

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМИ АУТОИММУННЫМИ ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ

*Волкова Н.В.¹, Солнцева А.В.², Аксёнова Е.А.³,
Иванова А.С.³, Давыденко О.Г.³*

*¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
УЗ «2-я городская детская клиническая больница»,*

*² ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»,*

³ ГУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

Минск, Беларусь

Volkova_nv@tut.by

В публикации изложены результаты исследования антропометрических, иммунологических, метаболических показателей и генетических особенностей у детей с сочетанием сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования вероятности развития и ранней диагностики аутоиммунной тиреоидной патологии у детей с сахарным диабетом 1 типа.

***Ключевые слова:** дети; сахарный диабет 1 типа; островковые антитела; витамин D; аутоиммунный тиреоидит; болезнь Грейвса.*

GENETIC AND CLINICAL-METABOLIC FEATURES IN CHILDREN WITH POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE ENDOCRINOPATHY

Volkova N. V.¹, Solntsava A. V.², Aksyonova E. A.³, Ivanova A. S.³, Davydenko O. G.³

¹ Belarusian State Medical University,

² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,

³ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus

Minsk, Belarus

The article presents the results of a study of anthropometric, immunological, metabolic parameters and genetic characteristics of children with co-existing type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid diseases. These data may contribute to early diagnosis and prediction of the risk of autoimmune thyroid pathology in children with type 1 diabetes mellitus.

***Key words:** children; type 1 diabetes mellitus; islet antibodies; vitamin D; autoimmune thyroiditis; Graves ' disease.*

Введение. В мире отмечается рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД) 1 типа в детском возрасте. Установлено, что в среднем показатель заболеваемости детей сахарным диабетом 1 типа в Европе ежегодно увеличивается на 3,3–3,4% [1]. Основным иммунологическим показателем аутоиммунного процесса являются специфические антитела к антигенам поджелудочной железы. Большинство пациентов при манифестации СД 1 типа позитивны не менее чем по одному из антител. Список белков-мишеней и антител при диабете постоянно расширяется [2]. СД 1 типа часто сочетается с другими аутоиммунными поражениями. Наиболее распространена

аутоиммунная патология щитовидной железы (встречается у 4,5–20,9% пациентов) [3]. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции углеводного и жирового обмена. Их органами-мишенями являются печень, белая жировая ткань, скелетные мышцы и β -клетки поджелудочной железы. Установлено, что тиреоидные гормоны одновременно обладают свойствами и агонистов, и антагонистов инсулина [4]. Это обуславливает рост инсулинорезистентности и потребности в инсулине, вариабельность гликемии, склонность к кетоацидозу у детей с сахарным диабетом 1 типа на фоне тиреотоксикоза и увеличенный риск гипогликемических состояний у пациентов с гипотиреозом на фоне повышенной потребности в инсулине [5–7].

Общность внешнесредовых и иммуногенетических аспектов в патогенезе аутоиммунных заболеваний обуславливают необходимость изучения факторов риска тиреидной патологии у детей с СД 1 с целью их своевременной диагностики, терапии и профилактики.

Цель исследования: установить генетические и клиничко-метаболические особенности у детей с сахарным диабетом 1 типа и аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование детей с сочетанной аутоиммунной патологией (СД 1 типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы – основная группа, $n=49$, возраст $12,64\pm 3,68$ лет, стаж СД 1 типа $4,11\pm 3,28$ лет) и пациентов с изолированным СД 1 типа (группа сравнения, $n=99$, возраст $11,71\pm 3,07$ лет, стаж СД 1 типа $4,11\pm 2,84$ лет), наблюдавшихся в городском детском эндокринологическом центре г. Минска в 2018–2020 гг. Группы сопоставимы по возрасту ($p=0,16$) и стажу СД 1 типа ($p=0,63$). Оценка роста и индекса массы тела (ИМТ) проведена с использованием z-критерия (ВОЗ, 2007 г.). Определение содержания тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреодной пероксидазе, общего витамина D (25(OH)D), антител к цинковому транспортеру (ZnT8) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Исследование основных показателей липидного обмена, уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, магния, ферритина, железа выполнено на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе. Для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов с.49A>G (rs231775) и СТ60 (+6230G>A) (rs3087243) гена цитотоксического рецептора Т-лимфоцитов (CTLA4) применена методика аллельспецифичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan). Определение вариантов генов микросателлитного повтора в 5 экзоне MICA гена проведено методом ПЦР и электрофореза в полиакриламидном геле для определения размера ампликонов. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Excel 2010. Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения. Различия считали статистически значимыми при значениях $p<0,05$. Расчет отношения шансов (OR) проводили с помощью онлайн-калькулятора.

Результаты. В группе с сочетанием СД 1 типа и тиреоидной патологией преобладали девочки (69,4%). У 46 детей отмечено сочетание СД 1 типа с аутоиммунным тиреоидитом, у 3 пациентов – с болезнью Грейвса. Отношение

шансов (ОШ) развития тиреоидной патологии у пациентов пубертатного возраста составило 2,38; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 1,34–3,44; у девочек – ОШ=3,076, 95%ДИ 1,49–6,36. Выявлены достоверно более высокие показатели z-критерия ИМТ в основной группе ($p=0,019$) и большая распространённость избыточной массы тела (26,5%) по сравнению с пациентами, имеющими только СД 1 типа – 12,0% ($p=0,028$). Отмечена тенденция к более низким значениям уровня витамина D в основной группе по сравнению с группой сравнения ($15,62\pm 8,82$ нг/мл против $17,90\pm 6,69$ нг/мл), но различие не достигло статистической значимости ($p=0,14$). Установлена большая частота тяжёлого дефицита витамина D (<10 нг/мл) в группе детей с сочетанной эндокринопатией, чем в группе сравнения (27,3% против 9,4%; $\chi^2=6,41$; ОШ=1,50; 95%ДИ 1,27–9,06, $p=0,012$). В основной группе отмечен более высокий риск декомпенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин $>9\%$) среди детей с тяжелым дефицитом витамина D (50%) по сравнению с пациентами с концентрацией витамина D >10 нг/мл (12,5%) ($\chi^2=6,85$; ОШ=7,00; 95%ДИ 1,50–32,72, $p=0,011$). В основной группе выявлен более высокий уровень ZnT8-антител, чем в группе сравнения ($643,52\pm 771,88$ Ед/мл против $323,10\pm 505,45$ Ед/мл, $p=0,019$). Установлена более высокая распространённость значения ZnT8A >1500 Ед/мл у пациентов с патологией щитовидной железы ($\chi^2=6,87$, ОШ=5,10, 95%ДИ 1,61–16,11, $p=0,003$).

Обнаружено статистически достоверное различие по частоте генотипов с.49A $>$ G (rs231775) гена CTLA4 между пациентами с сочетанной аутоиммунной патологией и группой с изолированным СД 1 типа: генотип AA по локусу с.49A $>$ G (rs231775) гена CTLA4 снижает шансы развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациентов с СД 1 типа в 3 раза (ОШ=2,94 95% CI: 1,13–7,68). Известно, что однонуклеотидный полиморфизм с.49A $>$ G экзона 1, который кодирует лидерный белок рецептора, приводит к аминокислотной замене треонина на аланин в 17 кодоне протеина [8]. Это вызывает снижение функциональной активности белка CTLA4. Статистически достоверных различий между частотой генотипов и аллелей СТ60 (+6230G $>$ A) (rs3087243) гена CTLA4 в исследуемых группах не обнаружено. При анализе частоты аллелей по микросателлитным повторам (STR-локусу) в 5 экзоне гена MICA было выявлено шесть типов аллелей в исследуемых группах: A4 (179 п. о.), A5 (182 п. о.), A5.1 (183 п. о.), A6 (185 п. о.), A8 (191 п. о.) и A9 (194 п. о.). Установлено, что A5.1 аллель является наиболее распространённым в обеих выборках (46,88% в основной группе и 44,95% в группе сравнения), без достоверных различий между группами. Известно, что A5.1 аллель, содержит, помимо пяти триплетных GCT повторов, вставку гуанина (G), которая приводит к сдвигу рамки считывания, образованию стоп-кодона и терминации транскрипции [9]. Отмечена более высокая распространённость гомозиготного генотипа A5.1/A5.1 у детей с сочетанной аутоиммунной патологией – 31,3%, чем в группе сравнения (18,9%), однако достоверных различий частоты генотипов по STR локусу гена MICA между группами не установлено.

Заключение. Женский пол, пубертат, наличие избыточной массы тела, тяжелый дефицит витамина D (<10 нг/мл), высокий уровень антител к ZnT8

(>1500 Ед/мл) можно рассматривать как факторы риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с СД 1 типа. Выявлено протективное свойство генотипа АА по локусу с.49А>G (rs231775) гена CTLA4 в отношении риска развития аутоиммунной тиреоидной патологии. Отмечены неудовлетворительные показатели долговременного метаболического контроля у детей с сочетанной аутоиммунной патологией на фоне дефицита витамина D.

Список литературы

1. Patterson, C. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase / C. Patterson, E. Gyürüs, J. Rosenbauer // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 8. – P. 2142–2147.
2. Bravis, V. (2018) Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort / V. Bravis, A. Kaur, H. Walkey // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. 209–214.
3. Kordonouri, O. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis / O. Kordonouri, N. Charpentier, R. Hartmann // *Pediatr Diabetes*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 31–33.
4. Vyakaranam, S. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism / S. Vyakaranam, S. Vanaparthi, S. Nori // *Int J Health Sci Res*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 147–153.
5. Dost, A. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria / A. Dost, T. Rohrer, E. Fröhlich-Reiterer // *Horm Res Paediatr*. – 2015. – Vol. 84, № 3. – P. 190–198.
6. Fatourechi, A. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity / A. Fatourechi, H. Ardakani, F. Sayarifard // *Clin Pediatr Endocrinol*. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 73–80.
7. Mohn, A. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus / A. Mohn, S. Michele, R. Luzio // *Diabet Med*. – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 70–73.
8. Kouki, T. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 of exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease / T. Kouki // *J. Immunology* – 2000. – Vol. 165. – P. 6606–6611.
9. Frigoul, A. MICA: Standardized IMGT allele nomenclature, polymorphisms and diseases / A. Frigoul, M-P. Lefranc // *Recent Res. Devel. Human Genet*. – 2005. - Vol. 3. – P. 95–145.