализа. Пациентам старше 18 лет проводился ПГТТ с приемом 75 г глюкозы, пациентам детского возраста расчет дозы глюкозы проводился по весу пациента (1,75 г/кг, но не более 75 г). Все пациенты, которым проводились медицинские манипуляции в рамках исследования, подписали информированные согласия (пациенты или их законные представители).

Основной исход исследования

Описана уникальная группа пациентов с АПС 1 типа и СД. Выявлены частота встречаемости СД у пациентов с АПС 1 типа в данной когорте, специфичность и чувствительность методов исследования специфических антител.

Дополнительные исходы исследования

Описаны конкретные клинические случаи нетипичного течения СД.

Анализ в подгруппах

В исследовании пациенты с АПС 1 типа были разделены на 2 группы – пациенты с СД и пациенты без СД. Основным критерием было наличие или отсутствие СД.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с АПС 1 типа с СД и без СД

	Группа 1	Группа 2	Специфичность	Чувствительность	p
Число пациентов, n	16	30			
Возраст (медиана), лет	19,5	23			
Количество компонентов (медиана), n	5	5			
Наличие диады или триады больших компонентов, %	87,5	86,7			
Положительные 1 и более антител (IAA, IA2, ICA, GAD), %	100	33			<0,01
Положительные антитела к ICA, %	0	3,3			>0,05
Положительные антитела к IA2, %	42	0	100	42	<0,01
Положительные антитела к GAD, %	58	30	70	58	>0,05
Положительные антитела к IAA, %	0	6,7			>0,05
Положительные антитела к ZnT8, %	33	3,3	97	33	<0,01

Примечания: IAA – антитела к инсулину; ICA – антитела к островковым клеткам поджелудочной железы; IA2 – антитела к тирозинфосфатазе; GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе; ZnT8 – антитела к цинковому транспортеру 8

Методы регистрации исходов

Клинический осмотр, биохимические и гормональные тесты, молекулярно-генетический анализ гена *AIRE*.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола проведения исследования проведена в локальном этическом комитете ФГБУ Эндокринологический научный центр, протокол № 11 от 23.10.2013.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных проведен при помощи пакета статистических программ Statistica 8. В исследовании определялись медиана, средняя, интерквартильный размах, специфичность и чувствительность стандартными методами. Достоверность различия частот определялась путем построения таблиц сопряженности и с использованием χ^2 Пирсона, для сравнения средних в двух независимых выборках использовался U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

113 пациентов с АПС 1 типа.

Основные результаты исследования

Всего в базе пациентов с АПС 1 типа Института детской эндокринологии состояли на момент исследования 113 пациентов (Ж/М = 63/50=1,26), медиана возраста была 19,4 лет [2,7; 44,6]. У 16 человек (14,2%) был СД (табл. 1).

Группа 1. Пациенты с АПС 1 типа и СД

Группу 1 составили 16 человек (соотношение Ж:М=1:1, средний возраст 19,5 лет [13;25,5]). Классическая клиническая триада основных компонентов наблюдалась у 6 пациентов. Число компонентов, выявленных у пациентов, составило 5 [2;10].

Таблица 2. Порядок манифестации компонентов, AIRE мутации, аутоантитела у пациентов с АПС 1 типа и СД

Пациент №	Возраст	Компоненты (возраст манифестации)	Возраст манифестации	Мутации в гене AIRE	Инсулино-терапия	HbA _{1c} (N. <0,95)	АТ к ICA (N. <0,95)	АТ к IA2 (N. <8)	АТ к GAD (N. <1,0)	АТ к IAА (N. <10)	АТ к ZnT8 (N. <15)
1	27	ХНН (7), ГПТ (6), ХКСК (5), АГ (6), ГТ (11), М (6), ПА (2+)	13	R257*/R257*	+	9,0	-	-	+	-	-
2	11	ГПТ (5), В (9), ГТ (9), ГЗЭ (9), М (9), ХНН (1+)	8	R257*/R257*	+	9,2	-	+	-	-	+
3	19	ГПТ (11), ХНН (13), В (17), ТИН?	15	T16M/821delG	-	6,6	-	+	+	-	+
4	15	ХНН (12), ПА (5), В (9), М (5), ГЗЭ (12)	13	p.Leu323serfs*51/P326L	-	5,1	-	+	-	-	+
5	5*	ХНН (5), ХКСК (1), М, АГ (3), ГТ (5)	1.5	R257*/R257*	+	нд	-	-	-	-	-
6	22*	ГПТ (6), ХКСК (11), ХНН (11)	2+	R257*/R257*	+	5,3	-	-	-	-	-
7	26	ГПТ (1+), ХКСК (1), АГ (15), ПА (1+), А (15)	9	R257*/R257*	+	6,8	-	-	+	-	-
8	11	ХКСК (3), ГПТ (4), ХНН (5)	2.8	R257*/A58V	+	8,0	-	+	+	-	+
9	15*	ХКСК (1), МД (4), ГПТ (7), М (6), А (6), ХНН (14), ГТ (7), ПА (1+), ХПН (13), ДГР (7)	12	R257*/R257*	+	-	-	-	+	-	-
10	28	ГПТ (1), ХНН (14), В (13), ПР, ПТ (14), ГТ (14)	14	R257*/R257*	+	9,6	-	-	+	-	-
11	21	ГПТ (15), ХНН (15), ХКСК (15), М, А (15)		R257*/R257*	+	7	-	-	+	-	-
12	28	ХКСК (1+), ГПТ (11), М (4), В (19)		R257*/R257*	+	нд	-	-	-	-	-
13	23	ГПТ (10), ХНН (14), А, ГЗЭ, В (20), ПР (2,5)		R257*/R257*		7,2	-	-	-	-	-
14	21	ХКСК (0), АГ (4), ХНН		R257*/R257*		нд	-	-	+	-	-
15	11	ГПТ (3), ХКСК (5), ХНН (5), ГЗЭ, М (8), А (8)		R257*/R257*		6	-	+	-	-	-
16	12	СД (9), ГПТ (10)	9	T16M/ K83E	+	10,5	-	-	+	-	нд

Примечания: ХНН – хроническая первичная надпочечниковая недостаточность; ГПТ – гипопаратиреоз; ХКСК – хронический кожно-слизистый кандидоз; АГ – аутоиммунный гепатит; ГТ – гипогонадизм; ГТ – гипотиреоз; М – мальабсорбция, ГЗЭ – гипоплазия зубной эмали; В – витилиго; ПА – пернициозная анемия; А – алопеция; МД – метафазарная дисплазия; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ПР – пигментный ретинит; ПТ – птоз; нд – нет данных, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит; АТ – антитела

«+» – высокое значение антител

«-» – низкое значение антител

Пустая клетка – исследование не проводилось

Таблица 3. Пероральный глюкозотолерантный тест пациента №3

Показатели	0 мин		30 мин		60 мин		90 мин		120 мин	
	0	24	0	24	0	24	0	4	0	24
Период с момента диагностики СД, мес	0	24	0	24	0	24	0	4	0	24
С-пептид, нг/мл	2,41	1,3	3,5	1,1	4,4	1,9	6,3	2,3	8,2	4,7
Инсулин, мкЕд/мл	7,44	3,0	14,5		18,7	8,0	30		35	15,6
Глюкоза, ммоль/л	5,9	4,7	8,1	6,8	15,1	11,7	16	14	14,6	16,5

Примечания: пероральный глюкозотолерантный тест с использованием 75 г моногидрата глюкозы с определением уровней глюкозы в венозной крови, инсулина и С-пептида через 30, 60, 90 и 120 мин

Таблица 4. Пероральный глюкозотолерантный тест пациента №4

Показатели	0 мин		30 мин		60 мин		90 мин		120 мин	
	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8
Период с момента диагностики СД, мес	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8
С-пептид, нг/мл	1,8	1,1	3,1	1,8	4,4	2,9	5,1	2,0	6,2	3,8
Инсулин, мкЕд/мл	9,91	4,3	28	8,4	44,3	21,2	54,4	23,1	64,1	20,0
Глюкоза, ммоль/л	3,9	4,3	5,5	4,8	6,7	7,7	8,0	8,7	8,4	8,5

Примечание: пероральный глюкозотолерантный тест с использованием 75 г моногидрата глюкозы с определением уровней глюкозы в венозной крови, инсулина и С-пептида через 30, 60, 90 и 120 мин

Тринадцати пациентам диагноз СД был установлен на основании выявления симптомов СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела, глюкозурия, кетоз) и уровня глюкозы в плазме крови более 11,1 ммоль/л. Этим пациентам была назначена терапия инсулином. У трех пациентов клинические симптомы гипергликемии отсутствовали, а нарушение углеводного обмена было выявлено при проведении ПГТТ (пациенты №3, 4, 16 табл. 2, 3, 4).

Медиана возраста выявления нарушений углеводного обмена составила 13 [9;17] лет. Временной интервал между развитием первого компонента АПС 1 типа и СД составил 9 [4;10] лет. Медиана длительности заболевания СД составила 2,5 [1;4,75] года. Инсулинотерапию получали на момент исследования 13 из 16 пациентов. Пациентам 3, 6 изначально был назначен инсулин (пролонгированный инсулин в дозе 1–2 Ед), но постепенно потребность в инсулине снижалась до полной отмены. В настоящий момент нормогликемия на фоне диетотерапии сохраняется у двух пациентов без инсулинотерапии (№4, 16). У одного пациента (№3) компенсация СД без инсулинотерапии наблюдалась в течение 48 мес, а в настоящий момент пациент получает инсулинотерапию не регулярно, а только на приемы высокоуглеводной пищи (1–2 Ед инсулина на порцию пищи, содержащей более 40 г углеводов). У пациентов, находящихся на регулярной инсулинотерапии, медиана суточной дозы инсулина составляла 0,83 [0,6;94] Ед/кг/сут. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составил 7,2 [6;9,2] % (табл. 2).

У 12 пациентов из группы с СД исследовались антитела к GAD, ICA, IA2, ZnT8, а антитела к IAA исследовались у 11.

У 11 пациентов выявлен высокий уровень антител хотя бы к одному из антигенов. Высокие значения антител к IA2 были у 42% (5/12) пациентов, к ZnT8 – у 33% (4/12), к GAD – у 58% (7/12). Антитела к ICA и IAA не определялись ни у одного пациента.

Три пациента из группы 1 погибли в возрасте 12, 15 и 33 лет. Точная причина смерти двух пациентов (№5, 6) неизвестна (в течение последних лет не наблюдались

в ЭНЦ), пациент №9 погиб от хронической почечной недостаточности на фоне тубулоинтерстициального нефрита.

Анализ гена *AIRE* выявил мутацию R257* в гомозиготном состоянии у 12 пациентов, у 4 пациентов были выявлены компаундные гетерозиготные мутации T16M/821delG, p.Leu323sefs*51/P326L, 257X/A58V, R257*/S185*, T16M/ K83E.

Клиническая характеристика и генотип пациентов группы 1 представлены в табл. 2.

Группа 2. Пациенты с АПС 1 типа без СД

Группу 2 составили 30 пациентов (соотношение М:Ж = 1:1,6). Медиана возраста в этой группе на момент исследования составила 23 [16;28] года. Медиана числа компонентов у каждого пациента составила 5 [2;10]

AIRE (R257*) встречалась в 85% аллелей; у 73,3% пациентов в гомозиготном состоянии, у 23,3% – в гетерозиготном, у 20% пациентов выявлены другие мутации в сочетании с мутацией R257*, у одной пациентки генетическое исследование не проводилось (диагноз установлен на основании клинической картины и высокого уровня антител к интерферону-ω); у одного пациента выявлена гетерозиготная мутация R257*, второй мутации обнаружить не удалось.

Всем пациентам из этой группы проводились иммунологические исследования. Положительные антитела к GAD были выявлены у 30% пациентов, к ICA – 3,3%, к IAA – 6,7%, к IA2 – 0%, к ZnT8 – 3,3% (табл. 1).

Приводим подробное описание трех пациентов с АПС 1 типа и особенностями нарушения углеводного обмена.

Пациент №3

Пациент, 18 лет, от неродственного брака, наблюдался в Институте детской эндокринологии ЭНЦ с 11 лет, когда на основании наличия судорожного синдрома, гипокальциемии, гиперфосфатемии и низкого уровня паратормона был выявлен гипопаратиреоз. В 12 лет появились признаки слабости, потемнение кожных покровов, диагностирована первичная надпочечниковая

недостаточность, что позволило на основании клинических критериев установить АПС 1 типа. В гене *AIRE* были обнаружены компаундные гетерозиготные мутации T16 [T,M] и 821delG.

СД установлен при плановом обследовании в 16 лет на основании повышения глюкозы в плазме крови до 14,4 ммоль/л на 120 мин при проведении ПГТТ, повышенного уровня HbA_{1c} до 6,4%. Уровни секреции инсулина и С-пептида сохранялись в пределах нормальных значений – максимальные стимулированные концентрации на ПГТТ составили соответственно 29,3 мкЕд/л и 5,2 нг/мл. Уровни антител к ICA и IAA не были повышены, а уровень антител к GAD был повышен незначительно (1,01 Ед/мл при норме <1 Ед/мл), антитела к IA2 не исследовались. При проведении суточного мониторирования гликемии на фоне обычного питания максимальное повышение гликемии составило 10,5 ммоль/л. Доза глюкокортикоидов (гидрокортизона) соответствовала заместительной и составляла 9,5 мг/м²/сут, что не должно было привести к нарушениям углеводного обмена. Пациенту была назначена терапия инсулином детемир в дозе 4 Ед/сут, что привело к нормализации показателей гликемии. В домашних условиях инсулинотерапия самостоятельно была отменена, но пациент соблюдал низкоуглеводную диету, соответствующую 5–7 ХЕ в сутки.

Через 12 мес после диагностики СД уровень HbA_{1c} составил 5,8%. При проведении стандартного ПГТТ уровень глюкозы плазмы повысился до 14,6 ммоль/л на 120 мин, но при этом определялась нормальная секреция инсулина (табл. 3). Во время суточного мониторирования (CGMS) гликемии максимальное повышение уровня глюкозы крови составило 9,7 ммоль/л. Также выявлены слабopоложительные значения антител к GAD (1,12 Ед/л при норме 0–1) и IA2 (19 Ед/л при норме 0–15). Антитела к ZnT8 в тот момент не исследовались.

Через 24 мес после выявления СД на фоне низкоуглеводной диеты (6–8 ХЕ в сутки) при отсутствии инсулинотерапии уровень HbA_{1c} составил 5,8%. По данным ПГТТ (табл. 3), по сравнению с предыдущим тестом отмечалась тенденция к снижению базальных и стимулированных значений ИРИ и С-пептида, которые, тем не менее, оставались в пределах нормальных значений. Антитела к GAD, IA2, ICA, IAA были в пределах нормальных значений, а антитела ZnT8 – повышены (27 МЕ/мл при норме <15 МЕ/мл).

Масса тела пациента на низкоуглеводной диете оставалась стабильной (ИМТ=19,24 кг/м²), самочувствие не изменилось.

Таким образом, у мальчика с классическими проявлениями АПС 1 типа в течение двух лет после выявления СД отмечались нормальный уровень HbA_{1c} и сохранная секреция С-пептида и инсулина, что позволило в течение этого времени воздерживаться от инсулинотерапии.

Через 4 года (48 мес) от момента установления у пациента СД отмечалось повышение уровня HbA_{1c} до 6,6%, а постпрандиальная гликемия, по данным суточного мониторирования гликемии, достигала 15 ммоль/л, в связи с чем была инициирована инсулинотерапия малыми дозами инсулина аспарт (только на приемы высокоуглеводной пищи – по 1–2 Ед инсулина на порцию пищи, содержащей более 40 г углеводов).

Пациент № 4

В Институте детской эндокринологии наблюдается ребенок, у которого с 3 лет отмечалось резкое снижение слуха после перенесенного ОРВИ и установлена нейросенсорная тугоухость. В 5 лет была выявлена B_{12} -дефицитная анемия, а также появились симптомы мальабсорбции. В 9 лет появились очаги витилиго на лице. В 11 лет была установлена первичная надпочечниковая недостаточность. Возраст манифестации, сочетание с пернициозной анемией и витилиго характерны для аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, в том числе в составе АПС 1 типа. У мальчика был выявлен высокий уровень антител к интерферону- ω , что подтверждает наличие АПС 1 типа. В гене *AIRE* выявлены две мутации: p.R257* и p.P326L. Ребенок получал заместительную терапию кортефом (10,2 мг/м²/сут), кортинеффом, витамином B_{12} и проходит регулярные обследования соответственно рекомендациям по наблюдению за пациентами с АПС 1 типа, которые включают в себя систематический контроль глюкозы и HbA_{1c} .

В возрасте 13 лет выявлен повышенный уровень HbA_{1c} (6,1%), в связи с чем проведен ПГТТ, и через 2 ч отмечалось повышение глюкозы плазмы до 8,4 ммоль/л. В иммунологическом анализе крови были выявлены высокие значения антител к IA2 (400 Ед/мл) и ZnT8 (500 Ед/мл), при низких значениях антител к GAD, IAA, ICA. Пациент на момент обследования имел ожирение (SDСимт +2,25), в связи с чем была рекомендована низкоуглеводная и низкокалорийная диета (табл. 4). Пациент придерживался диеты (до 6 ХЕ в сутки), и через 8 мес было отмечено значительное снижение массы тела (SDСимт=+1,72).

При повторном проведении ПГТТ сохранялась нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), нормальная инсулиновая секреция, но по сравнению с предыдущим тестом отмечается снижение базальных и стимулированных уровней ИРИ и С-пептида (табл. 4).

Учитывая генетическое аутоиммунное заболевание с высокой частотой аутоиммунного СД, высокий уровень антител к IA2 и ZnT8, снижение инсулиновой секреции, мы предположили, что у пациента наблюдался дебют аутоиммунного СД, который имел латентное течение.

Пациент № 6

У пациента с классическим течением АПС 1 типа (наличием трех основных компонентов) в возрасте 20 лет выявлена гипергликемия 18 ммоль/л без кетоацидоза, назначена терапия инсулином в дозе 10 Ед/сут, на фоне которой сохранялась нормогликемия. Через 1 год после начала инсулинотерапии в связи с развитием тяжелых гипогликемических состояний инсулин был отменен, на фоне чего в течение последующих двух лет глюкоза плазмы сохранялась в пределах нормальных значений без сахароснижающей терапии и диеты. Через три года после манифестации СД HbA_{1c} составил 5,3%. В дальнейшем пациент в ЭНЦ не наблюдался, состояние углеводного обмена не известно. Пациент умер в возрасте 33 лет, предположительно, от острого адреналового криза.

Дополнительные результаты исследования

Описаны клинические случаи нетипичного течения СД у пациентов с АПС 1 типа.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В данном исследовании рассчитана частота СД в российской когорте пациентов с АПС 1 типа, которая составила 14,1%. Из этой группы пациентов медленно-прогрессирующее и атипичное течение СД выявлено у 19%. Рассчитаны показатели специфичности и чувствительности методов определения антител к GAD, IA2, ICA, IAA, ZnT8.

Обсуждение основного результата исследования

Среди российских пациентов с АПС 1 типа частота СД составила 14,1% и оказалась достаточно высокой по сравнению с данными большинства других исследований. Так, СД среди АПС 1 типа выявлен у 5,2% пациентов в Сардинии, 4% среди иранских евреев, 5% по данным французской группы ученых [5, 11, 12, 13]. Лишь в финском исследовании, куда входит самое большое число пациентов и где самые длительные сроки наблюдения, 18% пациентов с АПС 1 типа имеют СД. В российской когорте пациентов средний возраст составляет 19,4 года на момент данного исследования, что значительно меньше среднего возраста финских пациентов (32,9 лет), следовательно, по мере наблюдения число больных СД еще может возрасти.

Можно предположить, что колебания частоты СД при АПС 1 типа, по данным разных стран, могут быть связаны с различной распространенностью СД1 в популяциях – заболеваемость очень высокая в одних странах (Финляндия, Норвегия, Швеция, Канада) и низкая в ряде других (Китай, Таиланд, Корея, Япония) [14]. Например, заболеваемость СД1 в Финляндии составляет 52,6 случая на 100 000, что соответствует также и высокой частоте СД (18%) среди финских пациентов с АПС 1 типа [15]. Заболеваемость СД1 в Норвегии также очень высока в общей популяции, однако частота СД среди пациентов с АПС 1 типа гораздо ниже (9%). В России относительно невысокий показатель заболеваемости СД1 (11,01 на 100 000), что не позволяет объяснить довольно высокую частоту СД при АПС 1 типа.

Как для финской, так и для российской когорты пациентов с АПС 1 типа самой частой мутацией в гене *AIRE* является R257*, в то время как, например, для Норвегии и Сардинии характерны другие мутации [3, 5, 9]. Возможно, такой генотип является предрасполагающим для развития СД, однако на сегодняшний день для этого нет доказательств. Кроме того, не все пациенты в нашей группе 1 имеют частую мутацию [3].

По данным литературы, у пациентов с СД на фоне АПС 1 типа выявляются те же антитела, что и при СД1 – к GAD, IA2, ICA [11, 12], антитела к ZnT8 у пациентов с АПС 1 типа ранее не исследовались.

По данным различных исследований, у пациентов с СД1 антитела к GAD определяются в 64–75%, к IA2 – 61–77%, IAA – 44–92%, ZnT8 – 61–80%, ICA – 81–84% [16–19]. Антитела к хотя бы одному из первых трех антигенов определяются приблизительно в 86%, а к одному из четырех перечисленных антигенов – приблизительно

в 96% случаев [17, 18]. Следует обратить внимание на то, что обнаружение АТ к антигенам поджелудочной железы коррелирует с меньшей длительностью течения СД [16]. Анализ уровня антител к ZnT8 у пациентов с АПС 1 типа по данным доступной нам литературы не опубликован. Антитела к GAD, IA2, IAA, ICA исследовались у пациентов с АПС 1 типа другими авторами. Антитела к GAD и IAA у пациентов с СД1 и АПС 1 типа с СД встречались приблизительно в одинаковом проценте случаев, в то время как антитела к IA2, по данным зарубежных авторов, встречаются у пациентов с АПС 1 типа и СД реже, чем у пациентов с СД1, в нашем исследовании данный тип антител был высоким в половине исследованных образцов.

Известно несколько исследований по определению уровня антител к IAA, IA2, GAD и ICA у пациентов с АПС 1 типа. В исследовании Gylling M и соавт. было включено 68 пациентов с АПС 1 типа из Финляндии, из них 12 человек имели СД. У 11 человек определение антител проводилось до клинической манифестации и непосредственно в момент дебюта СД, у одного пациента – только через 2 года после манифестации. У 11 пациентов антитела к IA2 выявлены в 36,3%, IAA – в 36,3%, ICA – в 54,5%, GAD – в 72,7% случаев. В сыворотке последнего пациента определялись положительные значения антител к GAD и не было антител к другим антигенам, что могло быть связано с упущенным периодом положительных антител. У 48 пациентов, не имеющих СД, антитела к IA2 выявлены в 4%, IAA – в 0%, ICA – в 54,5%, GAD – в 22,9%. Исходя из этих данных, исследователи заключили, что антитела к IA2 и IAA являются более специфичными (специфичность составила 95,8% и 100% соответственно), но менее чувствительными (36,3% и 36,3%) в сравнении с антителами к GAD (специфичность 64,6%, чувствительность 72,2%) и ICA (специфичность 79,2%, чувствительность 54,5%) [11]. Сниженная специфичность антител к GAD может быть связана с тем, что данный антиген экспрессируется не только в островках поджелудочной железы, а также и в нервной ткани, в связи с чем анти-GAD-антитела не могут быть достаточно надежными маркерами аутоиммунного СД у пациентов с АПС 1 типа.

В исследовании Proust-Lemoine E и соавт., в которое были включены 14 пациентов с АПС 1 типа из Франции, только у одного был выявлен СД. Из всей группы вместе с пациентом с СД определялись положительные антитела к GAD у 5 (36%), IA2 – у 1 (7%), ICA – у 2 (14%) пациентов. Отдельно у пациента с СД определялись антитела к GAD и IA2, но не определялись к ICA [13].

В нашем исследовании у пациентов с АПС 1 типа и СД получено, что антитела к ZnT8, IA2 являются специфичными (97% и 100%), но их чувствительность невысока (33,3% и 42%). Более высокой чувствительностью обладают антитела к GAD, но их специфичность не очень высока.

ZnT8 представляет из себя транспортный внутриклеточный белок, участвующий в гомеостазе цинка, обеспечивающего структурную стабильность инсулина [20]. Ранее эти антитела у пациентов с АПС 1 типа не исследовались. В нашем исследовании антитела к ZnT8 оказались очень специфичными для пациентов с АПС 1 типа и СД, но чувствительность их оказалась низкой, т.е. обнаружение этих антител будет требовать настороженности на предмет развития у пациента СД, но их отсутствие

не будет являться надежным прогностическим маркером.

Для АПС 1 типа характерна полиморфность симптомов, которые могут различаться в пределах одной семьи. СД может встречаться у одного из сибсов и длительно не манифестировать у второго, несмотря на идентичный генотип [21]. Возможно, существуют также дополнительные факторы, влияющие на манифестацию диабета. На сегодняшний день эти факторы определить не удалось. В исследовании Raquette J и соавт. участвовали 50 пациентов с АПС 1 типа, 8 из которых имели СД. Проводилось типирование локусов 5'INS VNTR IDDM2, были установлены положительная связь между развитием СД и более коротким аллелем 5'INS VNTR класса I и, наоборот, обратная корреляция с более длинным аллелем 5'INS VNTR класса III, но эта связь значима только при наличии 2 аллелей 5'INS VNTR класса I. Среди пациентов, имеющих СД, класс I/I встречается у 87,5%, класс I/III и III/III – у 12,5%. У пациентов, не имеющих СД, класс I/I встречается у 59,4%, класс I/III и III/III – у 40,5%. Авторы предположили, что аллель 5'INS VNTR класса I может играть роль в предрасположенности к аутоиммунному СД у пациентов с АПС 1 типа [21].

Некоторые исследователи ставили перед собой задачу обнаружить связь между развитием СД у пациентов с АПС 1 типа и генами HLA II класса DQA1, DQB1 и DRB1. Была выявлена негативная корреляция между протективным аллелем DQB1*0602 и развитием СД у пациентов с АПС 1 типа, а частота этого аллеля соответствовала его частоте в целом в финской популяции [11]. Однако необходимо отметить, что положительной корреляции между предрасполагающими гаплотипами и развитием СД выявлено не было. Также не обнаружено взаимосвязи между защитными или предрасполагающими гаплотипами и антителами к GAD [11]. HLA-типирование пациентов в нашей группе не проводилось.

Проанализировать уровень HbA_{1c} у пациентов с АПС 1 типа и СД по сравнению с пациентами с СД1 трудно ввиду небольшой выборки пациентов с АПС 1 типа, а также зависимости этого показателя от уровня самоконтроля.

В нашей группе пациентов с АПС 1 типа и СД особый интерес представляют пациенты с медленно прогрессирующим течением СД. Клинический случай №3 интересен мягким течением СД, затянувшейся полной ремиссией заболевания и сохранной секрецией инсулина (уровни инсулина и С-пептида в пределах нормальных значений) при наличии высоких уровней антител к GAD и IA2.

Полная ремиссия заболевания при СД1 у детей – это редкое явление, которое возникает у 1–3% пациентов с впервые выявленным СД, тогда как частичная ремиссия наблюдается у 68%. Длительность ремиссии обычно составляет $7,2 \pm 4,8$ мес [22]. У одного из наших пациентов длительность ремиссии составила 48 мес, при динамическом обследовании отмечалось снижение секреции инсулина и С-пептида, повышение уровня HbA_{1c}.

Постепенное развитие СД, которое мы наблюдали у пациентов с АПС 1 типа, вероятно, было связано с регулярным контролем уровня гликемии при установленном диагнозе АПС 1 типа и ранней диагностикой. Нельзя исключить особенности течения аутоиммунного процесса при дефекте в гене *AIRE*. Различные результаты имму-

нологического теста у пациента №3 (наличие высокого уровня антител и их исчезновение через 1 год на фоне сохранной секреции С-пептида и инсулина) могут быть связаны с волнообразностью аутоиммунного процесса. Нарушенная толерантность к глюкозе у пациента №4 на фоне высокого уровня антител к IA2, являющихся высокоспецифичными антителами для иммунных форм СД, может говорить о схожести СД у пациента с латентным аутоиммунным СД взрослых, при котором также выявляются специфические антитела, а инсулинозависимость может не развиваться в течение 3–6 лет [23].

Возможно, что аутоиммунный процесс инициируется другими антителами к неизвестным пока антигенам, а продукция антител к IA2, ICA, GAD является следствием уже начавшейся деструкции эндокринной части поджелудочной железы. Обнаружение высоких уровней данных антител у пациентов с АПС 1 типа без СД снижает их специфичность и прогностическую значимость, что требует дальнейшего изучения данной проблемы. Изучение новых антител, таких как, например, антитела к ZnT8, цитокинам, интерферонам на более многочисленных выборках пациентов, а также исследование других генетических факторов (например, типирование локусов 5'INS VNTR IDDM2) в дальнейшем помогут раскрыть новые патогенетические механизмы развития и течения АПС 1 типа.

Ограничения исследования

Некоторым пациентам не удалось провести исследование антител в связи с различными причинами (отсутствие образцов крови, информированных согласий).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота СД у пациентов с АПС 1 типа в российской популяции высока и составляет 14,1%. Из этой группы пациентов 19% имеют медленно прогрессирующее и атипичное течение СД с длительным периодом сохранной секреции инсулина и нормогликемией без инсулинотерапии. Учитывая особенности течения СД при этом заболевании, для своевременной диагностики в доклиническую стадию необходимо динамическое наблюдение с регулярной оценкой состояния углеводного обмена.

Для определения значимости антител к антигенам поджелудочной железы при АПС 1 типа необходимо продолжить исследования на большой выборке. Тем не менее, уже очевидно, что пациенты с высоким уровнем антител требуют тщательного наблюдения ввиду высокого риска развития нарушений углеводного обмена.

В нашем исследовании показано, что антитела к GAD слабо специфичны и выявляются как у пациентов с СД (58,3%), так и у пациентов без СД (30%), что может быть связано с дополнительной экспрессией этого антигена в других органах и тканях. Антитела к IA2 являются специфичными и выявляются у 42% пациентов с СД и не выявляются у пациентов без СД. Впервые исследованы антитела к ZnT8 у пациентов с АПС 1 типа. Была обнаружена высокая специфичность антител к ZnT8 (97%), но чувствительность этих антител оказалась низкой (33,3%), что не позволяет в полной мере использовать их в качестве прогностического маркера развития СД у пациентов с АПС 1 типа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркёры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Орлова Е.М. – концепция и дизайн исследования; Созаева Л.С., Орлова Е.М. – сбор и обработка материалов,

анализ полученных данных, написание текста; Савельева Л.В., Андрианова Е.А., Светлова Г.Н., Зильберман Л.И. – сбор и обработка материалов; Иванова О.Н., Степанова С.М. – выполнение лабораторных исследований, редактирование текста; Орлова Е.М., Карева М.А., Майоров А.Ю., Трошина Е.А., Хусби Э.С., Петеркова В.А. – редактирование текста.

Благодарности. Выражаем благодарность пациентам и их семьям за участие в исследовании, а также всем докторам и клиническим ординаторам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и региональным эндокринологам России за помощь в проведении обследования пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Finnish-German AC. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet.* 1997;17(4):399-403. doi: 10.1038/ng1297-399
2. Liston A, Lesage S, Wilson J, et al. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol.* 2003;4(4):350-354. doi: 10.1038/ni906
3. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(6):449-457. doi: 10.1159/000313585
4. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006;3(7):e289. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289
5. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2843-2850. doi: 10.1210/jc.2005-2611
6. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1049-1055. doi: 10.1210/jcem.83.4.4682
7. Breunig A, Lee MS, Miller BS, et al. Autoimmune retinopathy in a patient with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(2):153-157. doi: 10.3109/09273948.2012.754906
8. Orlova EM, Kareva MA, Melikyan MA, et al. Response of pure red cell aplasia to cyclophosphamide after failure of mycophenolate mofetil in a patient with polyglandular syndrome type I. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(8):e338-340. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182755c52
9. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):595-603. doi: 10.1210/jc.2006-1873
10. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: known and novel aspects of the syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1246:77-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06308.x
11. Gylling M, Tuomi T, Bjorsen P, et al. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4434-4440. doi: 10.1210/jcem.85.12.7120
12. Proust-Lemoine E, Saugier-Weber P, Wemeau JL. Polyglandular autoimmune syndrome type I. *Presse Med.* 2012;41(12 P 2):e651-662. doi: 10.1016/j.lpm.2012.10.005
13. Proust-Lemoine E, Saugier-Weber P, Lefranc D, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in north-western France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):275-284. doi: 10.1159/000297714
14. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(Suppl 20):4-17. doi: 10.1111/pedi.12186
15. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027-2033. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60568-7
16. Howson JM, Stevens H, Smyth DJ, et al. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes.* 2011;60(10):2635-2644. doi: 10.2337/db11-0131
17. Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(5):608-615. doi: 10.1007/s11892-013-0405-9
18. Landin-Olsson M, Karlsson A, Dahlquist G, et al. Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia.* 1989;32(6):387-395. doi: 10.1007/bf00277264
19. Hagopian WA, Sanjeevi CB, Kockum I, et al. Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1505-1511. doi: 10.1172/JCI117822
20. Davidson HW, Wenzlau JM, O'Brien RM. Zinc transporter 8 (ZnT8) and beta cell function. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(8):415-424. doi: 10.1016/j.tem.2014.03.008
21. Paquette J, Varin DS, Hamelin CE, et al. Risk of autoimmune diabetes in APECED: association with short alleles of the 5'insulin VNTR. *Genes Immun.* 2010;11(7):590-597. doi: 10.1038/gene.2010.33
22. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(2):101-107. doi: 10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x
23. Poudel RR. Latent autoimmune diabetes of adults: From oral hypoglycemic agents to early insulin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 1):S41-46. doi: 10.4103/2230-8210.94257

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [**Leila S. Sozaeva**, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11, Dm. Ulyanova st., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; eLibrary SPIN: 9983-5662; e-mail: Leila.sozaeva@gmail.com.

Орлова Елизавета Михайловна, к.м.н. [Elizaveta M. Orlova, MD PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6196-5322> eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru.

Карева Мария Андреевна, к.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561> eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: i_marusya@mail.ru.

Зильберман Любовь Иосифовна, к.м.н. [Lubov I. Zilberman, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0316-8314>; eLibrary SPIN 4488-7724; e-mail: zilbermanl@yandex.ru.

Светлова Галина Николаевна, к.м.н. [Galina N. Svetlova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-2090>; eLibrary SPIN 9356-2673; e-mail: g_svetlova@mail.ru.

Андрианова Екатерина Андреевна, к.м.н. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD]; eLibrary SPIN 7496-4580; e-mail: katandr13@list.ru.

Иванова Ольга Николаевна, к.б.н. [Olga N. Ivanova, PhD in Biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-2004>; eLibrary SPIN: 1174-3367; e-mail: ion10@bk.ru.

Степанова Светлана Михайловна, научный сотрудник [Svetlana M. Stepanova, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4238-0390>; eLibrary SPIN: 5110-9922; e-mail: ion10@bk.ru.

Савельева Лариса Викторовна, к.м.н. [Larisa V. Savelyeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2808-4846>; eLibrary SPIN 1452-8793; e-mail: slv63@mail.ru.

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexandr Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; e-mail: eLibrary SPIN 4275-7779; e-mail: education@endocrinentr.ru.

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н. [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru.

Эйстейн Свир Хусби [Eystein Sverre Husebye, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7886-2976>; e-mail: eystein.sverre.husebye@helse-bergen.no.

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com.

ЦИТИРОВАТЬ:

Созаева Л.С., Зильберман Л.И., Светлова Г.Н., Андрианова Е.А., Карева М.А., Иванова О.Н., Степанова С.М., Савельева Л.В., Майоров А.Ю., Трошина Е.А., Орлова Е.М., Хусби Э.С., Петеркова В.А. Клинические и иммунологические особенности сахарного диабета у пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1 типа в России // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №1. — С. 48-57. doi: 10.14341/DM9347

TO CITE THIS ARTICLE:

Sozaeva LS, Zilberman LI, Svetlova GN, Andrianova EA, Kareva MA, Ivanova ON, Stepanova SM, Savelyeva LV, Mayorov AY, Troshina EA, Orlova EM, Husebye E, Peterkova VA. Clinical and immunological characteristics of diabetes mellitus in patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(1):48-57. doi: 10.14341/DM9347