

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© К.Г. Корнева*, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся дефицитом инсулина вследствие деструкции β -клеток и гипергликемией. Специфическими маркерами СД1 являются аутоантитела к островковым клеткам поджелудочной железы, которые обнаруживаются за месяцы или годы до появления симптомов заболевания и могут быть использованы для выявления лиц, подверженных риску развития СД1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Провести анализ современных литературных данных, касающихся изучения аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы и их использования в качестве маркеров предсказания риска развития СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В обзор включены клинические зарубежные и отечественные исследования по данной теме. Поиск источников литературы проводился в системах PubMed, Medline, eLibrary.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Изложены современные представления об известных диабет-специфических аутоантителах как маркерах аутоиммунного воспаления β -клеток поджелудочной железы. Проведен анализ их самостоятельной диагностической ценности в прогнозировании риска возникновения СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В литературе отсутствует единое представление по данному вопросу. Современные данные об аутоантителах при СД1 свидетельствуют о значительной индивидуальной вариативности сроков появления, динамических изменений и состава аутоантител в прогрессировании СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; аутоантитела; систематический обзор

IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

© Kseniya G. Korneva*, Leonid G. Strongin, Vladimir E. Zagainov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic autoimmune disease characterized by insulin deficiency due to β -cell destruction and following hyperglycaemia. Specific markers of T1DM are pancreatic islet-targeting autoantibodies that are found months to years before symptom onset, and can be used to identify individuals who are at risk of developing T1DM.

AIM: The study is aimed at the review of current knowledge of diabetes-related autoantibodies as biomarkers of T1DM.

MATERIALS AND METHODS: Foreign and national clinical studies on this topic were included. PubMed, Medline and eLibrary were searched.

RESULTS: Modern ideas about known diabetes-specific autoantibodies as markers of autoimmune inflammation of β -cells of the pancreas were discussed. The analysis of their independent diagnostic value in predicting the occurrence of T1DM were carried out.

CONCLUSION: There is no unified concept in the literature on this issue. Current data on autoantibodies in T1DM show a significant individual variability in the timing, dynamic changes and autoantibody composition in T1DM progression.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; autoantibodies; systematic review

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим неизлечимым заболеванием, при котором генетическая предрасположенность в сочетании с влиянием факторов внешней среды вызывает развитие аутоиммунной реакции против инсулинпродуцирующих β -клеток, что приводит к их разрушению и развитию абсолютной инсулиновой недостаточности.

Результатом аутоиммунной реакции является неуклонно прогрессирующий процесс деструкции β -клеток островков Лангерганса, проходящий в три фазы: бессимптомная фаза с нормогликемией, бессимптомная фаза с дисгликемией и фаза клинической манифестации СД. Последовательность процесса предсказуема, однако продолжительность каждой фазы индивидуальна



и значительно варьирует во времени от нескольких месяцев до нескольких лет [1].

В основе иммунных механизмов СД1 лежит потеря толерантности к β -клеткам, которые становятся мишенью для иммунокомпетентных клеток. Островковые аутоантитела (ААТ) появляются в ответ на деструкцию β -клеток, не принимая непосредственного участия в аутоиммунной реакции. В разных комбинациях они обнаруживаются у подавляющего большинства больных СД1 на доклинической и ранней клинической стадии, являясь лишь достоверными маркерами заболевания [2]. Заболевание у детей, у которых регистрируются два и более ААТ, неизбежно со временем прогрессирует до клинического СД1: 70% в течение 10 лет и 100% в течение 20 лет наблюдения [3]. После манифестации заболевания количество функционирующих β -клеток и, следовательно, их антигенов уменьшается, что проявляется в снижении титра ААТ. В настоящее время известно пять основных специфических видов ААТ к различным антигенам β -клетки: ААТ к инсулину (IAA), к островковым клеткам (ICA), к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), к тирозинфосфатазе (IA-2A) и к транспортеру цинку (ZnT8) [4]. Данные ААТ неоднородны и нацелены на различные антигены β -клетки.

В данном обзоре обобщены текущие отечественные и мировые исследования, посвященные изучению диабет-специфических ААТ как маркеров аутоиммунного воспаления в поджелудочной железе и их ценности в качестве прогностического маркера в развитии заболевания.

ААТ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ

ICA — самые первые ААТ, описанные Botazzo G. и соавт. в 1974 г. ICA определяются у 70–80% пациентов при манифестации СД1. Далее их титр снижается, и при достижении 10-летней длительности заболевания они определяются только у 5%. ICA направлены против ряда цитоплазматических антигенов β -клеток. Оригинальные исследования Atkinson M. и соавт. идентифицировали подгруппу ААТ к островковым клеткам — ICA, связанных с клинически более значимым повреждением β -клеток поджелудочной железы в подгруппе пробандов первой степени родства с родственниками с СД1 [5]. Прогностическая ценность ICA, в сравнении с другими островковыми ААТ, невысока. Среди 3545 детей с впервые установленным диагнозом СД1 5% имели только положительные ICA [6].

Инсулин является преобладающим секреторным продуктом β -клетки. Впервые IAA были выделены J.F. Palmer из плазмы крови в 1983 г. у детей, заболевших СД1, еще не получивших инсулин. IAA различаются по аффинности (сродство к антигену). Высокоаффинные IAA распознают общий эпитоп, присутствующий на проинсулине и инсулине. Они обычно появляются к 2 годам и ассоциируются с прогрессированием до множественных ААТ и СД1. Наоборот, низкоаффинные IAA распознают атипичный эпитоп, не связываются с проинсулином, появляются после 2 лет и редко связаны с прогрессированием СД1 [7].

Идентификация GAD в качестве антигена при СД1 была установлена Vaekkesov S. в 80-е годы прошлого века. Декарбоксилаза глутаминовой кислоты — это фермент, который катализирует превращение глутами-

новой кислоты в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), мощный ингибиторный нейротрансмиттер, обеспечивающий жизнедеятельность нейронов и островковых клеток. Исследования гуморального иммунитета выделили изоформу GAD65 антигена как наиболее чувствительную при СД1. В отличие от других островковых ААТ GADA локализованы в цитозоле β -клетки и не связаны с секреторными гранулами. Как и IAA, GADA подразделяются на высоко- и низкоаффинные ААТ.

Нейроэндокринный антиген IA-2A является другим основным аутоантигеном, участвующим в регуляции секреции инсулина. IA-2 — близкий гомолог инсулина, с которым он имеет 80% идентичность по составу аминокислот. IA-2 локализован на мембране секреторных гранул инсулина в β -клетке. IA-2A — маркер деструкции β -клеток, специфичный для уже развивающегося СД1. Открыт в 90-х годах прошлого столетия.

Член семейства переносчиков цинка 8 (ZnT8A) с высокой экспрессией в β -клетках поджелудочной железы — посредник диффузии ионов Zn^{+2} из цитоплазмы в везикулы инсулина. Переносчик ZnT8 направляет цинк в секреторную гранулу, где он способствует образованию гексамеров инсулина для кристаллизации. Он играет важную роль в хранении, структурной стабилизации и секреции инсулина. ZnT8A были описаны Wenzlau J.M. и соавт. в 2007 г.

АУТОАНТИТЕЛА И ИХ ПРОФИЛИ

Аутоиммунный процесс происходит более активно на доклинической стадии заболевания. Так, ААТ регистрируются достоверно чаще у заболевших сибсов до начала клинических симптомов диабета в сравнении с таковыми в период манифестации СД1 и здоровыми сибсами: 90, 48,6 и 31% соответственно. Наиболее значимыми факторами риска развития заболевания считаются присутствие множественных (≥ 2) ААТ наряду с младшим возрастом и HLA-генотипом высокого риска [8]. Наличие множественных ААТ значительно увеличивает вероятность развития СД1. Так, риск развития СД1 у детей с одним ААТ относительно низкий и составляет 10–15% в сравнении с 70% риском у детей со множественными ААТ [3, 6]. Аналогичные результаты были получены и в других работах. Дети с одним положительным ААТ имели не более 15% риск развития СД1 в течение 15 лет наблюдения, и прогностические значения единственных IAA или GADA являлись неубедительными. При 10-летнем наблюдении СД1 развился у 14,5% детей с одиночными ААТ по сравнению с 69,7% детей с множественными ААТ. В целом дети с любыми двумя положительными ААТ имеют >80% риск развития диабета в детском или подростковом возрасте, тогда как у детей без ААТ этот риск минимален — около 0,4% к 15-летнему возрасту [3].

Наблюдение монозиготных и дизиготных близнецов, а также кровных сибсов показало, что риск развития СД1 к 3 годам наблюдения составил 69% у монозиготных близнецов с положительными ААТ и у 1,5% — с отрицательными ААТ. У дизиготных близнецов риск развития СД1 составил 72% в подгруппе с первоначально множественными ААТ, 13% — с первоначально единичным ААТ и 0% — в подгруппе с отрицательными ААТ. В подгруппе сибсов распределение риска было 47, 12 и 0,5%

соответственно. Таким образом, риск развития СД1 был более высоким у монозиготных близнецов с одним или несколькими ААТ и у дизиготных близнецов с множественными ААТ [9].

Риски развития СД1 обусловлены не только количеством определяемых ААТ, но и их различными профилями. Совокупность отдельных видов ААТ у конкретного ребенка различна, и поэтому логично предположить, что определение всех известных ААТ позволит улучшить возможности стратифицировать риск заболевания. Однако с экономической точки зрения целесообразно было бы определить, какие ААТ являются более информативными в качестве диагностического инструмента.

По данным крупнейшего проспективного исследования, включающего около 8000 детей с генетическим риском развития СД1, за период наблюдения (медиана наблюдения 9,1 года) ААТ появились у 9,5%. Среди них первое ААТ — IAA наблюдалось у 38%, GADA — у 43% и IA-2A — только у 2%. У 14% детей одновременно появились два ААТ и у 2% — три ААТ. В общей сложности у 60% в процессе наблюдения появились множественные ААТ, и более чем у половины из них манифестировал СД1 [10]. По результатам ряда работ обобщена встречаемость каждого ААТ в отдельности. Так, у заболевших СД1 сибсов IAA наблюдались в 44–92%, GADA — 64–75%, IA-2A — 61–71% и ZnT8A — 61–80% случаев. У 86% пациентов выявлено сочетание IAA, GADA и IA-2A. Включение в анализ ZnT8A увеличивало этот показатель до 96% [11]. При наблюдении почти 2,5 тысяч детей у 218 появились островковые ААТ. Первые положительные островковые ААТ характеризовались одиночными IAA у 37%, одиночными GADA — у 29% и множественными островковыми ААТ — у 31% ребенка. Из них у 44% только IAA-положительных и у 24% только GADA-положительных в дальнейшем развилась множественная островковая реакция. Прогрессирование до СД1 наблюдалось более чем у 50% детей с множественными ААТ и у 44% с циркулирующими одиночными IAA или GADA [12].

Наиболее часто первыми ААТ являются IAA и GADA.

Оценив динамику последовательных профилей ААТ у 88 детей, наблюдаемых с рождения в проспективном наблюдательном исследовании Primary Prevention of Type 1 Diabetes in Relatives at Increased Genetic Risk (BABYDIAB), авторы показали, что прогрессирование до заболевания в течение 5 лет зависело от определенной комбинации ААТ в кластерах и составило от 6 до 73%. Более благоприятными в плане развития СД1 были дети, имеющие два ААТ, и группа детей из 12 человек, положительных по трем и четырем ААТ, но отрицательных по IAA, 9 из которых стали IAA-негативными в процессе наблюдения. Среди всех детей со стабильно положительной комбинацией IAA и двух других ААТ 10-летний риск развития СД1 был выше и составил 76% в сравнении с 23% детей, ставших IAA-отрицательными [13]. По-видимому, потеря реактивности по IAA с течением времени связана с замедлением прогрессирования СД1.

Совместное определение положительных IA-2A и GADA предсказывает развитие заболевания в 70% случаев [14]. Сероконверсия (появление первого положительного ААТ) IA-2A и IAA в раннем возрасте ассоциировалась с высоким риском развития СД1 и не зависела от статуса GADA. Исключением из этого правила были

дети, у которых определялись стабильно-положительные GADA, но отсутствовал ответ IA-2A. Прогрессирование СД1 в данном случае было медленным и не зависело от возраста сероконверсии [15]. При обнаружении повышенного титра IA-2A вероятность развития СД1 в течение 5 лет составила 16% [16]. Почти 36 тыс. детей без известного риска развития СД1 в Швеции находились под наблюдением с момента рождения в течение 13 лет. У 0,4% развился СД1 в среднем возрасте через 5,8 года, что соответствует общепопуляционным показателям. Наиболее значимым фактором риска оказалось присутствие положительных IA-2A при рождении. Другие ААТ не выступали в качестве предикторов заболевания [17]. Ретроспективное обследование 532 детей с впервые выявленным СД1 обнаружило, что наличие одиночных положительных IA-2A увеличивало риск развития диабетического кетоацидоза при манифестации заболевания [18]. В исследовании продемонстрировано, что положительные значения IA-2A, наряду с другими показателями (возраст при сероконверсии, количество ААТ, уровень HbA_{1c} и результаты перорального теста толерантности к глюкозе), наиболее точно предсказали развитие СД1 в отличие от других переменных (высокий генетический риск, индекс массы тела и наличие положительных IAA и GADA) [19]. Из 363 детей в возрасте до 3 лет, имевших по крайней мере одно ААТ, у 21% к 6 годам развился СД1. Наряду с другими показателями наличие IA-2A оказалось наиболее важным предиктором среди прочих ААТ, несмотря на известное раннее появление IAA [20]. Наличие пары GADA/IA-2A более благоприятно в плане развития СД1, чем сочетание GADA/IAA или IA-2A/IAA. Комбинация IAA/GADA/IA-2A имеет высокий 5-летний риск развития СД1 — 84% [21]. С другой стороны, наблюдение 132 детей с множественными ААТ, которые не заболели СД1 в течение 10 лет, показало следующие результаты. Частота встречаемости ААТ распределялась следующим образом: GADA (92%), ZnT8A (62%), IAA (59%) и IA-2A (41%). У 2/3 детей IAA были первыми обнаруженными ААТ, у 1/3 — GADA. ZnT8A появлялись позднее, а IA-2A имели особенно низкую распространенность. Каких-либо отличительных характеристик в структуре ААТ у таких медленных прогрессоров выявлено не было, за исключением более редко встречающегося HLA-генотипа высокого риска [22].

Обследование 450 детей в возрасте от 7 до 15 лет показало, что у 26,7% сотягощенной наследственностью наблюдалось стойкое повышение преимущественно GADA и IA-2A, из них у 52,1% диабет развился в период 6–12 мес. Среди детей с отрицательными ААТ за тот же период СД1 манифестировал только у одного ребенка (0,8%). Авторы сделали вывод, что одновременное определение GADA и IA-2A является полезным для прогнозирования продолжительности доклинической стадии заболевания [23].

В продолжающемся с 2003 г. исследовании The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), по последним данным, из 8676 детей с генотипом HLA-DR-DQ, наблюдаемых с рождения, у 769 детей появились ААТ, и у 310 детей развился СД1. Пик сероконверсии приходился на возраст 2 года и далее неуклонно снижался, что указывает на замедление прогрессирования заболевания. У 82% детей первыми ААТ были IAA или

GADA. У 60% детей с первыми IAA или GADA в течение года появилось второе ААТ. К 10 годам только у 12,5% детей определялись одиночные ААТ, у 7,1% — множественные. 24% детей с одиночными ААТ, особенно IAA, стали серонегативными. Через 5 лет после появления первых ААТ у 47% детей с тремя ААТ, у 36% с двумя и у 11% с одним ААТ развился СД1. Более высокие титры IAA и IA-2A, но не титры GADA, предсказывали прогрессирование СД1 у постоянно ААТ-позитивных детей [24].

Таким образом, выявление как отдельных, так и сочетанных положительных IAA и GADA имеет невысокое прогностическое значение. Одиночное определение только IA-2A не несет серьезной прогностической информации среди sibсов, но может быть полезным, как показало шведское наблюдение, среди детей в общей популяции. Присутствие IA-2A может ассоциироваться с тяжелой декомпенсацией СД1 при манифестации. Наличие IA-2A в комбинации с IAA или GADA несет повышенные риски заболевания.

В течение 5 лет наблюдения 983 детей у 12% появились дополнительно одно или несколько ААТ. Первыми ААТ в 68% случаев были GADA, в 26% — IAA, в 6% — IA-2A. Риск прогрессирования, кроме того, также ассоциировался с молодым возрастом и генотипом HLA. Интересно, что дети, у которых в ходе наблюдения появились множественные ААТ, имели риск развития СД1, сравнимый с риском у детей с множественными ААТ, определявшимися уже в начале исследования [16]. Молодой возраст, мужской пол и генетические факторы были наиболее значимыми факторами для экспрессии IA-2A и IAA [9]. Напротив, риск был значительно ниже для детей, у которых сероконверсия на ранних стадиях развивалась с множественными ААТ, но не стабильно-положительными IAA и стабильно-положительными IA-2A. Это согласуется с предыдущим наблюдением в когорте BABYDIAB о том, что потеря реактивности IAA связана с замедленным прогрессированием СД1 у детей с положительными другими ААТ [15]. IA-2A, как правило, стабильно-положительные при манифестации СД1.

Наблюдение 128 детей от момента появления первого ААТ — сероконверсии до развития СД1 показало, что наиболее распространенными первыми ААТ были IAA — 53%, GADA — 30%, IA-2A — 13% и ZnT8A — 7%, а при манифестации частота двух последних определяемых ААТ значительно увеличилась: IAA — 61%, GADA — 55%, IA-2A — 80% и ZnT8A — 57% [25]. Неблагоприятный прогноз в отношении более быстрого начала СД1 в течение 20 лет наблюдения был зарегистрирован у лиц с положительными IA-2A и ZnT8A в сравнении с лицами, имеющими положительную пару IAA и GADA. Среди обследуемых со множественными положительными ААТ присутствие IA-2A и ZnT8A являлось независимым предиктором быстрого прогрессирования СД1 [26]. ZnT8A обнаруживали в 60–80% случаев при манифестации СД1. У четверти больных данное ААТ было единственным [27]. Наибольшая распространенность положительных ZnT8A при впервые выявленном СД1 наблюдалась у детей в возрасте 6–10 лет [28]. Хотя до 26% пациентов с СД1 имеют только положительные ZnT8A, в большинстве исследований, посвященных изучению прогностической ценности ZnT8A, пришли к выводу, что определение ZnT8A помогает стратифицировать риск у лиц, положительных толь-

ко на одно ААТ: IAA, GADA или IA-2A [27, 29]. Несколько исследований показали эффективность определения ZnT8A у лиц с только положительным IA-2A. ZnT8A часто выявлялись у лиц с медленным прогрессированием заболевания [22]. По-видимому, определение ZnT8A может являться дополнительным маркером к уже имеющимся ААТ. Прогностическая ценность ZnT8A в общей популяции полностью не оценена и продолжает изучаться.

IA-2A и ZnT8A являются маркерами быстрого прогрессирования заболевания. Определение ZnT8A, по-видимому, может дополнить информацию о риске развития СД1 на поздней доклинической стадии к уже имеющимся другим ААТ.

Данные демонстрируют известное увеличение количества определяемых ААТ к началу клинических проявлений заболевания. GADA и IAA, определяемые как единичные ААТ, не связаны с высоким риском, особенно при сероконверсии последних. Повышенные риски также ассоциируются с наличием пар IA-2A/GADA, IA-2A/IAA. Появление ZnT8A и особенно IA-2A дополнительно указывает на высокий риск скорой манифестации СД1.

ВОЗРАСТ И ПОЯВЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ

Ряд крупных проспективных исследований, таких как BABYDIAB (1993), DIPP (2001), DAISY (1996) и TEDDY (2011), на примере детей с генетической предрасположенностью к СД1 продемонстрировал, что определение ААТ имеет высокую прогностическую ценность для предсказания развития заболевания. Совокупный анализ трех первых вышеуказанных исследований показал, что у детей с множественными ААТ риск развития СД1 одинаков, составляет 11% в течение 10 лет ежегодно и не зависит от возраста.

Однако риск развития СД1 возрастает при сероконверсии ААТ в младшем возрасте, <3 лет, чем в более позднем. Появление тех или иных ААТ зависит от возраста и генотипа. Наиболее часто появление ААТ наблюдается в возрасте от 6 мес до 3 лет, достигая пика к 1 году. После этого риск развития островкового аутоиммунитета снижается [30]. Первыми у самых маленьких детей, как правило, появляются ААТ, имеющие высокое сродство к антигену, — IAA, за которыми следуют другие ААТ [12]. Дети, имеющие генотип HLA-DR4, характеризуются появлением IAA в первые годы жизни, а дети с генотипом HLA-DR3 имеют GADA с сероконверсией в возрасте 2 лет и старше [31].

Любые островковые ААТ редко регистрируются в возрасте до 6 мес (0,2%). IAA чаще появляются первыми, достигая пика к 1 году жизни. В течение следующих 5 лет частота их обнаружения снижается [32]. В исследовании DAISY продемонстрировано, что 89% детей в период манифестации СД1 имели два или более ААТ. Возраст постановки диагноза был тесно связан с возрастом появления первых ААТ и уровнями IAA [33]. Развитие островковой аутоиммунной реакции во времени неоднородно. Прогрессирование от одного ААТ до множественных зависит от возраста сероконверсии [16]. Известно, что наличие множественных островковых ААТ увеличивает риск развития СД1, но не все индивидуумы, положительные по двум или более ААТ, развивают заболевание. В исследовании BABYDIAB частота развития сероконверсии

от одного до множественных ААТ была значительно выше у детей младше 5 лет, а скорость превращения — самой высокой в первые 2 года после сероконверсии с быстрым снижением после 4 лет наблюдения [34]. Наблюдение 363 детей хотя бы с одним положительным ААТ, появившимся в возрасте до 3 лет, показало, что к 6 годам жизни у 21% развился СД1, и наряду с другими неиммунными маркерами наиболее важными оказались IA-2A [20]. Исследование Ziegler A. и соавт. при наблюдении 13 377 детей в течение 10 лет установило, что манифестация СД1 произошла у 69,7% детей, имевших множественные ААТ, особенно в подгруппах с сероконверсией до 3 лет, с определенным генотипом HLA и у лиц женского пола. Только у 14,5% детей, имевших одно ААТ, и у 0,4% с отрицательными ААТ впоследствии развился СД1 [3]. Более быстрое начало СД1 зарегистрировано у детей с первыми одиночными IAA с пиком заболеваемости в возрасте 9 мес. Пик заболеваемости был определен как 2 года для детей с начальной множественной сероконверсией ААТ и 5 лет — для детей, у которых первыми ААТ были GADA [12]. Обследование 994 детей, имеющих родственников с СД1 и одно положительное ААТ, продемонстрировало, что у 14,2% появилось другое дополнительное ААТ в течение медианы наблюдения 2 года. 5-летний риск развития СД1 был обратно пропорционален возрасту, однако различался по типу ААТ. У детей с первоначально положительными GADA отмечалось постепенное снижение риска развития СД1, особенно после 14-летнего возраста, тогда как у детей с IAA высокий риск прогрессирования сохранялся до 8-летнего возраста с максимальным пиком 4 года и резким его снижением в дальнейшем [35].

Дети, у которых выявлены положительные IAA в возрасте до 2 лет и которые оставались серопозитивными по IAA, имели самый высокий риск СД1 независимо от статуса других ААТ, в частности GADA. Напротив, риск был значительно ниже для детей, у которых сероконверсия на ранних стадиях развивалась с множественными ААТ, но не стабильно-положительной IAA и стабильно-положительными IA-2A. Это согласуется с предыдущим наблюдением в когорте BABYDIAB о том, что потеря реактивности IAA связана с замедленным прогрессированием СД1 у детей с положительными другими ААТ [15]. Появление множественных ААТ в возрасте 1,3 и 5 лет являлось сильным предиктором развития СД1 в течение последующих 3 лет [10]. Таким образом, наиболее высокие риски развития СД1 наблюдаются у детей с появлением ААТ в младшем возрасте до 5 лет, особенно стабильных IAA.

Наряду с IAA GADA появляются одними из первых с пиком в возрасте 36 мес. Частота определения GADA увеличивается ко 2-му году жизни. Далее титр GADA остается относительно постоянным [32]. В кластерах детей, у которых отсутствовали стабильно положительные титры GADA, чаще наблюдался HLA-DR3-генотип [15]. Проспективное наблюдение 994 sibсов, имевших одно ААТ (IAA, IA-2A или GADA) на входе в исследование, показало, что у 14,2% появилось второе дополнительное ААТ в течение медианы 2-летнего периода. Хотя взаимосвязь между возрастом и риском прогрессирования от одного до нескольких ААТ в целом была обратно пропорциональной, отношения в зависимости от вида первичного ААТ не были одинаковыми. У детей с первичными GADA

риск сероконверсии до множественных ААТ постепенно снижался к 18-летнему возрасту, особенно после 14 лет. У детей с первичными IAA риск прогрессирования был ограничен 8-летним возрастом, особенно до 4 лет [35]. По-видимому, присутствие GADA более стабильно, а IAA ограничивается младшим возрастом.

ТИТР АУТОАНТИТЕЛ

Логично представить, что высокие титры ААТ коррелируют с риском клинического СД1. Однако у отдельного ребенка титры ААТ могут асинхронно повышаться, понижаться, не изменяться или даже исчезать в процессе наблюдения, что было продемонстрировано на конкретном примере в исследовании TEDDY. Объяснение таких закономерностей пока не получено [32]. Повышение исходного титра ААТ снижало возможности реверсии для GADA на 82% и IAA на 68%. Низкие шансы реверсии по IAA были в группе детей с определенным генотипом HLA-DR-DQ и очень высокими титрами (≥ 3 SD). Для GADA-положительных детей возможность реверсии снижалась на 4% ежегодно. При этом пол, семейный анамнез СД1 и этническая принадлежность не показали различий по IAA, GADA и IA-2A [36]. Изначально высокие титры ААТ, наблюдаемые при сероконверсии, указывают на низкие шансы реверсии ААТ.

Структура титров ААТ может варьировать без явного прогностического значения [2]. Хотя в исследовании TEDDY более высокие титры IAA и IA-2A, но не титры GADA, увеличивали риск развития СД1 в течение 5 лет, последовавших за первым островковым ААТ. У всех детей с устойчиво положительными уровнями IAA СД1 появился к 5,6 годам, тогда как у детей с нестойким повышением уровней IAA диабет манифестировал к 10-летнему возрасту только у 63%. Фактически только высокий титр IAA коррелировал с быстрым развитием СД1. Следовательно, основными предикторами заболевания были очень ранний возраст появления и средний титр IAA [8]. В другом исследовании также более низкие титры IAA, независимо от показателей других островковых ААТ, ассоциировались с более медленным прогрессированием заболевания до клинической манифестации. Вероятность развития СД1 также зависела от титра GADA. При низких значениях титра СД1 развивается в 11% случаев у лиц старше 16 лет, в 29% — у лиц младше 16 лет и в 45% — при высоком титре GADA независимо от возраста [14]. Высокие титры IAA и IA-2A у маленьких детей связаны с высоким риском прогрессирования СД1 в течение 5 лет, из них IA-2A имеет наибольшее значение. Напротив, титры GADA не отличались в группах здоровых и заболевших [37].

СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТРОВКОВОГО АУТОИММУНИТЕТА

Наблюдение более 1500 детей с HLA-предрасположенным генотипом от рождения в среднем в течение 18,2 года показало двухпиковое распределение возраста при сероконверсии ААТ и последующем развитии СД1. Медиана возраста от появления первого ААТ до манифестации СД1 у так называемых быстрых «прогрессоров» составила 3 года, у медленных «прогрессоров» —

8,6 года. Быстрое прогрессирование наблюдалось у детей в возрасте сероконверсии младше 5 и старше 7 лет и характеризовалось наличием множественных ААТ, более высокими титрами ICA, IAA, низкой частотой встречаемости IA-2A, а также распространенностью HLA-генотипа высокого риска [38].

Кластеризация 88 детей по их последовательным профилям IAA, GADA, IA-2A и ZnT8A показала, что более медленное прогрессирование до СД1 в течение 5 лет наблюдалось у детей с двумя положительными и у группы из 12 детей с тремя и четырьмя положительными ААТ, но отрицательными по IAA [13]. В одном из исследований дети с положительными множественными ААТ по срокам появления СД1 были разделены на быстрых и медленных «прогрессоров». В том и другом случае с одинаковой частотой 0,01% заболевание развилось через 3 года и после 10 лет наблюдения. Дети были сходны в отношении генотипов HLA. Появление IAA было значительно отсрочено у медленных «прогрессоров». В этой же подгруппе чаще наблюдались восприимчивые к СД1 генотипы не-HLA. Авторы сделали вывод, что данные генотипы независимо могут влиять на вероятность и скорость прогрессирования СД1 у детей с множественными ААТ [39]. Наблюдение 118 детей с множественными ААТ в течение 10 лет выявило развитие СД1 менее чем через 5 лет (быстрые «прогрессоры») — 33%, через 5–10 лет (умеренные «прогрессоры») — 21% и медленные «прогрессоры» — 23%, не развившие СД1 в течение 10 лет. Островковые ААТ появились в группах в среднем в возрасте $4,0 \pm 3,5$, $3,2 \pm 1,8$ и $5,8 \pm 3,1$ года соответственно. Более старший возраст при сероконверсии и более низкие титры IAA наблюдались в группе медленных «прогрессоров». У них же скорость развития отдельных островковых IAA, GADA, IA-2A, и ZnT8A была медленнее. Группы не различались по полу, этнической принадлежности, семейному анамнезу и HLA и не-HLA генотипам [40].

Быстрое прогрессирование аутоиммунной реакции в отношении островковых клеток и начало клинических проявлений СД1 связано с младшим возрастом, наличием как минимум двух ААТ, особенно IAA.

РЕВЕРСИЯ ААТ

ААТ обычно появляются на доклинической стадии заболевания и сохраняются после манифестации СД1. Однако в процессе наблюдения у ряда детей положительные ААТ исчезают. Предыдущие исследования DIPP (2002) и DIASY (2007) продемонстрировали, что 50% детей с положительными ААТ в течение двух лет становятся отрицательными. Наблюдение 596 детей в возрасте до 10 лет с генетическим риском СД1 и хотя бы одним положительным ААТ показало, что 62% детей в течение 15-летнего периода наблюдения стали положительными по двум и более ААТ. Среди 500 детей с первоначально единичным ААТ реверсия наблюдалась у 24%, что согласуется с предыдущими исследованиями (DIPP 16%, DIASY 20%). В 85% случаев исчезновение ААТ происходило в ближайшие 2 года после определения положительного ААТ и было связано с генотипом HLA, возрастом и низким титром ААТ. Дети, у которых после сероконверсии наблюдалась реверсия ААТ, имели риск развития СД1, аналогичный таковому у детей с постоянно отрицатель-

ными ААТ (1,3%). Кроме того, наблюдалась зависимость реверсии от конкретных ААТ, которая была относительно частой для GADA (19%) и IAA (29%) и редкой для IA-2A (8%) и отмечалась в течение 1 года. У 96 детей с изначально множественными ААТ реверсия до отрицательных ААТ произошла у 1,2% с двумя ААТ и 0,5% с тремя ААТ. Риск развития заболевания оставался высоким у детей с множественными ААТ, несмотря на реверсию отдельных. У 28% наблюдаемых детей развился СД1, из них 89% имели ≥ 2 ААТ. Кроме того, риск развития СД1 изменялся в зависимости от комбинации и вида ААТ. Так, частота развития СД1 была высокой при реверсии GADA и персистенции IAA и, наоборот, аналогичной таковой для единичного ААТ при реверсии IAA в присутствии положительных GADA. Реверсия IA-2A была незначительной, всего 3% [36]. Авторы полагают, что мониторинг детей с единичными ААТ в течение как минимум года после сероконверсии полезен для стратификации риска.

Анализ 3284 здоровых sibсов с множественными ААТ показал, что за период наблюдения 4% ААТ реверсировали до 0 или 1 ААТ. «Реверторы» характеризовались более старшим возрастом (19,4 года против 13,1 года), первоначально меньшим количеством ААТ (2,1 против 3,1) и более низкими медианами титров IA-2A, ICA и ZnT8A, но не IAA и GADA. Каждое дополнительное ААТ снижало частоту реверсии в 5 раз. Кумулятивный 5-летний риск развития СД1 у обследованных с первоначально множественными ААТ, оставшимися единичными или отрицательными ААТ составил 11% в сравнении с 42% обследованных, без регресса ААТ [41].

Таким образом, появление ААТ далеко не всегда связано с риском заболеть СД1. В процессе наблюдения у ряда детей ААТ исчезают, и риски заболеть становятся сравнимыми с детьми, не имеющими ААТ. Наиболее часто это встречается в первые 2 года у лиц с одним или двумя ААТ, что более показательно в отношении IAA и GADA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связанные с диабетом ААТ остаются самыми сильными прогностическими маркерами будущего развития СД1. В настоящее время представлены убедительные данные в отношении риска развития СД1 лишь у лиц, имеющих сочетание HLA-генотипа высокого риска, младший возраст появления ААТ и наличие множественных положительных ААТ. Сероконверсия множественных (≥ 2) ААТ является уверенным предиктором клинической манифестации заболевания как среди родственников первой степени, так и среди населения в целом. Титры ААТ сильно варьируют в доклинической фазе у разных детей и могут иметь тенденцию к снижению в период постановки диагноза. Первые ААТ, которые наиболее часто наблюдаются у детей, — IAA и/или GADA. Появление IAA характерно для младшего возраста, GADA — для более старшей возрастной группы. Напротив, IA-2A и ZnT8A появляются позже и редко являются единственными островковыми ААТ, идентифицированными при первичной сероконверсии. При реверсии единичных IAA или GADA риск развития СД1 аналогичен риску при отрицательных антителах. Тем не менее существуют различные сценарии для риска развития заболевания. Частота СД1

остается высокой при сохранении стойко-положительных IAA и персистирующих GADA, а также высоких титрах поздних IA-2A. И наоборот, стойко-определяемые GADA при нестабильных положительных IAA ассоциируются с меньшим риском и связаны с более старшим возрастом. Знание такой тенденции позволяет лучше профилировать будущие риски. Кроме того, реверсия ААТ обычно происходит в течение 1–2 лет после сероконверсии в основном у детей с одним определяемым ААТ и реже наблюдается у детей с множественными ААТ и высоким титром. Повторное определение островковых ААТ в течение как минимум 2 лет после сероконверсии только одного ААТ позволит исключить ряд детей из группы риска.

Временная циркуляция ряда ААТ может поддерживать представление о нестабильности аутоиммунного процесса с периодами нарастания и ослабления. Дальнейшее понимание естественного течения аутоиммунной реакции, основанное на изучении ААТ как ее индикаторов, позволит идентифицировать более однородные группы потенциальных пациентов для прогнозирования, определить интервалы скрининга, возрастные периоды, в которых воздействие факторов окружающей среды может увеличивать или, наоборот, уменьшать риски.

Представление ААТ является гетерогенным. У одних в процессе наблюдения сероконверсия происходит от одного до множественных ААТ. Другие имеют несколько первичных ААТ одновременно. Третьи так и остаются с одним положительным ААТ. У ряда наблюдаемых возможна реверсия множественных ААТ. Важным является изучение паттернов ААТ, обусловленных не только титром, но и их типом и комбинацией, а также определение их потенциальной связи с генотипом и иницирующими

событиями внешней среды. Данная информация не добавит стратификации к риску детям с уже имеющимися множественными ААТ, у которых развитие заболевания неизбежно, но будет важна для оценки риска у детей, имеющих только одно ААТ. В целом исследования подтверждают мнение о том, что взаимодействия гена и среды влияют на индивидуальный характер ААТ к β -клеткам, время их появления, динамические изменения во времени и риски прогрессирования СД1. Возможно, определенные факторы или условия, способствующие заболеванию, могут воздействовать на людей с генетической предрасположенностью только в определенных возрастных диапазонах. Определение ААТ как иммунологических маркеров дает преимущества в дальнейшем изучении патофизиологии СД1, предотвращении острых осложнений в период манифестации или даже профилактики заболевания. Определение наряду с известными ААТ других биомаркеров, анализ генетического фона, анамнестические, антропометрические, метаболические показатели в будущем, вероятно, расширят понимание заболевания и позволят разработать эффективный инструмент для скрининга населения и лечебного вмешательства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Участие авторов. Корнева К.Г. — подбор и анализ литературы, написание текста статьи; Стронгин Л.Г. — финальный анализ, редактирование текста; Загайнов В.Е. — финальный анализ, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
- Bonifacio E. Predicting Type 1 Diabetes Using Biomarkers. *Diabetes Care*. 2015;38(6):989-996. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0101>
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
- Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(8):1370-1381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4308-1>
- Arvan P, Pietropaolo M, Ostrov D, Rhodes CJ. Islet autoantigens: Structure, function, localization, and regulation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007658>
- Andersson C, Kolmodin M, Ivarsson S-A, et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(5):336-344. doi: <https://doi.org/10.1111/peidi.12093>
- Yu L, Dong F, Miao D, et al. Proinsulin/Insulin Autoantibodies Measured With Electrochemiluminescent Assay Are the Earliest Indicator of Prediabetic Islet Autoimmunity. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2266-2270. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2245>
- Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., и др. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее // *Сахарный диабет* — 2014. — №3. — 83–89. [Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et al. The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(3):83-89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014383-89>
- Triolo TM, Fouts A, Pyle L, et al. Identical and Nonidentical Twins: Risk and Factors Involved in Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):192-199. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0288>
- Krischer JP, Liu X, Vehik K, et al. Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-Year TEDDY Study Progress Report. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1051-1060. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2282>
- Wenzlau JM, Hutton JC. Novel Diabetes Autoantibodies and Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):608-615. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0405-9>
- Giannopoulou EZ, Winkler C, Chmiel R, et al. Islet autoantibody phenotypes and incidence in children at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(10):2317-2323. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3672-y>
- Endesfelder D, Hagen M, Winkler C, et al. A novel approach for the analysis of longitudinal profiles reveals delayed progression to type 1 diabetes in a subgroup of multiple-islet-autoantibody-positive children. *Diabetologia*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4050-0>
- Xu P, Krischer JP. Prognostic Classification Factors Associated With Development of Multiple Autoantibodies, Dysglycemia, and Type 1 Diabetes — A Recursive Partitioning Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1036-1044. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2292>
- Endesfelder D, Castell W, Bonifacio E, et al. Time-Resolved Autoantibody Profiling Facilitates Stratification of Preclinical Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes*. 2019;68(1):119-130. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0594>
- Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3830-2>

17. Lundgren M, Lynch K, Larsson C, Elding Larsson H. Cord blood insulinoma-associated protein 2 autoantibodies are associated with increased risk of type 1 diabetes in the population-based Diabetes Prediction in Skåne study. *Diabetologia*. 2015;58(1):75-78. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3394-6>
18. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. May 2019;pedi.12864. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12864>
19. Steck AK, Dong F, Frohnert BI, et al. Predicting progression to diabetes in islet autoantibody positive children. *J Autoimmun*. 2018;90:59-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.01.006>
20. Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, et al. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):263-270. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12812>
21. Strollo R, Vinci C, Arshad MH, et al. Antibodies to post-translationally modified insulin in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3746-x>
22. Long AE, Wilson IV, Becker DJ, et al. Characteristics of slow progression to diabetes in multiple islet autoantibody-positive individuals from five longitudinal cohorts: the SNAIL study. *Diabetologia*. 2018;61(6):1484-1490. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4591-5>
23. Попова В.В. Содержание диабет-ассоциированных аутоантител к островковым аутоантигенам (IA-2A, GADA, IAA) и уровень разных видов цитокинов у детей и подростков на доклинической и ранней клинической стадиях развития сахарного диабета 1 типа // *Международный эндокринологический журнал*. — 2015. — Т. 2. — №66 — С. 138-143. [Popova VV. Content of diabetes-associated autoantibodies against islet autoantigens (ia-2a, gada, iaa) and the level of different cytokines in children and adolescents on the pre-clinical and early clinical stages of type 1 diabetes mellitus development. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2015;2(66):138-143. (In Russ.)].
24. Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):136. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1113-2>
25. Ilonen J, Lempainen J, Hammis A, et al. Primary islet autoantibody at initial seroconversion and autoantibodies at diagnosis of type 1 diabetes as markers of disease heterogeneity. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):284-292. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12545>
26. Gorus FK, Balti E V, Messaoui A, et al. Twenty-Year Progression Rate to Clinical Onset According to Autoantibody Profile, Age, and HLA-DQ Genotype in a Registry-Based Group of Children and Adults With a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1065-1072. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2228>
27. Michels A, Zhang L, Khadra A, et al. Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):465-484. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12299>
28. Garnier L, Marchand L, Benoit M, et al. Screening of ZnT8 autoantibodies in the diagnosis of autoimmune diabetes in a large French cohort. *Clin Chim Acta*. 2018;478:162-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.043>
29. Williams CL, Long AE. What has zinc transporter 8 autoimmunity taught us about type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2019;62(11):1969-1976. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04975-x>
30. Ziegler A-G, Bonifacio E. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2472-x>
31. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, et al. Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1194-1202. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0238>
32. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-987. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3514-y>
33. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, et al. Age of Islet Autoantibody Appearance and Mean Levels of Insulin, but Not GAD or IA-2 Autoantibodies, Predict Age of Diagnosis of Type 1 Diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1397-1399. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2088>
34. Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, Achenbach P, Ziegler A-G, Bonifacio E. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening. *Diabetologia*. 2015;58(2):411-413. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3443-1>
35. Bosi E, Boulware DC, Becker DJ, et al. Impact of Age and Antibody Type on Progression From Single to Multiple Autoantibodies in Type 1 Diabetes Relatives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2881-2886. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00569>
36. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. Reversion of β -Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1535-1542. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0181>
37. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, et al. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care*. 2015;38(5):808-813. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2426>
38. Pöllänen PM, Lempainen J, Laine A-P, et al. Characteristics of Slow Progression to Type 1 Diabetes in Children With Increased HLA-Conferred Disease Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5585-5594. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01069>
39. Achenbach P, Hummel M, Thümer L, et al. Characteristics of rapid vs slow progression to type 1 diabetes in multiple islet autoantibody-positive children. *Diabetologia*. 2013;56(7):1615-1622. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2896-y>
40. Steck AK, Dong F, Waugh K, et al. Predictors of slow progression to diabetes in children with multiple islet autoantibodies. *J Autoimmun*. 2016;72:113-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.05.010>
41. So M, O'Rourke C, Bahnson HT, et al. Autoantibody Reversion: Changing Risk Categories in Multiple-Autoantibody-Positive Individuals. *Diabetes Care*. 2020;43(4):913-917. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1731>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корнева Ксения Георгиевна**, к.м.н., доцент [**Ksenia G. Korneva**, MD, PhD, associate professor]; адрес: Российская Федерация, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [10/1, Minin and Pozharskiy sq., 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-4636>; e-mail: ksenkor@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [**Leonid G. Strongin**, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; e-mail: malstrong@mail.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич, д.м.н., доцент [**Vladimir V. Zagainov**, MD, PhD, associate professor];

e-mail: zagainov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е. Прогностические иммунологические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа (обзор литературы) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 167-174. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12308>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korneva KG, Strongin LG, Zagainov VE. Immunological predictors of type 1 diabetes mellitus (literature review). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):167-174. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12308>