

УДК 616.379-008.64-053.2-08:612.017.1

**В.В. Попова**

## Продукція діабетасоційованих аутоантитіл до острівцевих аутоантигенів (IA-2A, GADA, IAA) у дітей і підлітків на етапах еволюції цукрового діабету 1 типу як основа клініко-імунологічного алгоритму доклінічної діагностики захворювання

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):113-118; doi 10.15574/SP.2015.65.113

**Мета:** вивчити клініко-імунологічні механізми патогенезу цукрового діабету 1 типу на підставі моніторингу процесів аутоімунної деструкції інсулінпродукуючих  $\beta$ -клітин і розробити алгоритм доклінічної діагностики захворювання, що дозволить окреслити групу маркеропозитивних дітей з обтяженою спадковістю та прогнозованим ризиком розвитку захворювання.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 450 практично здорових нормоглікемічних дітей та підлітків і 123 хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД1) з різними термінами перебігу захворювання віком від 7 до 18 років.

**Результати.** Виявлено, що у 94 (26,7%) із 366 дітей з обтяженою спадковістю за не менш ніж дворазового визначення наявності в них діабетасоційованих аутоантитіл (ДААт) спостерігався підвищений титр ДААт, переважно GADA і IA-2A, у 49 (52,1%) з них від 6 міс. до 10 років ( $30,9 \pm 3,2$  міс.) маніфестував клінічний дебют ЦД1. З 272 (73,3%) ДААт-негативних дітей за цей же період ЦД1 розвинувся в однієї (0,8%) дитини.

**Висновки.** Пріоритетним є встановлення частоти виявлення і динаміки титрів аутоантитіл GADA, IA-2A і IAA у дітей і підлітків на етапах еволюції ЦД1, як найбільш значущих маркерів розвитку ЦД1, та визначення формули поєднаної зустрічаємості й значень одночасно підвищених титрів ДААт до острівцевих аутоантигенів, а саме IA-2A+GADA, як превальованої комбінації ДААт для ідентифікації маркеропозитивних пацієнтів у різні періоди формування і розвитку ЦД1, що предиктує як тривалість доклінічної стадії розвитку ЦД1, так і швидкість дебюту захворювання.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, діти та підлітки, діабетасоційовані аутоантитіла, аутоантитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти, аутоантитіла до протейну тирозинфосфатази.

### Вступ

Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) сьогодні є найгострішою медико-соціальною проблемою, йому належить пріоритет у національних програмах охорони здоров'я практично усіх країн світу. Актуальність даної патології призвела до зростання фундаментальних і прикладних досліджень, присвячених патогенезу ЦД1 [2,3,15,18,19], і першочерговою задачею цих досліджень є пошук імунологічних маркерів схильності до ЦД1, до яких належать діабетасоційовані аутоантитіла (ДААт) до острівців Лангерганса (ОЛ) [5,8,10,12–14,16]. Визначення ДААт стало невід'ємним клінічним інструментом для предикції можливого розвитку ЦД1 у ще практично здорової людини, більш поглибленого дослідження прихованих імунологічних механізмів у латентній доклінічній стадії, що призводить до маніфестації ЦД1 у людини, та скринінгу для відбору пацієнтів до групи ризику задовго до розвитку в них захворювання. Донедавна в Україні з ряду причин не проводилися проспективні дослідження з ідентифікації пацієнтів, позитивних за вмістом ДААт, на латентній стадії формування захворювання у дітей і підлітків з обтяженою спадковістю по ЦД1, аналогічні багаточетровим міжнародним програмам.

**Мета** дослідження — вивчити клініко-імунологічні механізми патогенезу цукрового діабету 1 типу на підставі моніторингу процесів аутоімунної деструкції інсулінпродукуючих  $\beta$ -клітин і розробити алгоритм доклінічної діагностики захворювання, що дозволить окреслити групу маркеропозитивних дітей з обтяженою спадковістю з прогнозованим ризиком розвитку захворювання.

### Матеріал і методи дослідження

З метою виявлення наявності аутоімунного процесу в підшлунковій залозі використовували радіоімунологічний метод (RIA) для визначення ДААт: GADA, IA-2A і IAA. Кількісне визначення концентрацій досліджуваних ДААт у крові виконували з використанням спеціальних наборів відповідно до інструкції виробників (Immunotech, Чехія і CIS Bio International, Франція) на g-лічильнику Beckman Gamma 5500B (США). Нормальний рівень аутоантитіл GADA і IA-2A був меншим 1 Од/мл, а рівень аутоантитіл IAA — меншим 5,5 Од/мл. Оцінка ступеня компенсації порушеного вуглеводного обміну при розвитку ЦД1 здійснювалася відповідно до рекомендацій (ISPAD, 2007). Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівень глюкози в плазмі венозної крові натще за допомогою глюкозооксидазного методу на фотокориметрі BTs-330, використовуючи реактиви фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) в акредитованій лабораторії. Рівень глікемії у капілярній крові або в плазмі крові з вени оцінювали глюкозооксидазним методом чи за допомогою глюкометра Supreme Petit, застосовуючи тестові смужки фірми Huroguard Supreme. Якщо глікемію натще вимірювали в сироватці цільної крові, то відповідну концентрацію глюкози в плазмі крові обчислювали за рівняннями:  $\text{Ппн} = \text{Гпн} \times 1,11$  (ммоль/л), де Ппн — концентрація глюкози в плазмі натще, Гпн — концентрація глюкози в капілярній крові натще. Межі рівня глюкози в капілярній крові натще за цією методикою становили 3,6–5,5 ммоль/л. Для виключення або підтвердження порушеної толерантності до вуглеводів у всіх обстежува-

них був виконаний ПТТГ згідно з методикою, наведеною у наказі №582 МОЗ України від 15.12.2003 р. При оцінці результатів ПТТГ толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натще був меншим 6,1 ммоль/л, а через дві години після навантаження глюкозою — меншим 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натще не перевищував 6,1 ммоль/л, але через дві години знаходився в межах 7,8–11,1 ммоль/л, то стан класифікували як порушення толерантності до глюкози. Для оцінки компенсації вуглеводного обміну у дітей та підлітків, хворих на ЦД1, і констатації наявності метаболічних маркерів доклінічної стадії ЦД1 досліджували рівень глікозильованого гемоглобіну в крові. Вміст HbA1c визначався на фотоколориметрі BTs-330 за допомогою набору «Глікований гемоглобін» фірми Lachema (Чехія). Як норматив використовували рівні від 4% до 6,1%. Статистичний аналіз даних здійснювали на підставі пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 11 (SPSS Inc., USA) з використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу. За умови нормального розподілу даних вони наведені у вигляді середніх арифметичних значень із стандартним відхиленням від середньої арифметичної величини ( $M \pm \sigma$ ). Для порівняння двох груп за кількісними нормально розподіленими ознаками застосовувався t-критерій Стюдента. Вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Усі статистичні розрахунки виконували при рівні значущості 95%,  $p = 0,05$ . Для оцінки відносного ризику ЦД1 у різних групах і підгрупах використовували регресійну модель пропорційного ризику Кокса. Відмінності вважали достовірними при відсутності відмінностей  $p < 0,05$ .

Протягом 12 років у рамках Державної Програми «Цукровий діабет» обстежено 573 дітей і підлітків обох статей у віковому діапазоні від 7 до 15 років (середній вік —  $12,34 \pm 0,82$  року). З числа обстежених 450 практично здорових дітей 366 (81,3%) — основна група — склали діти та підлітки з нормоглікемією, які мали хворих на ЦД1 родичів першого ступеня спорідненості: батьки, здорові брати та сестри. Ця група дітей, за результатами виконаного радіоімунологічного дослідження на наявність одночасно підвищеного титру ДААт (IAA, IA-2A і GADA) була поділена на дві великі підгрупи. ДААт-позитивну (ДААт+) склали 94 (25,7%) дитини. Необхідним критерієм включення до групи була обов'язкова наявність, за дворазового визначення, одночасно підвищеного титру не менше двох видів ДААт до антигенів ОЛ, переважно GADA і IA-2A. ДААт-негативну групу склали 272 (74,3%) пацієнти з нормальним рівнем глікемії і з відсутністю одночасно підвищеного титру ДААт при дворазовому обстеженні на початку проспективного спостереження.

Ще одна група з'явилася як логічне хронологічне завершення аутоімунного процесу в групі ДААт-позитивних дітей — група дітей з дебютом ЦД1. Її сформували 49 (52,1%) дітей, які поступово впродовж від 6 міс. до 10 років (в середньому  $30,9 \pm 3,2$  міс.), змінили свій «нормоглікемічний» ДААт-позитивний статус практично здорових дітей на статус пацієнтів з клінічним дебютом ЦД1.

Другу велику групу спостереження склали 123 пацієнти, хворі на ЦД1 з різним терміном тривалості і ступенем компенсації захворювання. Контрольну групу склали 84 (18,7%) практично здорові нормоглікемічні дитини.

### Результати дослідження та їх обговорення

*Продукція ДААт (IA-2A, GADA і IAA) в різні періоди розвитку цукрового діабету 1 типу*

Найвища частота виявлення всіх трьох видів ДААт була діагностована в групі ДААт+: IAA — у 87 (92,56%) дітей, GADA — у 79 (84,6%), IA-2A — у 72 (76,59%). У групі ДААт+ з клінічним дебютом ЦД1 IAA були виявлені у 42 (85,71%) дітей, GADA — у 39 (79,59%), IA-2A — у 35 (71,43%). IAA були виявлені у 53 (69,2%), GADA — у 65 (69,1%), IA-2A — у 47 (50%) дітей в групі пацієнтів з дебютом ЦД1, які не були включені в клініко-імунологічне обстеження. У групі 15 дітей з тривалістю ЦД1 до 5 років IAA були зареєстровані у 33,3%, GADA — у 46,6%, IA-2A — у 33,3% дітей. У 14 дітей групи з тривалістю захворювання понад 5 років цей вид ДААт визначався у 24,42% випадків, GADA — у 35,71%, IA-2A — у 14,8%. У контрольній групі всі діти були серологічно негативними щодо наявності всіх видів ДААт.

Таким чином, була виявлена чітка закономірність зниження частоти виявлення усіх видів досліджуваних ДААт зі збільшенням тривалості захворювання. Найбільша частота виявлення ДААт припадала на період прихованої доклінічної стадії захворювання в групі ДААт+. Результати наших досліджень повністю корелюють з даними V. Parikka та співавт., які виявили наступні відсоткові співвідношення щодо частоти виявлення IA-2A, GADA і IAA в групі 184 ДААт-позитивних дітей: IAA — у 175 (95%), GADA — у 146 (79%), IA-2A — у 148 (80%) [7].

Оскільки одним з критеріїв включення дітей із спадковою обтяженістю щодо ЦД1 в групу ДААт+ була наявність поєданого дворазового підвищення не менше двох видів ДААт, нами були визначені середні значення початкових і фінальних (переддебютних) рівнів титрів ДААт — IAA, GADA і IA-2A у дітей у доклінічний період розвитку ЦД1 (табл. 1). При аналізі динаміки значень підвищених титрів діабетасоційованих аутоантител до острівцевих аутоантигенів була визначена проспективна патогенетична пріоритетність підвищених титрів IA-2A і GADA порівняно з вмістом ДААт — IAA на всіх етапах формування ЦД1 у дітей та підлітків, які мають спадкову схильність щодо ЦД1. Максимально вірогідно підвищені титри IAA, GADA і IA-2A порівняно з титрами дітей групи ДААт+ на ранній стадії розвитку ЦД1 і рівнями ДААт дітей з клінічним дебютом ЦД1 відповідно, були відмічені нами в групі ДААт+ на пізній латентній стадії розвитку ЦД1, максимально наближеною за часом до клінічного дебюту ЦД1. Отримані нами результати збігаються з даними літератури [7,9,17,20]. Знижена частота предикції ДААт — IAA (56,38%), GADA (56,38%) та IA-2A (50,0%) й нижчі значення їхніх рівнів, зареєстровані нами у дітей з вперше виявленим ЦД1 порівняно з групою ДААт+ на пізніх доклінічних стадіях розвитку відповідно, є достовірним підтвердженням завершення аутоімунної ліквідації десенсибілізуючих аутоантигенів і, як результат, аутодеструкції острівцевих клітин — зниження раніше підвищених титрів ДААт. Останнім часом досить багато авторів [4,10,11] схильні вважати, що титр ДААт корелює з активністю аутоімунної реакції проти  $\beta$ -клітин: чим вищий титр ДААт, тим швидше відбувається руйнування  $\beta$ -клітин.

Ця думка ґрунтується на результатах кількох великомасштабних досліджень щодо епідеміології ЦД1. Так, у багатоцентровому дослідженні ICARUS було показано, що в осіб з дуже високим ризиком ЦД1, а саме у ДААт-позитивних найближчих родичів хворих, швидше прогресування хвороби була значно вищою при високих титрах аутоантител до острівців Лангерганса, що повністю співзвучне з отриманими нами даними [6].

*Поєднана зустрічаємість і значення одночасно підвищених титрів діабетасоційованих аутоантител*

Таблиця 1

**Динаміка значень підвищених титрів ДААТ (IA-2A, GADA і IAA) у дітей і підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1 типу (Од/мл) (M±σ)**

Стадії розвитку ЦД1	IA-2A	GADA	IAA
Діти групи ДААТ+ на ранній доклінічній стадії розвитку ЦД1 (n=49)	6,83±0,88	12,46±1,36	9,04±0,77
Діти групи ДААТ+ на пізній доклінічній стадії розвитку ЦД1 (n=49)	18,96±1,79* + ++	17,26±1,23* # + ++	14,82±1,372*# + ++
Діти групи ДААТ+ з дебютом ЦД1 (n=49)	12,65±1,40* ** + ++	13,69±1,023** + ++	11,05±1,20* ** + ++
Діти групи ДААТ+ з тривалістю ЦД1 до 5 років (n=15)	9,65±1,44* **#++	8,79±1,95* ** # ++	7,86±0,69* ** # ++
Діти групи ДААТ+ з тривалістю ЦД1 понад 5 років (n=14)	7,62±1,31** # +	5,53±1,45* ** # +	6,52±0,116* ** # +

Примітки: \* –  $p_1 < 0,05-0,001$  відносно групи ДААТ+ на ранній доклінічній стадії; \*\* –  $p_2 < 0,05-0,001$  відносно групи ДААТ+ у фіналі доклінічної стадії; # –  $p_3 < 0,05-0,001$  відносно групи ДААТ+ з дебютом ЦД1; + –  $p_4 < 0,05-0,001$  відносно групи ДААТ+ з тривалістю ЦД1 до 5 років; ++ –  $p_5 < 0,05-0,001$  відносно групи ДААТ+ з тривалістю ЦД1 понад 5 років.

до острівцевих аутоантігенів (IA-2A, GADA і IAA) у різні періоди формування і розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків

Було встановлено, що при включенні до групи ДААТ+, як на ранній – у 29 (59,18%) дітей, так і на фінальній – у 31 (63,27%) дитини доклінічних стадіях розвитку ЦД1, найчастіше реєструвалося поєднане одночасне підвищення титрів аутоантігенів до IA-2A і до GADA порівняно з іншими комбінаціями. Зокрема зустрічалися комбінації поєднаного одномоментного підвищення рівнів ДААТ – GADA і IAA у 25 (51,02%) дітей на ранній і у 27 (55,10%) дітей на пізній доклінічній стадіях розвитку ЦД1 і ДААТ – IA-2A і IAA у 23 (46,93%) дітей на початку, і у 24 (48,98%) дітей у фіналі доклінічних стадій формування захворювання. Поєднання всіх трьох видів ДААТ спостерігалось у 19 (38,77%) дітей на початку доклінічної стадії розвитку ЦД1 і у 21 (42,85%) дитини на пізньому етапі латентної фази формування захворювання, що також вказує на неминучість прогресування аутоімунного процесу. Таким чином, було встановлено переважаючу комбінацію поєднаного одночасного підвищення двох видів ДААТ – IA-2A+GADA, що відіграє, безумовно, одну з головних ролей у патогенезі ініціації процесу аутоімунної агресії. Слід зазначити, що в складових цієї комбінації ДААТ – IA-2A+GADA були виявлені максимально високі рівні їх підвищення – 18,96±1,79 Од/мл і 17,26±1,23 Од/мл відповідно – на пізній доклінічній стадії розвитку ЦД1, коли висота і напруженість процесів аутодеструкції досягала свого піку. Ця комбінація ДААТ – IA-2A+GADA залишалася найактуальнішою за частотою детекції і в наступні хронологічні періоди розвитку захворювання. Так, у клінічному дебюті в ДААТ+дітей це формульне поєднання зустрічалось у 30 (61,2%) дітей, що переважало порівняно з іншими комбінаціями ДААТ: одночасне поєднання GADA+IAA було виявлене у 28 (57,14%) дітей, а одномоментне підвищення титрів IA-2A+IAA – у 23 (46,9%) дітей в цей же період захворювання. У дітей та підлітків з маніфестацією ЦД1 частота виникнення IA-2A+GADA, хоча і залишалася досить високою – визначалася у 41 (43,62%) дитини, проте порівняно з іншими комбінаціями видів ДААТ – GADA+IAA, що реєструвалася у 37 (39,36%) дітей, і IA-2A+IAA – у 26 (27,65%) дітей в цей період захворювання, все ж вірогідно була зниженою порівняно з відсотковою ідентифікацією цієї комбінації ДААТ у дітей ДААТ+ з клінічним дебютом ЦД1. Поєднання усіх трьох видів ДААТ, що зустрічалися у 21 (42,85%) дитини, з дебютом ЦД1 і у 19 (20,27%) дітей з маніфестацією діабету, також об'єктивно відображає патогенетичну суть хвилеподібних процесів аутоімунної агресії.

Отже, було виявлено, що превалювання комбінації тандемно-одномоментного підвищення титрів ДААТ – IA-2A+GADA має патогенетично пріоритетне значення в період клінічної еволюції латентної стадії ЦД1, що збігається з даними багатьох авторів [1]. Так, ця комбінація одночасного поєднаного підвищення титрів аутоантігенів – GADA+IA-2A зустрічалася у 46,67% пацієнтів, IAA і GADA – у 33,3% і IA-2A і IAA – у 26,7% пацієнтів зі стажем ЦД1 до 5 років. Наявність же одночасно підвищених трьох видів ДААТ – IA-2A+GADA+IAA спостерігалась у 20,0% хворих дітей з терміном діабету до 5 років. У міру прогресування ЦД1 у дітей з тривалістю діабету понад 5 років одночасне підвищення титрів GADA і IA-2A визначалося у 35,71% пацієнтів, GADA і IAA – у 28,5% та IA-2A і IAA – у 21,42% дітей. Комбінація аутоантігенів IA-2A і IAA визначалася у 21,42% дітей з терміном діабету понад 5 років. Одночасно підвищений рівень титрів усіх трьох видів ДААТ детектувався у 14,3% пацієнтів, які страждають на це захворювання понад 5 років ( $p < 0,05$ ).

*Визначення тривалості доклінічної стадії розвитку ЦД1 за детекцією значень одночасно підвищених титрів ДААТ – IA-2A та GADA*

При аналізі часу клінічного дебюту ЦД1 у 49 дітей ДААТ+ (табл. 2) було встановлено, що у 27 (55,1%) дітей клінічний дебют ЦД1 відбувся протягом перших трьох років з моменту першого визначення підвищених титрів ДААТ, у 17 (34,69%) пацієнтів маніфестація захворювання була зареєстрована в терміни від 3 до 5 років після включення пацієнтів до групи ДААТ+ та у 5 (10,21%) дітей діагноз вперше виявленого ЦД1 виставлявся через 5 років після первинної одночасної детекції високих значень IA-2A і GADA в крові пацієнтів ДААТ+. При аналізі поєднаної комбінації і значень титрів у групі ДААТ+ з мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 до трьох років було визначено вірогідне превалювання тандемної комбінації IA-2A і GADA з підвищеними титрами, як на ранній, так і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1, відповідно, порівняно з аналогічними показниками, а саме IA-2A і GADA в групі пацієнтів ДААТ+ з дебютом ЦД1 з тривалістю доклінічної стадії ЦД1 від 3 до 5 років та у групі ДААТ+ з вперше виявленим ЦД1, у яких латентна стадія розвитку ЦД1 тривала понад 5 років ( $p < 0,05-0,001$ ) (табл. 2). Таким чином, максимальні значення підвищених титрів IA-2A і GADA визначалися в групі ДААТ+, як на початку, так і в фіналі доклінічної стадії розвитку ЦД1, в яких маніфестація захворювання відбувалася протягом перших трьох років після встановлення ДААТ-позитивного статусу, що дозволяє досить точно прогнозувати у них час клінічного дебюту ЦД1.

Таблиця 2

**Значення одночасно підвищених титрів ДААт — ІА-2А та GADA — залежно від тривалості доклінічної стадії розвитку ЦД1 (Од/мл) (M±σ)**

Вміст ІА-2А і GADA на різних стадіях розвитку ЦД1 (Од/мл)	Тривалість доклінічної стадії ЦД1 у дітей ДААт+ до 3-х років (n=27)	Тривалість доклінічної стадії ЦД1 у дітей ДААт+ від 3 до 5 років (n=17)	Тривалість доклінічної стадії розвитку ЦД1 у дітей ДААт+ більше 5 років (n=5)
Рання стадія ІА-2А +	7,57±1,14	5,75±1,06	4,30±1,48
GADA	14,89±2,44	10,40±1,74	3,84±1,13
Пізня стадія ІА-2А +	19,11±2,48*	9,81±2,17*	7,79±3,47*
GADA	18,09±2,71**	11,71±3,84**	6,32±1,34**
Дебют ЦД1 ІА-2А +	13,34±1,96*+	7,78±1,03*+	6,43±2,35*+
GADA	16,49±2,58**++	11,05±1,34**	5,08±1,23**++

Примітки: \* –  $p_1 < 0,001$  відносно групи ІА-2А дітей ДААт+ на ранній доклінічній стадії; \*\* –  $p_2 < 0,05$  відносно групи GADA дітей ДААт+ на ранній доклінічній стадії; + –  $p_3 < 0,001$  відносно групи ІА-2А групи дітей ДААт+ у фіналі доклінічної стадії; ++ –  $p_4 < 0,05$  відносно групи GADA дітей ДААт+ у фіналі доклінічної стадії.

Отримані нами результати підтверджують дані й інших авторів [1], які продемонстрували, що виявлення ІА-2А і GADA в максимальних титрах відбувається протягом трьох років до клінічного дебюту ЦД1. Проте автори відмічають, що після клінічної маніфестації ЦД1 медіана титру GADA знижується, а рівень ІА-2А — підвищується, що можна пояснити нерівномірністю хронологічної деструкції бета-клітин, різними моделями кореляцій між ІА-2А і GADA та різкою амплітудою патогенетичних процесів, що передують клінічній стадії захворювання.

Отримані нами результати знайшли своє підтвердження у виконаному регресійному аналізі Кокса, для цього підвищені рівні титрів GADA і ІА-2А були розподілені на чотири категоріальні перемінні — квартилі (табл. 3).

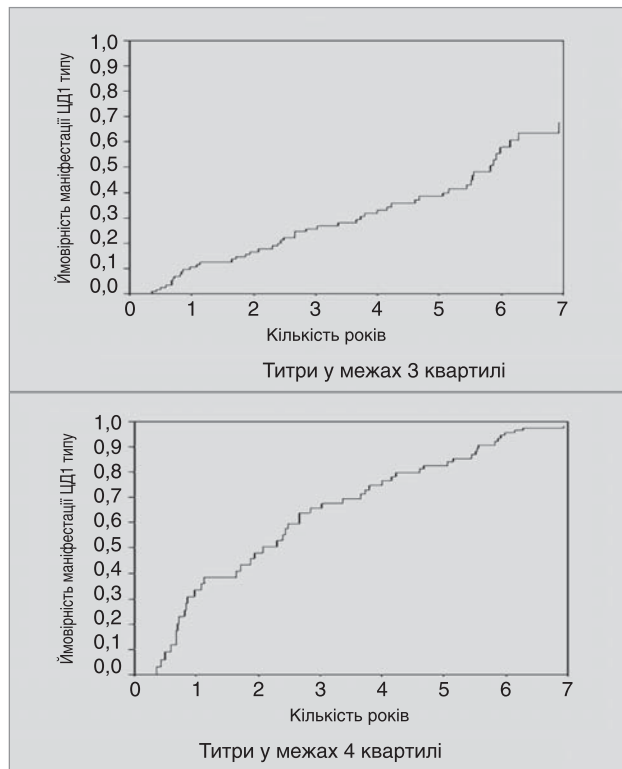
У нашому дослідженні були підраховані 95% довірчі інтервали для оцінки ризику появи ЦД1 залежно від рівнів титрів GADA та ІА-2А. Для оцінки вірогідності виникнення ЦД1 були розраховані ризики в групах дітей ДААт+ з рівнем підвищених титрів ДААт — GADA (OR=1,567; 95 % довірчий інтервал (CI) від 1,211 до 2,027) і в групі дітей ДААт+ з підвищеним вмістом ІА-2А (OR=1,504; 95% довірчий інтервал (CI) від 1,172 до 1,931), що повністю підтверджує отримані нами дані. Мінімальна тривалість доклінічної стадії ЦД1, що обчислювалася з моменту першого дворазового визначення підвищених титрів ДААт — GADA і ІА-2А, відповідає значенням титрів ДААт, що знаходилися в межах 4-го квартиля, максимальний же період доклінічного етапу формування захворювання в річному еквіваленті, відповідав рівням, які обмежені значеннями ДААт першого квартиля (рис. 1). Це в повній мірі підтверджувало отримані нами дані щодо швидкості дебюту ЦД1 залежно від значень одночасно підвищених титрів ДААт — GADA та ІА-2А.

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що пріоритетне значення в процесах розгортання

аутоімунної агресії мають два види з трьох нами вивчених діабетосоційованих аутоантитіл до острівцевих аутоантигенів — антитіла до протеїну тирозинфосфатази (ІА-2А) та антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA), чий як якісні (підвищена частота поєднаного виникнення в процесі розвитку ЦД1), так і кількісні (одночасно підвищені значення рівнів титрів цих видів ДААт) аутоімунні зміни відіграють провідну роль як на етапі формування, так і подальшого прогресування цукрового діабету першого типу.

### Висновки

1. Підвищення титру діабетосоційованих антитіл до острівцевих аутоантигенів — антитіл до протеїну тиро-



**Рис.** Вірогідність маніфестації ЦД1 у дітей ДААт+ залежно від рівня титрів аутоантитіл GADA і ІА-2А в межах 3 і 4 квартилів

Таблиця 3  
**Визначення категоріальних перемінних для титрів GADA і ІА-2А**

Значення категорії	GADA	ІА-2А
1 (0–25) %	≤1,0000	≤1,0000
2 (25–50) %	1,0000–4,2700	1,0000–3,3750
3 (50–75) %	4,2700–17,3300	3,3750–8,1800
4 (75–100) %	>17,3300	>8,1800

зинфосфатази і антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти та їх поєднана поява є найбільш значущими маркерами розвитку ЦД1.

2. У 94 (26,7%) із 366 дітей з обтяженою спадковістю за не менш ніж дворазового визначення наявності в них ДААт спостерігався підвищений титр ДААт, переважно GADA і IA-2A, у 49 (52,1%) з них у термін від 6 міс. до 10 років (30,9±3,2 міс.) маніфестував клінічний дебют ЦД1. З 272 (73,3%) ДААт-негативних дітей за цей самий період ЦД1 розвинувся в однієї дитини, тобто у 0,8%.

3. В осіб зі швидшою клінічною маніфестацією ЦД1 і тривалістю доклінічної стадії розвитку цього захворювання менше трьох років виявляється переважання значень підвищених титрів IA-2A та GADA, як на ранній, так

і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1, порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів з тривалістю доклінічної стадії ЦД1 від трьох до п'яти років і у пацієнтів з вперше виявленим ЦД1, у яких латентна стадія розвитку захворювання тривала понад п'ять років.

4. При аналізі часу маніфестації ЦД1 у 49 пацієнтів з наявністю підвищених титрів ДААт у 55,1% клінічний дебют ЦД1 відбувся протягом трьох років з моменту першого визначення підвищених титрів ДААт, у 34,69% виникнення захворювання було діагностовано в терміни від 3 до 5 років після включення пацієнтів до групи ДААт+ і в 10,21% вперше виявлений ЦД1 діагностували через п'ять років після первинної детекції одночасно підвищених титрів двох з трьох видів досліджуваних ДААт у крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. A longitudinal study of GAD65 and ICA512 autoantibodies during the progression to type 1 diabetes in Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) participants / J. M. Sosenko, J. S. Skyler, J. P. Palmer [et al.] // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 11. — P. 2435—2437.
2. Atkinson M. A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes / M. A. Atkinson // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* — 2012. — Vol. 2; a007641
3. Atkinson M. A. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: Why can't we prevent or reverse this disease / M. A. Atkinson // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, № 5. — P. 1253—1263.
4. Atkinson M. A. Type 1 diabetes. Type 1 diabetes / M. A. Atkinson, G. S. Eisenbarth, A. W. Michels // *Lancet*. — 2014. — Vol. 383, № 9911. — P. 69—82.
5. Autoantibodies in diabetes / C. Pihoker, L. K. Gilliam, Ch.S. Hampe, A. Lernmark // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, Suppl. 2. — P. 52—61.
6. Bingley P. J. Interactions of age, islet cell antibodies, insulin autoantibodies, and first-phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA+relatives. The ICARUS Data Set / P. J. Bingley // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45. — P. 1720—1728.
7. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk / V. Parikka, K. Nanto-Salonen, M. Saarinen [et al.] // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55, № 7. — P. 1926—1936.
8. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct // J. M. M. Howson, H. Stevens, D. J. Smyth [et al.] // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60, № 10. — P. 2635—2644.
9. GAD autoantibody affinity in schoolchildren from the general population / Ch. Bender, M. Schlosser, U. Christen [et al.] // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57. — P. 1911—1918.
10. Lebastchi J. Immunologic and metabolic biomarkers of b-cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes / J. Lebastchi, K. C. Herold // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. — Vol. 2; a007708.
11. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial — Type 1 / R. T. Orban, J. M. Sosenko, D. Cuthbertson [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 2269—2274.
12. Pietropaolo M. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes / M. Pietropaolo, R. Towns, G. S. Eisenbarth // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* — 2012. — Vol. 2; a012831.
13. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population / H. T. A. Siljander, S. Simell, A. Hekkala [et al.] // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58. — P. 2835—2842.
14. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening / R. Chmiel, E. Z. Giannopoulou, Ch. Winkler [et al.] // *Diabetologia*. — 2015. — Vol. 58, № 2. — P. 411—413.
15. Schneider D. A. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes / D. A. Schneider, M. G. von Herrath // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57. — P. 2009—2018.
16. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children / A. G. Ziegler, M. Rewers, O. Simell [et al.] // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309, № 23. — P. 2473—2479.
17. Serum titres of anti-glutamic acid decarboxylase-65 and anti-IA-2 autoantibodies are associated with different immunoregulatory milieu in newly diagnosed type 1 diabetes patients / M. A. L. Gabbay, M. N. Sato, A. J. S. Duarte, S. A. Dib // *Clin. Exp. Immunol.* — 2012. — Vol. 168, № 1. — P. 60—67.
18. Sherry N. A. Natural history of  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes / N. A. Sherry, E. B. Tsai, K. C. Herold // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, Suppl. 2. — P. 32—39.
19. Standards of medical care in diabetes — 2015 // *Diabetes care*. — 2015. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 1—90.
20. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients / J. M. Sosenko, J. S. Skyler, J. P. Palmer [et al.] // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 9. — P. 2615—2620.

### Продукция диабетассоциированных аутоантител к островковым аутоантигенам (IA-2A, GADA, IAA) у детей и подростков на этапах эволюции сахарного диабета 1 типа как основа клинико-иммунологического алгоритма доклинической диагностики заболевания

**В.В. Попова**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

**Цель:** изучить клинико-иммунологические механизмы патогенеза сахарного диабета 1 типа на основании мониторинга процессов аутоиммунной деструкции инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток и разработать алгоритм доклинической диагностики заболевания, что позволит определить группу маркеропозитивных детей с отягощенной наследственностью и прогнозируемым риском развития заболевания.

**Пациенты и методы.** Обследовано 450 практически здоровых нормогликемических детей и подростков и 123 больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) с различными сроками течения заболевания в возрасте от 7 до 18 лет.

**Результаты.** У 94 (26,7%) из 366 детей сотягощенной наследственностью при не менее чем двукратном определении наличия у них диабетассоциированных аутоантител (ДААт) наблюдался повышенный титр ДААт, преимущественно GADA и IA-2A, у 49 (52,1%) из них в сроке от 6 мес. до 10 лет (30,9±3,2 мес.) манифестировал клинический дебют СД1. Из 272 (73,3%) ДААт-негативных детей за этот же период СД1 развился у одного (0,8%) ребенка.

**Выводы.** Приоритетным является установление частоты встречаемости и динамики титров аутоантител GADA, IA-2A и IAA у детей и подростков на этапах эволюции СД1, как наиболее значимых маркеров развития СД1, и определение формулы сочетанной встречаемости и значений одновременно повышенных титров ДААт к островковым аутоантигенам, а именно IA-2A+GADA, как превалирующей комбинации ДААт для идентификации маркеропозитивных пациентов в разные периоды формирования и развития СД1, что предиктует как продолжительность доклинической стадии развития СД1, так и скорость дебюта заболевания.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети и подростки, диабетассоциированные аутоантитела, аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, аутоантитела к протеину тирозинфосфатазы (IA-2A).

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):113-118; doi 10.15574/SP.2015.65.113

**Production of diabetes-associated autoantibodies against islet autoantigens (IA-2A, GADA, IAA) in children and adolescents at the stages of type 1 diabetes evolution as a basis of clinical immunological algorithm for preclinical diagnosis of disease**

*V.V. Popova*

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Acad Med Sci of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Purpose:** to study the clinical and immunological mechanisms of type 1 diabetes (T1D) pathogenesis on the basis of monitoring the processes of insulin-producing  $\beta$ -cells autoimmune destruction and to develop an algorithm for preclinical diagnosis of disease allowing outline the group of marker positive children with burdened heredity and predicted risk for T1D development.

**Patients and methods.** 450 practically healthy normoglycemic children and adolescents, and 123 patients aged 7–18 years with different T1D courses were examined. An increased titer of diabetes-associated autoantibodies (DAAb), mainly GADA and IA-2A, was revealed in 94 (26.7 %) of 366 children with burdened hereditary when the presence of DAAb was detected in them no less than two times, T1D clinical debut was manifested in 49 (52.1 %) of them from 6 months to 10 years (30,9 ± 3,2 months). T1D was only developed in a child (0.8 %) of 272 (73.3 %) DAAb negative children in the same period.

**Results.** The priority was to establish the frequency and dynamics for titers of autoantibodies against GADA, IA-2A and IAA in children and adolescents at the stages of T1D evolution as the most important markers of T1D development and to determine the formula of combined incidence and values of simultaneously elevated titers of DAAb against islet autoantigens, that is IA-2A + GADA, as prevailed DAAb combination to identify the marker positive patients at different periods of T1D formation and development that predict the course of preclinical stage of T1D development as well as the rate of disease debut.

**Conclusion.** It was established that the degree of relationship and parents gender, and value of simultaneously elevated titers of autoantibodies — IA-2A and GADA at preclinical period of T1D development detect the frequency and rate of T1D debut in DAAb positive children who have relatives of the first line with T1D.

**Key words:** type 1 diabetes, children and adolescents, diabetes-associated autoantibodies (DAAb), autoantibodies against glutamic acid decarboxylase (GADA), autoantibodies against protein tyrosine phosphatase (IA-2A).

**Сведения об авторах:**

**Попова Виктория Васильевна** — д.мед.н., вед.н.с. отделения профилактической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМНУ».

Адрес: г. Киев, ул. Вышгородская, 69; тел. (044) 4310207; e-mail: [popova\\_viktoria@voliacable.com](mailto:popova_viktoria@voliacable.com).

Статья поступила в редакцию 20.02.2015 г.

**НОВОСТИ**

**Ученые: за память и физическую форму организма отвечает один и тот же белок**

Генетики заявили, что способность мозга запоминать новую информацию и физическое состояние организма зависят от одного и того же белка под названием NR3В3, известного также как ERR $\gamma$  — estrogen-related receptor gamma, сообщает журнал Cell Metabolism.

Еще в 2011 году ученые выяснили, что активация белка NR3В3 ускоряла кровообращение в мускулах мышей, тем самым усиливая их физическую активность и выносливость. Сейчас исследователи установили, что белок способен помогать и работе мозга: большая часть NR3В3 сконцентрирована в гиппокампе — участке,

который отвечает за производство новых клеток мозга, а также несет ответственность за процессы запоминания новой информации и обучения.

Эксперименты на мышах показали, что животные, у которых концентрация белка NR3В3 была искусственно понижена, медленнее других грызунов находили выход из наполненного водой лабиринта. Так происходило не только потому, что мышам было сложно понять, где выход, но и потому, что они не могли быстро плыть. Ученые уверены, что полученные выводы помогут углубить понимание происходящих в головном мозге процессов.

*Источник: med-expert.com.ua*