

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК: [616.43-008.6-097:616.379-008.64-053.2]:616-071(043.5)

ВОЛКОВА
Наталья Васильевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА АУТОИММУННОГО
ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 3А ТИПА
У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2026

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Солнцева Анжелика Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Официальные оппоненты: **Данилова Лариса Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии института повышения квалификации врачей и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Прибушеня Оксана Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 18 ноября 2026 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел.: 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 14 октября 2026 года.14

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.10,
доктор медицинских наук, доцент



И.Н. Кожанова

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1 типа является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит разрушение β -клеток поджелудочной железы [Frommer L. et al., 2021]. Первичная заболеваемость СД 1 типа у детей в европейских странах ежегодно увеличивается на 3,4% [Patterson C.C. et al., 2019]. В Республике Беларусь в последние годы отмечен значительный рост данного показателя среди детского населения [Салко О.Б. и др., 2020].

Наличие СД 1 типа повышает риск развития других аутоиммунных поражений [Biondi B. et al., 2019; Ogarek N. et al., 2021], из которых преобладает патология щитовидной железы (ЩЖ), достигая частоты у детей с СД 1 типа 17–30% [ADA, 2025]. Сочетание СД 1 типа и аутоиммунных тиреоидных заболеваний (АИТЗ) определяется как аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 3а типа [Frommer L. et al., 2021].

Дисфункция ЩЖ при СД 1 типа ухудшает метаболический контроль, что ведет к раннему формированию хронических осложнений и обуславливает необходимость своевременного выявления АИТЗ [Ogarek N. et al., 2021]. Рекомендации по скринингу тиреопатий у детей с СД 1 типа различаются по частоте и выбору диагностического теста [ISPAD, 2022; ADA, 2025]. В действующем клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.08.2019 № 90) в перечне обязательных исследований у детей с СД 1 типа отсутствует определение уровня тиреоидных гормонов.

В последние годы активно применяются математические модели для установления риска аутоиммунных поражений на основе прогностически значимых параметров [Ma Z. et al., 2023; Wu J.-Y. et al., 2025]. В литературе имеются разрозненные сведения об отдельных факторах риска развития АИТЗ у детей с СД 1 типа [Kakleas K. et al., 2022; Alam A. et al., 2024]. В частности, работы по изучению маркеров островкового аутоиммунитета как предикторов аутоиммунных тиреопатий включали пациентов с впервые выявленным СД 1 типа или без учета стажа заболевания [Głowińska B. et al., 2020; Chen B. et al., 2023]. Результаты анализа генетических факторов риска СД 1 типа и АИТЗ отличаются в разных странах [Frommer L. et al., 2021] и в основном касались моногландулярных эндокринопатий [Shi X. et al., 2023]. В Беларуси комплексных исследований подобного рода не проводилось.

Таким образом, актуальным является изучение клинических, лабораторных и генетических особенностей АПС 3а типа для разработки метода стратификации групп высокого риска развития АИТЗ у детей с СД 1 типа с целью оптимизации оказания медицинской помощи.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертация выполнена в рамках научных исследований, проводимых кафедрой детской эндокринологии, иммунологии и клинической генетики с курсом повышения квалификации и переподготовки и 1-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» по теме «Разработать комплексную систему диагностики и мониторинга аутоиммунного полигландулярного поражения у детей с сахарным диабетом 1 типа» (№ государственной регистрации 20180705, срок выполнения: 2018–2020 гг.).

Тема диссертации соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь и приоритетному профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020, 2021–2025 гг.

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: разработать метод стратификации групп высокого риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа на основании комплексной оценки анамнестических, клинико-метаболических и гормональных характеристик, полиморфизмов генов иммунного ответа, маркеров островкового аутоиммунитета для повышения эффективности оказания медицинской помощи.

Для реализации поставленной цели определены **задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ параметров биохимического и гормонального статусов, маркеров островкового аутоиммунитета у детей с СД 1 типа в зависимости от наличия сопутствующих АИТЗ.

2. Оценить взаимосвязь между частотой и тяжестью диабетического кетоацидоза (ДКА) при манифестации, особенностями фазы частичной ремиссии, параметрами долговременного метаболического контроля при СД 1 типа и наличием АИТЗ в зависимости от функции ЩЖ.

3. Установить роль генетического полиморфизма (по 6 полиморфным локусам генов: HLA II класса (*DRB1*, *DQB1*, *DQA1*), с.49A>G гена *CTLA-4*, с.1858C>T гена *PTPN22*, STR-локусу в 5 экзоне гена *MICA*) в формировании АИТЗ у детей с СД 1 типа в зависимости от пола.

4. Разработать алгоритм для определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1 типа с выделением групп высокого риска формирования АПС 3а типа на основании установленных клинических, лабораторных, генетических маркеров сочетанной аутоиммунной патологии.

Объект исследования: 52 ребенка с АПС 3а типа (сочетанием СД 1 типа и аутоиммунных заболеваний ЩЖ) (основная группа); 95 детей с СД 1 типа (группа сравнения), 135 детей группы контроля.

Предмет исследования: анамнестические данные (возраст манифестации СД 1 типа, наличие АИТЗ у родственников первой и второй линий родства); антропометрические параметры; показатели углеводного обмена, гормонального и метаболического статусов, витамина D; маркеры островкового аутоиммунитета; полиморфные варианты генов HLA II класса (*DRB1*, *DQB1*, *DQA1*), *CTLA-4*, *PTPN22*, *MICA*.

Научная новизна

Впервые определены диабет-ассоциированные антитела для стратификации групп высокого риска развития сопутствующей аутоиммунной патологии ЩЖ у детей с СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания. На основании максимальной чувствительности и специфичности установлены оптимальные отсекающие значения для уровней антител к цинковому транспортёру 8 (ZnT8A) (у пациентов с длительностью СД 1 типа менее 3 лет) и глутаматдекарбоксилазе (GADA) (у пациентов с длительностью СД 1 типа более 3 лет), ассоциированные с АИТЗ.

Получены новые данные по особенностям связи полиморфных вариантов генов иммунного ответа с предрасположенностью к АИТЗ у детей с СД 1 типа в зависимости от пола: выделены рискованные комбинации генотипов по полиморфизмам rs231775 (*CTLA-4*) и rs2476601 (*PTPN22*) у девочек и по rs231775 (*CTLA-4*) и *HLA-DRB1* у мальчиков.

Определены особенности фазы частичной ремиссии СД 1 типа у детей с АПС 3а типа. Показано, что манифестация заболевания на фоне аутоиммунных тиреопатий с дисфункцией ЩЖ ассоциирована с ускоренным снижением остаточной секреции инсулина через 12 месяцев после дебюта.

Разработан алгоритм определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1 типа для стратификации групп высокого риска формирования АПС 3а типа.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АПС 3а типа с нарушением тиреоидного статуса чаще диагностируется манифестный диабетический кетоацидоз по сравнению с детьми с изолированным СД 1 типа. Для пациентов с АПС 3а типа и нарушением функции ЩЖ характерна большая, чем при изолированном СД 1 типа, скорость потери остаточной секреции инсулина через 12 месяцев после выявления нарушения углеводного обмена, о чем свидетельствуют более высокие показатели суточной дозы инсулина и гликированного гемоглобина, скорректированного по суточной дозе инсулина.

2. У детей с СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания установлена связь диабет-ассоциированных антител (GADA и ZnT8A) с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Вероятность развития АИТЗ у пациентов с длительностью СД 1 типа менее 3 лет повышена при уровне ZnT8A > 460,0 МЕ/мл, а со стажем заболевания более 3 лет – при уровне GADA > 43,0 МЕ/мл.

3. Неблагоприятными в отношении риска развития АИТЗ у девочек с СД 1 типа являются сочетания генотипов AG/GG по rs231775 гена *CTLA-4* и CT/TT по rs2476601 гена *PTPN22*. У мальчиков с СД 1 типа предрасполагающими к аутоиммунным тиреопатиям являются комбинации генотипов AG/GG по rs231775 гена *CTLA-4* и *HLA-DRB1*04:X/04:X* (где *DRB1*04:X* – аллели *DRB1*04:01*, **04:02*, **04:04*, **04:05*, **04:10*). Половые различия в генетических маркерах предрасположенности к АИТЗ у детей с СД 1 типа определяют необходимость дифференцированного подхода при выделении групп повышенного риска формирования АПС 3а типа.

4. Разработанный алгоритм определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1 типа на основании анамнестических, генетических факторов, маркеров островкового аутоиммунитета позволяет стратифицировать группы высокого риска формирования АПС 3а типа у пациентов с СД 1 типа для оптимизации оказания медицинской помощи.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем предложены тема и направление исследования. Автором совместно с научным руководителем разработан дизайн исследования, поставлены цель и задачи, определены материал и методы, объект и предмет исследования. Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом отечественных и зарубежных литературных источников. Соискателем разработаны формы документации для внесения полученных результатов, проведен отбор пациентов, сформированы группы исследования. Автором осуществлена выкопировка данных из медицинской документации, создана компьютерная база данных. Соискателем выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Теоретическое обобщение результатов и формулировка выводов осуществлено при консультативной помощи научного руководителя (вклад диссертанта – 90%). Совместно с научным руководителем и соавторами по теме работы разработана и утверждена инструкция по применению «Метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа» (регистрационный № 002-0121 от 31.03.2021) [14–А] (вклад диссертанта 80%).

Все научные результаты и положения, представленные в диссертации, подтверждены научными публикациями в рецензируемых научных

журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Личный вклад автора в подготовку научных статей и тезисов составил 85–90%.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Результаты исследования и основные положения, выносимые на защиту, доложены на 23-м Европейском конгрессе эндокринологии (2021, онлайн), 59-м и 60-м съездах Европейского общества педиатрической эндокринологии (2021, онлайн; 2022, Рим), V Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021), IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов (Москва, 2021), международной научно-практической конференции «Эндоскопия и гастроэнтерология – междисциплинарные подходы к диагностике и лечению» (Гомель, 2021), международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (Минск, 2021), международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию БГМУ (Минск, 2021), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы (Минск, 2023), научно-практической конференции с международным участием «Современные и актуальные вопросы педиатрии», посвященной памяти академика А.В. Сукало (Минск, 2025), научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета «Инновации в медицине и фармации» (Минск, 2018, 2019, 2020, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026).

По результатам диссертационного исследования разработана инструкция по применению «Метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа» (регистрационный № 002-0121 от 31.03.2021) [14–А]. Получено 3 акта о внедрении результатов диссертации в практическое здравоохранение: УЗ «Могилевская областная детская больница», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, 1 акт о внедрении в образовательный процесс УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ: 8 статей, из которых 4 (2,70 авторских листа) – в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий; 1 (0,41 авторских листа) – в сборнике

научных трудов, рекомендованном ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертаций; 8 публикаций (0,75 авторского листа) в сборниках материалов конференций и тезисов докладов; 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят аналитический обзор литературы, описание материалов и методов, исследования и 3 главы собственных исследований, заключения, библиографического списка 247 использованных источника (9 русскоязычных и 238 англоязычных) и списка публикаций соискателя, приложений. В диссертации содержится 28 таблиц и 20 рисунков.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Диссертация выполнена на кафедре детской эндокринологии, иммунологии и клинической генетики с курсом повышения квалификации и переподготовки и 1-й кафедре детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Дизайн исследования. Исследование проведено в 3 этапа:

1-й этап – ретроспективное исследование с целью изучения взаимосвязи сопутствующих АИТЗ с особенностями фазы частичной ремиссии СД 1 типа, частотой и тяжестью ДКА при манифестации заболевания.

2-й этап – поперечное исследование с целью установления наиболее значимых факторов, ассоциированных с сопутствующими АИТЗ у детей с СД 1 типа, включающее: общеклиническое обследование с оценкой показателей тиреоидного статуса, обеспеченности витамином D, липидограммы, долговременной компенсации углеводного обмена, маркеров островкового аутоиммунитета; молекулярно-генетический анализ.

3-й этап – разработка алгоритма определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1 типа для стратификации групп высокого риска формирования АПС 3а типа.

Для решения поставленных задач проведен набор 147 детей с СД 1 типа на базе амбулаторного отделения городского детского эндокринологического центра и педиатрического отделения № 3 (для эндокринологических больных) УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Пациенты с СД 1 типа были разделены на 2 группы в зависимости от наличия сопутствующих аутоиммунных тиреопатий:

- основная группа (АПС 3а типа) – 52 ребёнка с сочетанием СД 1 типа и АИТЗ (50 – с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), 2 – с болезнью Грейвса);
- группа сравнения (СД 1 типа) – 95 детей с СД 1 типа без заболеваний ЩЖ.

Критерии включения: СД 1 типа; АИТЗ (АИТ или болезнь Грейвса) (для основной группы); возраст 0–17 лет; информированное согласие.

Критерии исключения: СД других типов; нарушения функции ЩЖ, не связанные с АИТЗ; отказ от участия в исследовании.

Группу контроля составили 135 детей соответствующего возраста ($p > 0,05$). *Критерии включения:* условно здоровые дети; возраст 0–17 лет; информированное согласие. *Критерии исключения:* аутоиммунные заболевания; нарушения углеводного обмена; нарушения функции ЩЖ; отказ от участия в исследовании.

Исследование включало разделы, представленные в таблице 1.

Таблица 1 – Разделы диссертационного исследования

Задачи раздела	Вид исследования			Количество обследованных пациентов
Установление генетических факторов, ассоциированных с риском развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ у детей с сахарным диабетом 1 типа	исследование генетического полиморфизма по 6 полиморфным локусам генов	Гены HLA II класса	HLA-DRB1	– 52 детей с АПС 3а типа; – 94 ребенка с СД 1 типа; – 24 ребёнка группы контроля
			HLA-DQA1	
			HLA-DQB1	
		Полиморфизмы не-HLA-генов	rs231775 гена CTLA-4	– 52 детей с АПС 3а типа; – 95 детей с СД 1 типа; – 95 детей группы контроля
			rs2476601 гена PTPN22	
			STR-локус гена MICA	– 52 детей с АПС 3а типа; – 95 детей с СД 1 типа; – 40 детей группы контроля
Выявление особенностей гормонально-метаболического статусов у детей с сочетанием сахарного диабета 1 типа и аутоиммунными заболеваниями ЩЖ	поперечное исследование метаболического и гормонального статусов, включая параметры липидограммы, гликированного гемоглобина, тиреоидного статуса, 25 (ОН)D, маркеров островкового аутоиммунитета; ретроспективное исследование взаимосвязи сопутствующих АИТЗ с частотой ДКА при манифестации заболевания и особенностями фазы частичной ремиссии СД 1 типа			– 52 детей с АПС 3а типа; – 95 детей с СД 1 типа; – 30 детей группы контроля
	поперечное			– 48 детей с АПС 3а типа; – 91 детей с СД 1 типа
Разработка алгоритма определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1 типа				

Лабораторные, биохимические и гормональные параметры определены на базе клинико-диагностической лаборатории УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска и гормональной лаборатории УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска.

Определение основных показателей липидного обмена выполнено ферментативным методом на биохимическом анализаторе Beckman Coulter 480 (Япония). Значения уровня глюкозы в цельной крови исследовали ферментативным методом на автоматическом анализаторе «Biosen C-line» (Германия), в плазме венозной крови – иммуноферментным методом на анализаторе в комплекте Reader Tecan Sunrise (Германия). Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли в капиллярной крови реагентами «Tosoh Corporation» (Япония) на анализаторе HCL-723 G-X (Япония), референтный интервал 4,0–6,2%.

Показатели тиреоидного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО), С-пептида в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия) на иммунохимическом анализаторе «Roche Cobas e 411» (Швейцария). Уровни островковых аутоантител (к ZnT8A, тирозинфосфатазе (IA-2A), GADA, инсулину), 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов «Demeditec Diagnostics GmbH» (Германия) на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора «Freedomеvo 75», «TECAN» Austria GmbH.

Для оценки наличия частичной ремиссии СД 1 типа рассчитывали показатель HbA1c, скорректированного с учетом суточной дозы инсулина (СДИ) (IDAA1c – Insulin Dose-Adjusted HbA1c) по формуле: $IDAA1c = HbA1c + (4 \times СДИ / кг)$. Критерием частичной ремиссии считали показатели $IDAA1c \leq 9,0$.

Ультразвуковое исследование ЩЖ проведено на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска на цифровых ультразвуковых аппаратах «Affiniti 50» (Philips, США).

Генотипирование по полиморфным локусам rs231775 гена *CTLA-4*, rs2476601 гена *PTPN22* выполнено в ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси» с использованием технологии TaqMan. Анализ результатов проведён в режиме реального времени с применением программного обеспечения для амплификатора CFX96 «Bio Rad CFX Manager TM». Микросателлитный повтор в 5 экзоне гена *MICA* исследован методом ПЦР. Для дифференциации продуктов амплификации использован генетический анализатор ABI PRISM® Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems), обработка результатов выполнена в программе

GeneMapper® Software Version 5.1. В основной группе и группе сравнения HLA-типирование по генам *HLA-DRB1*, *-DQB1* и *-DQA1* проведено методом секвенирования SBT (sequence-based typing) с использованием наборов SBTexcellerator и AlleleSEQR по протоколу производителя [GenDx]. В контрольной группе таргетное HLA-типирование высокого разрешения выполнено на приборе MiSeq (Illumina) в режиме парных прочтений в формате кластерного секвенирования путем синтеза. Полученные данные проанализированы в программе Assign TruSight HLA v2.0 (Illumina).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программ MS EXCEL, STATISTICA10.0 (серийный номер BXXR207F383502FA-D), SPSS Statistics 23 (№ лицензии 44W5806-D), MATLAB R2020a. Количественные признаки описывали медианой и интерквартильным размахом Me (LQ; UQ). Для описательной характеристики групп и оценки их сопоставимости по демографическим и антропометрическим признакам использовался критерий Краскела–Уоллиса (H). Для проверки априорно определённых гипотез, соответствующих задачам исследования, применялись критерий Манна–Уитни (U) для количественных признаков, критерий χ^2 и точный критерий Фишера (Fдв) – для качественных. Для контроля риска ошибок I рода при множественных сравнениях применяли поправку Холма–Бонферрони с учётом количества сравнений в семействе гипотез путём последовательной коррекции критического уровня значимости (p_0). Взаимосвязь между признаками оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Прогностическую модель строили методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов; качество модели оценивали с помощью ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности.

Результаты собственных исследований

Ассоциация генов HLA II класса с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа

Проведен сравнительный анализ частоты аллелей и гаплотипов HLA II класса в исследуемых группах. Данные распределения аллельных вариантов исследуемых генов, по которым установлены статистически значимые различия, представлены в таблице 2.

Выявлены аллели HLA II класса, ассоциированные с предрасположенностью к АПС 3а типа (*DRB1*04*, *DQA1*03*, *DQB1*04:02*) и с резистентностью к нему (*DRB1*07:01*, *DRB1*11*, *DQA1*01:02*, *DQA1*02:01*, *DQB1*06:02*) у здоровых детей.

Таблица 2 – Распределение частот HLA-аллелей II класса, по которым установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами, % (абс.)

Ген HLA	Аллель	Группы			Статистическая значимость различий	ОШ (95% ДИ)
		АПС 3а типа, n=104	СД 1 типа, n=188 ¹	Контроль, n=48 ¹		
		1	2	3		
DRB1	*04	49,0 (51)	45,2 (85)	4,3 (2)	$\chi^2_{1-2}=0,50$, p=0,479 $F_{ДВ1-3}=0,19$, p<0,001*	ОШ ₁₋₂ =1,19 (0,74–1,92); ОШ ₁₋₃ =21,17 (4,88–91,92)
	04:X ²	43,3 (45)	33,5 (63)	4,3 (2)	$\chi^2_{1-2}=2,74$, p=0,098 $F_{ДВ1-3}=0,15$, p<0,001	ОШ ₁₋₂ =1,51 (0,93–2,48); ОШ ₁₋₃ =16,78 (3,86–72,92)
	07:01	4,8 (5)	9,0 (17)	17,4 (8)	$F_{ДВ1-2}=0,01$, p=0,249; $F_{ДВ1-3}=0,04$, p=0,023	ОШ ₁₋₂ =0,51 (0,18–1,42); ОШ ₁₋₃ =0,24 (0,07–0,78)
	11	1,0 (1)	1,1 (2)	13,0 (6)	$F_{ДВ1-2}=0,00$, p=1,0; $F_{ДВ1-3}=0,07$, p=0,004	ОШ ₁₋₂ =0,90 (0,08–10,08); ОШ ₁₋₃ =0,06 (0,01–0,55)
DQA1	*01:02	4,8 (5)	2,2 (4)	20,9 (9)	$F_{ДВ1-2}=0,01$, p=0,290 $F_{ДВ1-3}=0,06$, p=0,005*	ОШ ₁₋₂ =2,30 (0,60–8,75); ОШ ₁₋₃ =0,19 (0,06–0,61)
	02:01	4,8 (5)	5,9 (11)	18,6 (8)	$F_{ДВ1-2}=0,00$, p=0,794; $F_{ДВ1-3}=0,05$, p=0,021	ОШ ₁₋₂ =0,80 (0,27–2,38); ОШ ₁₋₃ =0,22 (0,07–0,72)
	03	43,3 (45)	44,6 (83)	7,0 (3)	$\chi^2_{1-2}=0,05$, p=0,824; $F_{ДВ1-3}=0,12$, p<0,001	ОШ ₁₋₂ =0,95 (0,58–1,54); ОШ ₁₋₃ =9,78 (2,84–33,66)
	06:01	11,5 (12)	7,0 (13)	0,0 (0)	$\chi^2_{1-2}=1,75$, p=0,186; $F_{ДВ1-3}=0,04$, p=0,019	ОШ ₁₋₂ =1,74 (0,76–3,96); ОШ ₁₋₃ –
DQB1	*04:02	28,4 (29)	29,6 (55)	5,3 (2)	$\chi^2_{1-2}=0,04$, p=0,839; $F_{ДВ1-3}=0,06$, p=0,003*	ОШ ₁₋₂ =0,95 (0,56–1,61); ОШ ₁₋₃ =7,35 (1,66–32,50);
	06:02	1,0 (1)	0,5 (1)	10,3 (4)	$F_{ДВ1-2}=0,00$, p=1,0; $F_{ДВ1-3}=0,05$, p=0,021	ОШ ₁₋₂ =1,83 (0,11–29,60); ОШ ₁₋₃ =0,09 (0,01–0,80)

Примечание – ¹ – из 188 аллелей группы СД 1 типа (94 человека) проанализировано: DRB1 – 188, DQA1 – 186, DQB1 – 186; из 48 аллелей группы контроля (24 человека) проанализировано: DRB1 – 46, DQA1 – 43, DQB1 – 39;

² – DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10;

* – различия статистически значимы после поправки Холма–Бонферрони (m=2).

Данные распределения гаплотипов, по которым отмечены статистически значимые различия между группами, представлены в таблице 3. Выявлена ассоциация гаплотипа *DRB1*04:X~DQA1*03~DQB1*04:02* (DR4-DQ4.3) с риском развития АПС 3а типа по сравнению с контролем ($p=0,013$). Выявлен спектр гаплотипов HLA II класса, защитных в отношении АПС 3а типа (DR15-DQ6, DR7-DQ2.2/9.2) у здоровых детей (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение частот HLA-гаплотипов II класса, по которым установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами, % (абс.)

Гаплотип	Группы			Статистическая значимость различий	ОШ (95% ДИ)
	АПС 3а типа, n=104	СД 1 типа, n=188	Контроль, n=48 ¹		
	1	2	3		
<i>DRB1*04:X²~DQA1*03~DQB1*04:02</i> (DR4-DQ4.3)	16,3 (17)	14,5 (27)	2,2 (1)	$\chi^2_{1-2}=0,17$, $p=0,667$; $F_{ДВ1-3}=0,04$, $p=0,013^*$	ОШ ₁₋₂ =1,15 (0,59–2,23); ОШ ₁₋₃ =8,79 (1,23–68,21)
<i>DRB1*07:01~DQA1*02:01~DQB1*02:02/*03:03</i> (DR7-DQ2.2/9.2)	1,9 (2)	2,7 (5)	13,6 (6)	$F_{ДВ1-2}=0,00$, $p=1,0$; $F_{ДВ1-3}=0,06$, $p=0,009^*$	ОШ ₁₋₂ =0,72 (0,14–3,77); ОШ ₁₋₃ =0,12 (0,02–0,64);
<i>DRB1*15~DQA1*01:02~DQB1*06:02</i> (DR15-DQ6)	0,0 (0)	0,0 (0)	9,1 (4)	$F_{ДВ1-2}=0,00$, $p=1,0$; $F_{ДВ1-3}=0,07$, $p=0,007^*$	ОШ ₁₋₂ –; ОШ ₁₋₃ –

Примечание – ¹ – из 48 гаплотипов группы контроля (24 человека) проанализировано 44;

² – *DRB1*04:X* – аллели *DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10*;

* – различия статистически значимы после поправки Холма-Бонферрони ($m = 2$).

При сравнении групп АПС 3а типа и СД 1 типа статистически значимых различий по частоте аллелей и гаплотипов HLA II класса после поправки Холма–Бонферрони не выявлено. Это указывает на общность генетической предрасположенности к аутоиммунным процессам у детей с СД 1 типа, но не позволяет выделить HLA-маркеры, специфичные для формирования АПС 3а типа.

Выявлена достоверно более высокая суммарная частота носительства ряда аллелей *DRB1*04* (*DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05* и **04:10*) у пациентов с АПС 3а типа и манифестным гипотиреозом (73,7%) по сравнению с изолированным СД 1 типа (ОШ 3,18 (1,06–9,55), $F_{ДВ}=0,04$, $p=0,044$) и контролем (ОШ 28,00 (4,74–165,44), $F_{ДВ}=0,44$, $p<0,001$).

Ассоциация полиморфизма коротких tandemных повторов (STR) 5 экзона гена MICA с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа

Выявлена более высокая распространенность генотипа A5.1/A5.1 у детей с АПС 3а типа (28,8%) по сравнению с группой контроля (10,0%) (ОШ=3,65 (1,10–12,05), $F_{дв}=0,05$, $p=0,037$), однако после поправки Холма–Бонферрони ($m=2$, $p_0=0,025$) различие не достигло статистической значимости. Не обнаружено достоверной разницы частоты данного генотипа между группами АПС 3а типа и СД 1 типа ($p=0,124$). У девочек с АПС 3а типа отмечена значительно большая частота аллеля A9 (31,4%) по сравнению со сверстницами с СД 1 типа (15,0%), ОШ=2,60 (1,17–5,74), $p=0,017$ при $p_0=0,025$.

Ассоциация полиморфизма с.49A>G CTLA-4 с риском аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа

У пациентов с АПС 3а типа значимо чаще зарегистрированы генотипы AG и GG по rs231775 гена CTLA-4 по сравнению со сверстниками с СД 1 типа (ОШ=3,93 (1,41–10,92), $F_{дв}=0,05$, $p=0,007$ при $p_0=0,05$) и группой контроля (ОШ=4,13 (1,49–11,46), $F_{дв}=0,06$, $p=0,004$ при $p_0=0,025$). Генотип AA можно рассматривать как протективный в отношении риска развития аутоиммунных тиреопатий у детей с СД 1 типа (ОШ=0,25 (0,09–0,71)) и АПС 3а типа у здоровых детей (ОШ=0,24 (0,09–0,67)). При разделении пациентов по полу у мальчиков с АПС 3а типа отмечена большая распространенность генотипов AG/GG по сравнению с группой СД 1 типа ($p=0,028$), однако после поправки Холма–Бонферрони ($m=2$, $p_0=0,025$) различие не достигло статистической значимости. У девочек значимых различий в распределении генотипов по полиморфизму rs231775 не выявлено.

Ассоциация полиморфизма с.1858C>T гена RTPN22 с риском аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа

При анализе распределения аллелей и генотипов по полиморфизму с.1858C>T (rs2476601) гена RTPN22 между пациентами с АПС 3а типа и изолированным СД 1 типа статистически значимых различий не выявлено (T vs C: ОШ=1,44 (0,72–2,89), $p=0,401$; CT + TT vs CC: ОШ=1,28 (0,72–2,30), $p=0,300$). При сопоставлении результатов генотипирования основной группы с контролем отмечена более частая встречаемость генотипов СТ/ТТ у пациентов с АПС 3а типа (ОШ=2,05 (1,00–4,20)), однако после поправки Холма–Бонферрони различия не достигли статистической значимости ($p=0,047$ при $p_0=0,025$). Таким образом, полученные данные не позволяют рассматривать изолированный полиморфизм rs2476601 гена RTPN22 в качестве маркера риска АИТЗ у детей с СД 1 типа.

Влияние комбинированных генотипов генов иммунного ответа на предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа

У девочек с АПС 3а типа отмечена значительно большая частота комбинаций генотипов AG/GG по rs231775 (*CTLA-4*) и CT/TT по rs2476601 (*PTPN22*), по сравнению с группами сравнения (ОШ=3,97 (1,39–11,37), $F_{дв}=0,09$, $p=0,012$ при $p_0=0,025$) и контроля (ОШ=3,27 (1,22–8,81), $F_{дв}=0,07$, $p=0,028$ при $p_0=0,05$).

У мальчиков с АПС 3а типа выявлена значительно более высокая частота сочетания генотипов AG/GG по локусу rs231775 гена *CTLA-4* и генотипа *HLA-DRB1*04:X/04:X* (где *DRB1*04:X* – аллели *DRB1*04:01*, **04:02*, **04:04*, **04:05*, **04:10*) (ОШ=5,35 (1,37–20,72), $F_{дв}=0,10$, $p=0,018$ при $p_0=0,025$), по сравнению со сверстниками с СД 1 типа. Указанная комбинация не обнаружена у мальчиков группы контроля.

Особенности диабетического кетоацидоза при манифестации сахарного диабета 1 типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа

Для оценки взаимосвязи ДКА при манифестации СД 1 типа с сопутствующими АИТЗ проведен ретроспективный анализ показателей кислотно-основного состояния и тиреоидного статуса на момент постановки диагноза СД 1 типа у пациентов с АПС 3а типа ($n=49$) и кислотно-основного состояния – у детей с СД 1 типа ($n=91$).

Установлена более высокая частота манифестного ДКА у детей с АПС 3а типа и нарушением тиреоидного статуса (64,3%), по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1 типа (34,1%) (ОШ=3,48 (1,07–11,29), $p=0,040$). Отмечено, что среди пациентов с СД 1 типа наибольшему риску ДКА были подвержены дети младше 5 лет (60,0%), у пациентов старше 5 лет его частота составила 24,2% ($p=0,001$). В подгруппе АПС 3а типа с нарушением тиреоидного статуса ДКА зарегистрирован в более чем 60% случаев у пациентов младше (66,7%) и старше 5 лет (63,6%). В возрастной категории старше 5 лет выявлены наиболее выраженные отличия по частоте ДКА между пациентами с АПС 3а типа на фоне нарушения тиреоидного статуса и детьми с изолированным СД 1 типа (ОШ=5,47 (1,42–21,12), $p=0,014$).

Особенности фазы частичной ремиссии СД 1 типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа

Для оценки влияния сопутствующих АИТЗ на фазу частичной ремиссии СД 1 типа были проанализированы в динамике показатели HbA_{1c}, суточной дозы инсулина (СДИ) и HbA_{1c}, скорректированного с учетом СДИ (IDAA_{1c}) в первые 12 месяцев после манифестации заболевания у пациентов с АПС 3а типа ($n=49$) и СД 1 типа ($n=89$).

У пациентов с АПС 3а типа и нарушением функции ЩЖ, выявленным при дебюте СД 1 типа или в течение первых 12 месяцев после него, отмечены более высокие СДИ (0,82 (0,66; 0,94) vs 0,64 (0,53; 0,75) ед/кг, $p=0,001$) и показатели IDAA1c (10,19 (9,90; 11,47) vs 9,74 (8,71; 10,65) $p=0,038$) через 12 месяцев после манифестации диабета по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1 типа, что может свидетельствовать о более высокой скорости потери остаточной секреции инсулина.

Связь диабет-ассоциированных антител с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа

При сравнительном анализе отмечены более высокие уровни GADA у пациентов с АПС 3а типа по сравнению с группой сравнения ($U=1444,0$; $p=0,004$). Выявлена обратная связь со стажем СД 1 типа уровня ZnT8A ($\rho=-0,52$; $p<0,001$) в группе детей с АПС 3а типа и GADA ($\rho=-0,30$; $p=0,004$) – в группе пациентов с СД 1 типа.

У детей с АПС 3а типа и СД 1 типа проведен сравнительный анализ зависимости содержания ZnT8A и GADA от длительности СД 1 типа на основе нелинейных рациональных регрессионных моделей. Установлены значимые расхождения величин ZnT8A между пациентами с АПС 3а типа и СД 1 типа со стажем СД 1 типа до 3 лет, а GADA – с третьего года после манифестации заболевания (рисунок 1).

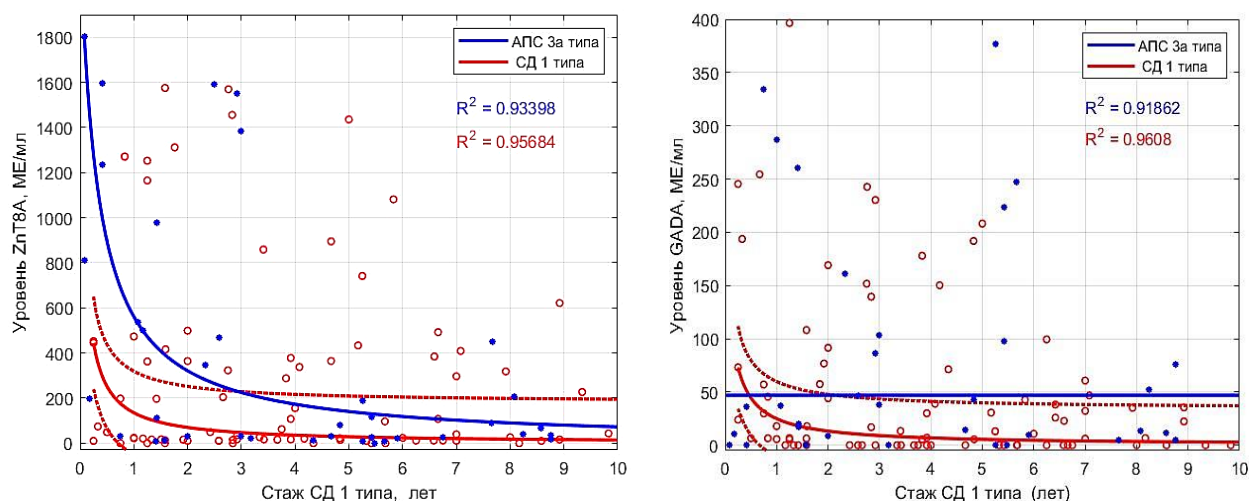


Рисунок 1 – Зависимость уровня ZnT8A и GADA у детей с АПС 3а типа и СД 1 типа от стажа СД 1 типа

С помощью ROC-анализа вычислены оптимальные отсекающие значения ZnT8A и GADA, ассоциированные с АИТЗ. Чувствительность и специфичность при уровне ZnT8A 460,0 МЕ/мл у детей со стажем СД 1 типа менее 3 лет составили 65,2% и 71,4%, $AUC=0,706$, $ОШ= 4,69$ (1,58–13,91); при уровне GADA 43,0 МЕ/мл у пациентов со стажем СД 1 типа более 3 лет – 54,5% и 84,3% соответственно, $AUC=0,706$, $ОШ= 6,45$ (2,09–19,94).

Особенности анамнеза у детей с АПС 3а типа

У детей с АПС 3а типа отмечена большая суммарная доля лиц с манифестацией СД 1 типа в раннем (младше 3 лет) и пубертатном (старше 12 лет у девочек и 13 лет у мальчиков) возрасте по сравнению с группой сравнения (ОШ=2,84 (1,30–6,20), $\chi^2=7,19$, $p=0,007$).

У пациентов с АПС 3а типа выявлена более высокая, чем у сверстников с СД 1 типа, частота наследственной отягощенности по АИТЗ: общая (не менее одного родственника 1-й и 2-й линии родства с аутоиммунными тиреопатиями) (ОШ=2,78 (1,28–6,03), $\chi^2=6,90$, $p=0,009$), и множественная (2 и более родственников) (ОШ=4,94 (1,22–20,09), $F_{дв}=0,04$, $p=0,033$).

Прогнозирование вероятности развития аутоиммунных тиреоидных заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа

Разработан скрининговый алгоритм определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1 типа на основе клиничко-анамнестических факторов (семейного анамнеза по АИТЗ, пола, возраста, стажа СД 1 типа, степени компенсации углеводного обмена, наличия других аутоиммунных заболеваний), лабораторных показателей (маркеров тиреоидного и островкового аутоиммунитета – антител к ТПО, ZnT8A и GADA, уровня 25 (ОН)D)) и генетических маркеров (полиморфизмы генов *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* и *MICA*) с чувствительностью 59,6%, специфичностью 93,6%. Согласно данному алгоритму, факторам присваиваются баллы и суммируются. При превышении порогового значения суммы баллов ≥ 8 у пациентов с СД 1 типа регистрируется высокая вероятность АИТЗ [14–А].

Для повышения чувствительности метода оценки риска формирования АПС 3а типа у пациентов с СД 1 типа, в частности до сероконверсии антитиреоидных антител, разработана математическая модель на основе анамнестических факторов, уровней ZnT8A/GADA в зависимости от стажа СД 1 типа и определения рисков комбинаций генотипов по полиморфизмам rs231775 (*CTLA-4*) и rs2476601 (*PTPN22*) у девочек, rs231775 (*CTLA-4*) и *HLA-DRB1* у мальчиков. Диагностическая точность модели составила 80,4% (95% ДИ 72,0–88,7%), чувствительность 77,3%, специфичность 63,7%.

Уравнение модели прогнозирования развития АИТЗ у детей с СД 1 типа (формула 1).

$$P = 1/(1 + e^{-(2,296 + 1,133X_1 + 0,803X_2 + 1,594X_3 + 1,497X_4)}) \quad (1)$$

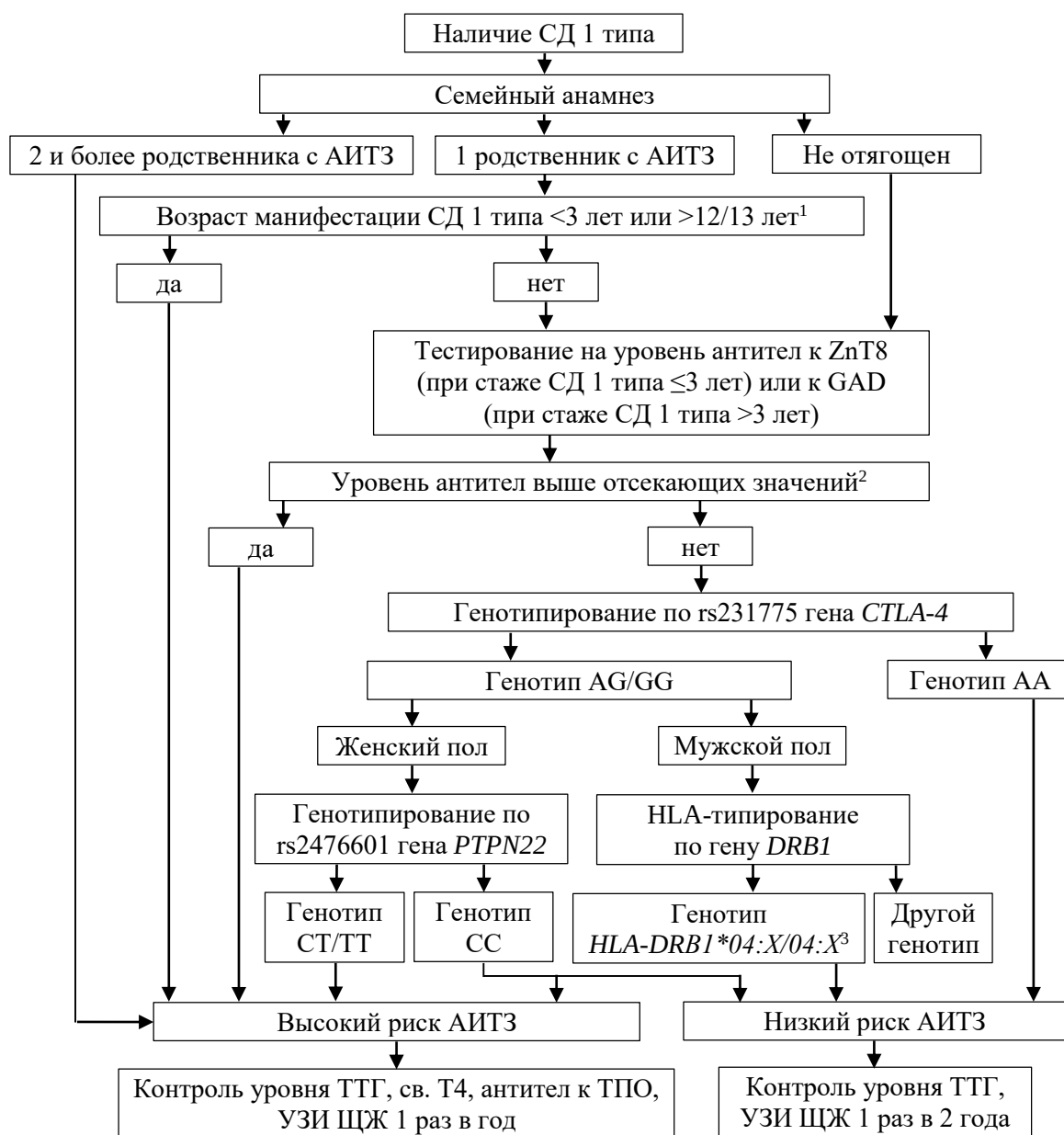
где X_1 – возраст манифестации СД <3 лет или >12/13 лет (0 – нет; 1 – да),

X_2 – количество родственников с АИТЗ (0 – нет; 1 – 1; 2 – ≥ 2);

X_3 – ZnT8A/GADA выше отсекающих значений (0 – нет; 1 – есть);

X_4 – рискованные комбинированные генотипы (0 – нет; 1 – есть).

Для практического применения полученной математической модели разработан уточняющий алгоритм, предназначенный для пациентов, у которых по результатам применения скринингового алгоритма не зарегистрирована высокая вероятность АИТЗ (рисунок 2).



¹ возраст манифестации СД 1 типа <3 лет или >12 лет для девочек и <3 лет или >13 лет для мальчиков; ² отсекающие значения для ZnT8A >460,0 МЕ/мл, для GADA >43,0 МЕ/мл;

³**DRB1*04:X* – аллели *DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10*

Рисунок 2 – Уточняющий алгоритм определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1 типа

При выявлении высокого риска АИТЗ рекомендован ежегодный контроль уровня ТТГ, св. Т4, антител к ТПО и проведение ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ; при низком – определение уровня ТТГ и УЗИ ЩЖ 1 раз в 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Установлено, что риск развития АИТЗ у детей с СД 1 типа связан с полиморфизмом rs231775 гена *CTLA-4* (AG/GG vs AA: ОШ=3,93 (1,41–10,92), $p=0,007$). Выявлен половой диморфизм в отношении ассоциации с АИТЗ у детей с СД 1 типа по полиморфным вариантам изученных генов: у девочек предрасполагающими комбинациями генотипов являлись AG/GG по rs231775 (*CTLA-4*) и СТ/ТТ по rs2476601 (*PTPN22*): ОШ=3,97 (1,39–11,37), $p=0,012$; у мальчиков – AG/GG по rs231775 (*CTLA-4*) и *HLA-DRB1*04:X/04:X* (где *DRB1*04:X* – аллели *DRB1*04:01*, **04:02*, **04:04*, **04:05*, **04:10*): ОШ=5,35 (1,37–20,72), $p=0,018$. Отмеченные различия генетических маркеров предрасположенности к АИТЗ у детей с СД 1 разного пола определяют необходимость дифференцированного подхода при выделении групп повышенного риска формирования АПС 3а типа [1–А; 2–А; 4–А; 7–А; 8–А; 12–А; 13–А; 15–А].

2. Отмечено неблагоприятное влияние дисфункции ЩЖ на тяжесть дебюта и фазу частичной ремиссии СД 1 типа у детей. У пациентов с АПС 3а типа при манифестации заболевания установлена связь нарушения тиреоидного статуса с повышенным риском ДКА (ОШ=3,48 (1,07–11,29), $p=0,040$), наиболее выраженная в возрастной категории старше 5 лет (ОШ=5,47 (1,42–21,12), $p=0,014$). Установлена большая скорость потери остаточной секреции инсулина через 12 месяцев после выявления СД 1 типа у пациентов с АПС 3а типа с исходной дисфункцией ЩЖ при манифестации заболевания по сравнению с детьми с изолированным аутоиммунным СД, о чем свидетельствовали более высокие показатели СДИ (0,82 (0,66; 0,94) ед/кг vs 0,64 (0,53; 0,75) ед/кг, $p=0,001$) и гликированного гемоглобина, скорректированного по суточной дозе инсулина (10,19 (9,90; 11,47) vs 9,74 (8,71; 10,65), $p=0,038$) [3–А; 16–А; 17–А].

3. Определена роль диабет-ассоциированных антител в качестве маркеров развития АИТЗ у детей с СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания: уровень $\text{ZnT8A} > 460,0$ МЕ/мл при длительности СД 1 типа менее 3 лет ассоциирован с аутоиммунными тиреопатиями с чувствительностью 65,2%, специфичностью 71,4% ($\text{AUC}=0,706$), ОШ=4,69 (1,58–13,91). Содержание $\text{GADA} > 43,0$ МЕ/мл у детей со стажем СД 1 типа более 3 лет позволяло прогнозировать развитие АИТЗ с чувствительностью 54,5% и специфичностью 84,3% ($\text{AUC}=0,706$), ОШ=6,45 (2,09–19,94) [4–А; 5–А; 6–А; 9–А; 10–А; 11–А; 13–А].

4. Выявлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием АИТЗ у детей с СД 1 типа: манифестация СД 1 типа в возрасте

<3 лет или >12 лет (девочки)/13 лет (мальчики) (ОШ=2,84 (1,30–6,20), $\chi^2=7,19$, $p=0,007$); отягощенный семейный анамнез по аутоиммунной патологии ЩЖ (при наличии не менее одного родственника с АИТЗ ОШ=2,78 (1,28–6,03), $\chi^2=6,90$, $p=0,009$; при наличии 2 и более родственников с АИТЗ ОШ=4,94 (1,22–20,09), $F_{дв}=0,04$, $p=0,033$); содержание диабет-ассоциированных антител выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1 типа (у детей с длительностью заболевания до 3 лет – уровень ZnT8A >460,0 МЕ/мл, более 3 лет – уровень GADA >43,0 МЕ/мл) (ОШ=5,48 (2,52–11,88), $\chi^2=20,01$, $p<0,001$); наличие генетических маркеров риска в зависимости от пола (у мальчиков – комбинированного генотипа AG/GG по rs231775 гена *CTLA-4* и *HLA-DRB1*04:X/04:X* (где *DRB1*04:X* – аллели *DRB1*04:01*, *04:02*, *04:04*, *04:05*, *04:10*), у девочек – комбинации генотипов AG/GG по rs231775 гена *CTLA-4* и TT/CT по rs2476601 гена *PTPN22*) (ОШ=5,01 (2,21–11,36), $\chi^2=16,36$, $p=0,0001$) [4–А; 5–А; 18–А].

5. Разработан двухэтапный алгоритм, позволяющий на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов, диабет-ассоциированных антител и генетических маркеров стратифицировать группы высокого риска развития АПС 3а типа у детей с СД 1 типа. Применение алгоритма даёт возможность персонализировать объём и кратность скрининга тиреоидной патологии, что способствует своевременному выявлению АИТЗ [4–А; 14–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. С целью определения риска формирования АПС 3а типа у пациентов детского возраста с СД 1 типа предлагается использовать алгоритм, состоящий из 2 этапов. Первый этап (скрининговый) изложен в инструкции по применению «Метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа» [14–А].

Для пациентов с СД 1 типа, у которых по результатам применения скринингового алгоритма не зарегистрирована повышенная вероятность АИТЗ, предлагается использовать уточняющий алгоритм, позволяющий на основании анамнеза, уровней диабет-ассоциированных антител, генетических маркеров стратифицировать группы высокого риска формирования АПС 3а типа.

2. В зависимости от риска формирования АПС 3а типа у детей с СД 1 типа предложены объем и частота обследования тиреоидного статуса. При высоком риске АИТЗ рекомендован ежегодный контроль уровня ТТГ, св. Т4, антител к ТПО и проведение УЗИ ЩЖ; при низком – определение уровня ТТГ и УЗИ ЩЖ 1 раз в 2 года.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1–А. Ассоциация генов HLA II класса с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н. В. Волкова, Е. А. Аксенова, А. А. Яцкив, А. В. Солнцева, Р. И. Гончарова // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 5. – С. 395–403.

2–А. Ассоциация полиморфизмов генов MICA и CTLA-4 с риском аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Н. В. Волкова, Е. А. Аксёнова, А. В. Солнцева, В. М. Жарич, В. В. Александрович, М. Г. Синявская // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 332–343.

3–А. Волкова, Н. В. Клинико-метаболические особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей с аутоиммунными тиреоидными заболеваниями / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева // Здоровоохранение. – 2026. – № 4. – С. 4–11.

4–А. Волкова, Н. В. Оценка риска формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева // Здоровоохранение. – 2026. – № 3 – С. 13–21.

Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов

5–А. Волкова, Н. В. Ассоциация маркеров островкового аутоиммунитета с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева, Е. И. Дашкевич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рец. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2024. – Вып. 14, Т. 1: Клиническая медицина. – С. 17–23.

Тезисы докладов и материалы конференций

6–А. Волкова, Н. В. Факторы риска аутоиммунной патологии щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева // Детская медицина Северо-Запада. – 2021. – Т. 9, № 1 [Здоровые дети – будущее страны : материалы V Нац. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 28 мая 2021 г.]. – С. 81.

7–А. Генетические и клинико-метаболические особенности у детей с сочетанием аутоиммунной тиреоидной патологии и сахарного диабета 1 типа / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева, Е. А. Аксёнова, А. С. Иванова, О. Г. Давыденко // Эндоскопия и гастроэнтерология – междисциплинарные

подходы к диагностике и лечению : материалы междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 16 дек. 2021 г. / [ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», под ред. А.В. Рожко]. – Гомель, 2021. – С. 6–7.

8–А. Генетические и клинико-метаболические особенности у детей с полигландулярными аутоиммунными эндокринопатиями / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева, Е. А. Аксёнова, А. С. Иванова, О. Г. Давыденко // Современные технологии в медицинском образовании : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 1–5 нояб. 2021 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – С. 687–690. – 1 CD-ROM.

9–A. Volkova, N. Anthropometric and laboratory features of children with type 1 diabetes and coexisting autoimmune disorders / N. Volkova, A. Solntsava // Endocrine Abstr. – 2021. – Vol. 73 [23rd European congress of endocrinology 2021 (ECE 2021), online, 22–26 May 2021]. – URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0073/ea0073pep12.5>. (date of access: 22.03.2026).

10–A. Volkova, N. Risk factors of autoimmune thyroid disease in children with type 1 diabetes mellitus / N. Volkova, A. Solntsava / European Society for Paediatric Endocrinology. – 2021. – Vol. 94 [ESPE 2021 : 59th Annual Meeting Online, 22–26 Sep. 2021]. – URL: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0094/hrp0094p2-133> (date of access: 30.03.2026).

11–А. Волкова, Н. В. Сравнительный анализ антропометрических, метаболических и иммунологических показателей у детей с изолированным сахарным диабетом 1 типа и полигландулярным аутоиммунным поражением / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева // Инновационные технологии в эндокринологии : тез. докл. IV (XXVII) Нац. конгр. эндокринологов, Москва, 22–25 сент. 2021 г. – Москва, 2021. – С. 362.

12–A. Genetic susceptibility to autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, celiac disease) in children with type 1 diabetes. The results of HLA genotyping in Belarus patients / A. Ivanova, E. Aksyonova, N. Volkova, A. Solntsava, O. Davydenko // Новости медико-биологических наук. – 2021. – Т. 21, № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. науч. конф.]. – С. 6.

13–A. Volkova, N. Factors associated with autoimmune thyroid diseases in children with diabetes mellitus type 1 / N. Volkova, A. Solntsava, E. Aksyonova // European Society for Paediatric Endocrinology. – 2022. – Vol. 95 [ESPE 2022 : 60th Annual Meeting, Rome, Italy, 15–17 Sep. 2022]. – URL: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0095/hrp0095t11> (date of access: 02.04.2026).

Инструкции по применению

14–А. Метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа : инструкция по применению № 002-0121 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31 мар. 2021 г. / авт.: А. В. Солнцева, Н. В. Волкова, Е. А. Аксенова, А. С. Иванова, Е. И. Дашкевич, О. Г. Давыденко ; учр.-разраб.: Белорус. гос. мед. ун-т, Респ. науч.-практ. центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси, 2-я гор. дет. клин. больница г. Минска. – Минск, 2021. – 8 с.

Другие публикации

15–А. Влияние полиморфизмов генов CTLA-4 и RTPN22 у детей с сахарным диабетом 1 типа на предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы / Н. В. Волкова, Е. А. Аксёнова, А. А. Яцкив, Н. В. Никитченко, А. В. Солнцева, Р. И. Гончарова // Молекулярная и прикладная генетика. – 2024. – Т. 36. – С. 159–171.

16–А. Волкова, Н. В. Особенности диабетического кетоацидоза при манифестации фазы частичной ремиссии сахарного диабета 1-го типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 96–106.

17–А. Волкова, Н. В. Особенности липидного обмена и компенсации сахарного диабета у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа / Н. В. Волкова, А. В. Солнцева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 357–370.

18–А. Волкова, Н. В. Прогностическая модель для определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н. В. Волкова, Р. И. Гончарова, А. В. Солнцева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 550–567.

РЭЗІЮМЭ

Волкава Наталія Васільеўна

Клініка-імуналагічныя і генетычныя маркеры рызыкі аўтаімуннага полігландулярнага сіндрому 3а тыпу ў дзяцей з цукровым дыябетам 1 тыпу

Ключавыя словы: цукровы дыябет (ЦД) 1 тыпу, дзеці, аўтаімуны полігландулярны сіндром (АПС) 3а тыпу, дыябет-асацыяваныя антыцелы, палімарфізмы генаў імуннага адказу, стратыфікацыя рызыкі

Мэта даследавання: распрацаваць метады стратыфікацыі груп высокай рызыкі развіцця аўтаімунных захворванняў шчытападобнай залозы ў дзяцей з цукровым дыябетам 1 тыпу на падставе комплекснай ацэнкі анамнестычных, клініка-метабалічных і гарманальных характарыстык, палімарфізмаў генаў імуннага адказу, маркераў востраўковага аўтаімунітэту для павышэння эфектыўнасці аказання медыцынскай дапамогі.

Метады даследавання: клінічны, лабараторны, інструментальны, малекулярна-генетычны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню вызначаны прагнастычныя парогавыя ўзроўні дыябет-асацыяваных антыцелаў для стратыфікацыі рызыкі аўтаімунных тырэапатый у дзяцей з ЦД 1 тыпу ў залежнасці ад стажу захворвання (антыцелаў да цынкавага транспарцёра 8 пры працягласці менш за 3 гады, глутаматдэкарбаксілазы – пры стажы больш за 3 гады). Вылучаны камбінацыі генатыпаў імуннага адказу, якія павышаюць схільнасць да развіцця АПС 3а тыпу ў дзяцей рознага полу: па палімарфізмах rs231775 (*CTLA-4*) і rs2476601 (*PTPN22*) у дзяўчынак і па rs231775 (*CTLA-4*) і *HLA-DRB1* у хлопчыкаў. Вызначаны асаблівасці фазы частковай рэмісіі ЦД 1 тыпу ў дзяцей з АПС 3а тыпу: паказана, што маніфестацыя захворвання на фоне аўтаімунных тырэапатый з дысфункцыяй шчытападобнай залозы асацыіравана з паскораным зніжэннем рэшткавай сакрэцыі інсуліну праз 12 месяцаў пасля дэбюту. Распрацаваны алгарытм вызначэння верагоднасці развіцця аўтаімунных тырэаідных захворванняў у дзяцей з ЦД 1 тыпу для стратыфікацыі груп высокай рызыкі фарміравання АПС 3а тыпу. Атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці ранняга выяўлення аўтаімунных тырэапатый і персаналізаванага назірання дзяцей з ЦД 1 тыпу.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прымяненне ў педыятрычных і эндакрыналагічных аддзяленнях устаноў аховы здароўя і ў адукацыйнай дзейнасці медыцынскіх вышэйшых навучальных устаноў.

Галіна прымянення: дзіцячая эндакрыналогія, педыятрыя, агульная ўрачэбная практыка.

РЕЗЮМЕ

Волкова Наталия Васильевна

Клинико-иммунологические и генетические маркеры риска аутоиммунного полигландулярного синдрома 3а типа у детей с сахарным диабетом 1 типа

Ключевые слова: сахарный диабет (СД) 1 типа, дети, аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 3а типа, диабет-ассоциированные антитела, полиморфизмы генов иммунного ответа, стратификация риска

Цель исследования: разработать метод стратификации групп высокого риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1 типа на основании комплексной оценки анамнестических, клинико-метаболических и гормональных характеристик, полиморфизмов генов иммунного ответа, маркеров островкового аутоиммунитета для повышения эффективности оказания медицинской помощи.

Методы исследования: клинический, лабораторный, инструментальный, молекулярно-генетический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: впервые определены прогностические пороговые уровни диабет-ассоциированных антител для стратификации риска аутоиммунных тиреопатий у детей с СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания (антител к цинковому транспортёру 8 при длительности менее 3 лет, глутаматдекарбоксилазе – при стаже более 3 лет). Выделены комбинации генотипов иммунного ответа, предрасполагающие к развитию АПС 3а типа у детей разного пола: по полиморфизмам rs231775 (*CTLA-4*) и rs2476601 (*PTPN22*) у девочек и по rs231775 (*CTLA-4*) и *HLA-DRB1* у мальчиков. Определены особенности фазы частичной ремиссии СД 1 типа у детей с АПС 3а типа: показано, что манифестация заболевания на фоне аутоиммунных тиреопатий с дисфункцией щитовидной железы ассоциирована с ускоренным снижением остаточной секреции инсулина через 12 месяцев после дебюта. Разработан алгоритм определения вероятности развития аутоиммунных тиреоидных заболеваний у детей с СД 1 типа для стратификации групп высокого риска формирования АПС 3а типа. Полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности раннего выявления аутоиммунных тиреопатий и персонализированного наблюдения детей с СД 1 типа.

Рекомендации по использованию: применение в педиатрических и эндокринологических отделениях учреждений здравоохранения и в образовательной деятельности медицинских высших учебных заведений.

Область применения: детская эндокринология, педиатрия, общая врачебная практика.

SUMMARY

Volkava Nataliya Vasilyevna
Clinical-immunological and genetic markers of risk
of autoimmune polyglandular syndrome type 3a in children
with type 1 diabetes mellitus

Keywords: type 1 diabetes mellitus (T1DM), children, autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a, diabetes-associated antibodies, immune response gene polymorphisms, risk stratification

Aim of the study: to develop a method for stratifying high-risk groups for autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus through a comprehensive assessment of anamnestic, clinical-metabolic and hormonal characteristics, immune response gene polymorphisms, and markers of islet autoimmunity, in order to improve the quality of medical care.

Methods: clinical, laboratory, instrumental, molecular genetic, statistical.

Results and their novelty: for the first time, prognostic cut-off levels of diabetes-associated antibodies have been established for risk stratification of autoimmune thyroid diseases in children with T1DM depending on disease duration (antibodies to zinc transporter 8 with disease duration under 3 years, and glutamate decarboxylase antibodies with disease duration over 3 years). Gender-specific combinations of immune response genotypes predisposing to APS type 3a were identified: polymorphisms rs231775 (*CTLA-4*) and rs2476601 (*PTPN22*) in girls, and rs231775 (*CTLA-4*) together with *HLA-DRB1* in boys. Features of the partial remission phase in children with APS type 3a were determined: disease onset in the presence of autoimmune thyroid disease with thyroid dysfunction was associated with accelerated loss of residual insulin secretion within 12 months after diagnosis. An algorithm for assessing the probability of developing autoimmune thyroid diseases in children with T1DM was developed to stratify high-risk groups for APS type 3a. The findings can be used to improve early detection of autoimmune thyroid diseases and to personalize follow-up strategies in children with T1DM.

Recommendations for use: application in pediatric and endocrinological departments of healthcare institutions and in educational activities of medical higher educational institutions.

Field of usage: pediatric endocrinology, pediatrics, general medical practice.

Подписано в печать 09.10.26. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,45. Тираж 60 экз. Заказ 585.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.