



Волкова Н.В.^{1,2} ✉, Солнцева А.В.^{2,3}

¹ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Особенности диабетического кетоацидоза при манифестации фазы частичной ремиссии сахарного диабета 1-го типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Волкова Н.В. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Солнцева А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, принявшим участие в исследовании.

Для цитирования: Волкова Н.В., Солнцева А.В. Особенности диабетического кетоацидоза при манифестации фазы частичной ремиссии сахарного диабета 1-го типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(1):96–106. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.008>

Подана: 09.12.2024

Принята: 10.03.2025

Контакты: volkova_nv@tut.by

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) 1-го типа часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, самыми распространенными из которых являются тиреоидные (АИТЗ). Поражение других органов, в особенности с нарушением их функции, способно оказывать влияние на гликемический контроль.

Цель. Оценить взаимосвязь сопутствующих АИТЗ с частотой и тяжестью диабетического кетоацидоза (ДКА) при манифестации, с особенностями фазы частичной ремиссии СД 1-го типа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных о наличии и тяжести ДКА, тиреоидном статусе на момент манифестации СД 1-го типа, динамике показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) и суточных доз инсулина (СДИ) в последующие 12–15 месяцев с расчетом показателей HbA1c, скорректированного с учетом суточной дозы инсулина (HbA1c_{с_{корр.} по СДИ}), полученных из медицинских карт 48 детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) 3а типа и 89 детей с СД 1-го типа.

Результаты. У детей с АПС 3а типа с декомпенсацией тиреоидного статуса на момент манифестации заболевания отмечена более высокая частота ДКА по сравнению с пациентами с СД 1-го типа (ОШ=3,54 (1,09–11,50), $p=0,039$). Выявлена более высокая распространенность тяжелого ДКА у детей с АПС 3а типа с дебютом СД 1-го типа в возрасте младше 5 лет и последующим развитием АИТЗ, чем у пациентов

с изолированным СД 1-го типа ($p=0,021$). У детей с АПС 3а типа и нарушением тиреоидной функции установлены более высокие СДИ ($0,82 (0,66; 0,94)$ ед/кг) и показатели $HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}}$ ($10,19 (9,90; 11,47)$) через 12–15 месяцев после выявления заболевания по сравнению со сверстниками с СД 1-го типа ($0,65 (0,53; 0,75)$ ед/кг, $p=0,001$ и $9,74 (8,71; 10,65)$, $p=0,038$ соответственно).

Заключение. Полученные данные показывают ассоциацию декомпенсации тиреоидного статуса с повышенным риском ДКА при выявлении СД 1-го типа. Более высокие показатели СДИ и $HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}}$ через год после манифестации заболевания у детей с АПС 3а типа и нарушением функции щитовидной железы свидетельствуют о большей скорости прогрессии СД 1-го типа у этих пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные тиреоидные заболевания, диабетический кетоацидоз, частичная ремиссия, гликированный гемоглобин, скорректированный по суточной дозе инсулина

Volkava N.^{1,2} ✉, Solntsava A.^{2,3}

¹ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Diabetic Ketoacidosis on the Onset of Type 1 Diabetes and Partial Remission of the Disease in Children with Type 3a Autoimmune Polyglandular Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Volkava N. – concept and design of the study, literature review, collecting and processing information, data analysis, text writing; Solntsava A. – concept and design of the study, editing the article.

Acknowledgements: the authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Non-chromosomal heredity of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, who participated in the study.

For citation: Volkava N., Solntsava A. Diabetic Ketoacidosis on the Onset of Type 1 Diabetes and Partial Remission of the Disease in Children with Type 3a Autoimmune Polyglandular Syndrome. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(1):96–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.008>

Submitted: 09.12.2024

Accepted: 10.03.2025

Contacts: volkova_nv@tut.by

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes (T1D) is often combined with other autoimmune diseases, the most common of which are thyroid ones (AITD). Associated autoimmunity, especially with impaired function of the damaged organ, can have an effect on glycemic control.

Purpose. To evaluate the relationship of concomitant AITD with the frequency and severity of diabetic ketoacidosis (DKA) at the diagnosis of T1D, the features of partial remission of the disease.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the data of 48 children with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a and 89 children with T1D, derived

from the patients' medical records: the presence and severity of DKA, thyroid status at the diagnosis of T1D, dynamics of glycosylated hemoglobin (HbA1c) level, total daily insulin dose (TDI) and insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1c) during the following 12–15 months.

Results. Children with APS type 3a with decompensated thyroid status at the time of the disease manifestation had a higher incidence of DKA compared with patients with T1D (OR=3.54 (1.09–11.50), $p=0.039$). A higher prevalence of severe DKA was found in children with APS type 3a with T1D onset the age under 5 years and subsequent development of AITD than in patients with isolated T1D ($p=0.021$). In children with APS type 3a and thyroid dysfunction were found higher TDI (0.82 (0.66; 0.94) units/kg) and IDAA1c (10.19 (9.90; 11.47)) 12–15 months after T1D onset, compared with the peers with only T1D (0.65 (0.53; 0.75) units/kg, $p=0.001$ and 9.74 (8.71; 10.65), $p=0.038$, respectively).

Conclusion. Our results indicate the association of decompensated thyroid status with an increased risk of DKA at the T1D diagnosis, as well as a faster progression of the disease with a simultaneous autoimmune process in the thyroid gland with an impairment of its function.

Keywords: type 1 diabetes, autoimmune thyroid diseases, diabetic ketoacidosis, partial remission, insulin dose-adjusted HbA1c

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го типа – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся разрушением β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Аутоиммунный ответ может не ограничиваться островками поджелудочной железы и вовлекать другие эндокринные и неэндокринные ткани. Сопутствующий аутоиммунный процесс, нарушая функцию пораженного органа, способен оказывать значительное влияние на показатели компенсации углеводного обмена [1]. Наиболее часто с СД 1-го типа сочетаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) [2].

У многих детей с впервые выявленным СД 1-го типа развивается диабетический кетоацидоз (ДКА), частота которого в странах Европы и США составляет 25–46% [3–5]. Наибольшему риску развития ДКА при манифестации СД 1-го типа подвержены дети младше 5 лет [6–8]. В последние годы появляется все больше свидетельств о влиянии тиреоидного статуса на риск ДКА, с одной стороны, и метаболического ацидоза на иммунный ответ и воспалительный процесс – с другой [1].

Важным этапом течения СД 1-го типа, привлекающим внимание исследователей, является фаза частичной ремиссии. Частичная ремиссия СД 1-го типа обычно длится 3–12 месяцев [9], и установлено, что ее наличие и продолжительность ассоциированы с качеством компенсации углеводного [10, 11] и липидного [12, 13] обмена, уменьшением риска хронических осложнений заболевания [14, 15].

Основным индикатором частичной ремиссии является концентрация С-пептида в сыворотке крови [16]. По данным литературы, сохранение секреции С-пептида ассоциировано с уменьшением риска микрососудистых осложнений СД (невропатии, ретинопатии, нефропатии), что обусловлено его участием в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза посредством связи с медиаторами воспаления (ядерным фактором κB (NF- κB), фактором некроза опухоли- α и протеинкиназой-С) [15]. Кроме

того, в физиологических концентрациях С-пептид улучшает микроциркуляцию крови и функцию эндотелия за счет высвобождения эндотелиального оксида азота [16].

Суррогатным маркером частичной ремиссии является показатель гликированного гемоглобина (HbA1c), скорректированного с учетом суточной дозы инсулина (СДИ) ($HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}}$) – интегральный показатель, учитывающий компенсацию углеводного обмена и потребность в инсулине [17]. У детей с СД 1-го типа подтверждена прогностическая ценность $HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}}$ в отношении частичной ремиссии, определенной по уровню стимулированного С-пептида >300 пмоль/л [18, 19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь сопутствующих АИТЗ с частотой и тяжестью ДКА при манифестации, с особенностями фазы частичной ремиссии СД 1-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 48 детей с сочетанием СД 1-го типа и АИТЗ (46 с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и 2 – с болезнью Грейвса), аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа (АПС 3а типа) – основная группа, 89 детей с СД 1-го типа – группа сравнения.

Проведен ретроспективный анализ данных о наличии и тяжести ДКА и тиреоидного статуса на момент постановки диагноза СД 1-го типа, о динамике показателей $HbA1c$ и суточной потребности в инсулине в первые 12–15 месяцев после манифестации заболевания, полученных из медицинских карт пациентов. В исследование были включены данные о пациентах, находившихся под постоянным наблюдением и имеющих задокументированные показатели кислотно-основного состояния крови при манифестации СД 1-го типа, $HbA1c$ и дозировок инсулина в течение первого года после выявления заболевания.

Критерием ДКА являлось наличие гипергликемии (уровень глюкозы в крови >11 ммоль/л) с рН в венозной крови $<7,30$ и/или уровнем $HCO_3^- <15$ ммоль/л. ДКА был классифицирован как тяжелый при рН $<7,10$ и/или уровне $HCO_3^- <5$ ммоль/л [20].

Для оценки наличия частичной ремиссии рассчитывали $HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}}$ по формуле

$$HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}} = HbA1c + (4 \times \text{СДИ}/\text{кг}).$$

Критерием частичной ремиссии СД 1-го типа считали показатели $HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}} \leq 9,0$. Все случаи достижения частичной ремиссии зарегистрированы в течение первых 3–6 месяцев после постановки диагноза. В связи с тем, что не у всех пациентов уровень $HbA1c$ определяли каждые 3 месяца, были рассчитаны 2 значения $HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}}$: на основании минимального из имеющихся значений $HbA1c$ за первые 6 месяцев после манифестации СД 1-го типа и в промежутке 12–15 месяцев после выявления заболевания.

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 тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4 св.), антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов Roche

Diagnostics GmbH (Германия) на иммунохимическом анализаторе Roche Cobas e 411 (Швейцария).

Генотипирование по полиморфным локусам с.49A>G (rs231775) и СТ60 (+6230G>A) (rs3087243) гена CTLA-4 и с.1858C>T (rs2476601) гена PTPN22 проведено с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan).

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программ Statistica 10, Excel 2010. При описании количественных характеристик групп вычисляли медиану и интерквартильный размах Me (LQ; UQ). Различия между группами оценивали методом Манна – Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия χ^2 , при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса (χ^2_{YI}), при 5 и менее – точный критерий Фишера ($F_{дв}$). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) и рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Различия между показателями считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки взаимосвязи развития ДКА и его тяжести при манифестации СД 1-го типа с наличием сопутствующих АИТЗ и нарушением тиреоидной функции пациенты с АПС 3а типа были разделены на подгруппы:

- 1) с развитием АИТЗ после манифестации СД 1-го типа ($n=19$, из них все с АИТ);
- 2) с наличием АИТЗ на момент диагностики СД 1-го типа ($n=29$, из них 27 детей с АИТ, 2 – с болезнью Грейвса). У 12 детей отмечен эутиреоз, у 14 – гипотиреоз, у 3 – тиреотоксикоз. В данной подгруппе дополнительно проанализированы показатели у всех пациентов с наличием дисфункции ЩЖ ($n=17$, из них 3 – в состоянии медикаментозной компенсации гипотиреоза, 14 – на фоне декомпенсации тиреоидного статуса) и, в частности, у детей с дисфункцией ЩЖ в стадии декомпенсации ($n=14$, из них 11 – с гипотиреозом, 3 – с тиреотоксикозом).

Характеристики исследуемых групп приведены в табл. 1.

Установлена более высокая распространенность ДКА при манифестации СД 1-го типа у детей с АПС 3а типа и декомпенсацией функции ЩЖ (64,3%) по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа (33,7%) (ОШ=3,54 (1,09–11,50), $p=0,039$). Отмечено, что среди пациентов с изолированным СД 1-го типа наибольшему риску ДКА были подвержены дети младше 5 лет (60,9%), а у пациентов более старшего возраста его частота была значительно ниже и составила 24,2% ($p=0,003$). В то же время у детей с АПС 3а типа старше 5 лет с дисфункцией ЩЖ в стадии декомпенсации ДКА зарегистрирован в 63,6% случаев. Таким образом, в возрастной категории старше 5 лет выявлены наиболее выраженные отличия по частоте ДКА между пациентами с АПС 3а типа на фоне декомпенсации тиреоидного статуса и детьми с изолированным СД 1-го типа (ОШ=5,47 (1,42–21,12), $p=0,022$).

Наши результаты согласуются с данными других исследований [21–25]. Связь дисфункции ЩЖ с ДКА у пациентов с СД 1-го типа может быть объяснена несколькими механизмами. Одним из них является влияние нарушения тиреоидного статуса на

Таблица 1
ДКА у детей при манифестации СД 1-го типа в зависимости от наличия сопутствующих АИТЗ и нарушения тиреоидной функции
Table 1
DKA in children at the onset of T1D, depending on the presence of concomitant AITD and thyroid dysfunction

Характеристики	СД 1-го типа	АПС 3а типа					Статистическая значимость отличий
		все	с развитием АИТЗ после выявления СД 1-го типа	с наличием АИТЗ на момент манифестации СД 1-го типа			
				все	с наличием дисфункции ЩЖ	с дисфункцией ЩЖ в стадии декомпенсации	
n	89	48	19	29	17	14	–
Пол: – мальчики, n (%) – девочки, n (%)	51 (57,3) 38 (42,7)	17 (35,4) 31 (64,6)	5 (26,3) 14 (73,7)	12 (41,4) 17 (58,6)	6 (35,3) 11 (64,7)	4 (28,6) 10 (71,4)	$\chi^2_{1-2}=5,98$ $p_{1-2}=0,015$ $F_{дв1-3}=0,06$ $p_{1-3}=0,022$
Возраст на момент манифестации СД 1-го типа, лет	7,8 (4,9; 10,4)	8,0 (4,9; 11,7)	5,0 (2,8; 8,3)	10,1 (6,8; 13,7)	9,8 (5,6;11,7)	9,5 (5,2; 11,5)	$U_{1-3}=580,0$ $p_{1-3}=0,033$
Частота ДКА, n (%)	30/89 (33,7)	20/48 (41,7)	8/19 (42,1)	12/29 (41,4)	10/17 (58,8)	9/14 (64,3)	$F_{дв1-6}=0,05$ $p_{1-6}=0,039$
Частота ДКА среди детей младше 5 лет, n (%)	14/23 (60,9%)	7/13 (53,8%)	4/9 (44,4%)	3/4 (75,0%)	2/3 (66,7%)	2/3 (66,7%)	–
Частота ДКА среди детей старше 5 лет, n (%)	16/66 (24,2)	13/35 (37,1)	4/10 (40,0)	9/25 (36,0)	8/14 (57,1)	7/11 (63,6)	$\chi^2_{1-5}=4,49$ $p_{1-5}=0,034$; $\chi^2_{1-6}=5,23$ $p_{1-6}=0,022$
Частота тяжелого ДКА, n (%)	6/89 (6,7)	4/48 (8,3)	4/19 (21,1)	0	0	0	$F_{дв1-3}=0,04$ $p=0,073$
Частота тяжелого ДКА среди детей младше 5 лет, n (%)	1/23 (4,3)	4/13 (28,6)	4/9 (44,4)	0	0	0	$F_{дв1-2}=0,13$ $p_{1-2}=0,047$; $F_{дв1-3}=0,25$ $p_{1-3}=0,015$
Частота тяжелого ДКА среди детей старше 5 лет, n (%)	5/66 (7,6)	0	0	0	0	0	–

чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы. Гормоны ЩЖ стимулируют усвоение глюкозы периферическими тканями и усиливают воздействие инсулина на транспорт глюкозы в клетки. Следовательно, у пациентов с гипотиреозом может нарушаться инсулинозависимый клиренс глюкозы [22]. С другой стороны, избыток тиреоидных гормонов повышает выработку глюкозы за счет гликолиза и глюконеогенеза, усиливает всасывание ее в кишечнике, снижает уровень инсулина в сыворотке крови путем увеличения почечной экскреции. В результате на фоне тиреотоксикоза развивается инсулинопения и инсулинорезистентность, что приводит к подавлению гормоночувствительной липазы, расщеплению жиров, окислению жирных кислот с образованием кетонов. Эти метаболические нарушения в совокупности способствуют прогрессированию гипергликемии и ДКА [23, 24].

В свою очередь, декомпенсация углеводного обмена и метаболический ацидоз могут сопровождаться нарушением тиреоидного статуса. Описаны различные

изменения гормональных показателей оси «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ» в ответ на метаболический стресс, определяемые как «синдром нетиреоидных заболеваний» [25]. Предполагают, что угнетение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и снижение конверсии Т4 в Т3 являются адаптивной реакцией, снижающей чрезмерные энергетические затраты. Однако у пациентов с СД 1-го типа этот процесс способен усугублять резистентность к инсулину и формировать порочный круг. Повышение уровня ТТГ может быть результатом физиологического ответа системы «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ», аналогичным реакции пациентов без СД при различных острых заболеваниях [25].

Еще одним аспектом, объясняющим ассоциацию нарушений тиреоидной функции с ДКА у пациентов с дебютом СД 1-го типа, являются связанные с более выраженными признаками аутоиммунного поражения полиморфизмы ряда генов, регулирующих иммунный ответ [22]. Нами установлено, что комбинация генотипов по полиморфизмам rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22, содержащих хотя бы один минорный аллель по каждому из локусов, ассоциирована с более высокой частотой ДКА при манифестации СД 1-го типа в объединенной группе пациентов с АПС 3а типа и СД 1-го типа (ОШ=2,78 (1,29–5,96), p=0,008) (табл. 2). Ранее нами было показано, что носительство данной комбинации генотипов связано с повышенной вероятностью развития АПС 3а типа у детей с СД 1-го типа в белорусской популяции (ОШ=2,35 (1,12–4,95), p=0,023) [26].

Обращает на себя внимание более высокая частота тяжелого ДКА у детей с АПС 3а типа с манифестацией СД 1-го типа в возрасте младше 5 лет и последующим развитием АИТЗ по сравнению с пациентами с изолированным СД 1-го типа аналогичного возраста (44,4% против 4,3%, p=0,015) (табл. 1). Схожие результаты были описаны К. Kakleas и соавт. (2020), которые установили ассоциацию тяжелого ДКА в дебюте СД 1-го типа с повышенной вероятностью развития АИТЗ (ОШ=5,34 (1,90–15,1)), целиакии (ОШ=5,83 (1,19–28,6)) и аутоиммунного гастрита (13,1 (1,22–140,0)) в будущем, однако в указанной работе такая связь была обнаружена вне зависимости от возраста [1].

Таблица 2
Влияние комбинированных генотипов rs231775 CTLA-4_{AG+GG} / rs2476601 PTPN22_{CT+TT} на предрасположенность к ДКА у детей при манифестации СД 1-го типа

Table 2
The effect of combined genotypes rs231775 CTLA-4_{AG+GG} / rs2476601 PTPN22_{CT+TT} on the predisposition to DKA at the onset of T1D in children

	rs231775 CTLA-4 _{AG+GG} / rs2476601 PTPN22 _{CT+TT} + n (%)	rs231775 CTLA-4 _{AG+GG} / rs2476601 PTPN22 _{CT+TT} - n (%)	ОШ (95% ДИ)	Статистическая значимость отличий
АПС 3а типа (n=48): – ДКА+ – ДКА–	11 (55,0) 9 (45,0)	9 (32,1) 19 (67,9)	2,58 (0,79–8,44)	$\chi^2_{19} = 1,66$, p=0,198
СД 1-го типа (n=89): – ДКА+ – ДКА–	10 (52,6) 9 (47,4)	20 (28,6) 50 (71,4)	2,78 (0,98–7,85)	$\chi^2_{19} = 2,87$, p=0,090
Объединенная группа (n=137): – ДКА+ – ДКА–	21 (53,8) 18 (46,2)	29 (29,6) 69 (70,4)	2,78 (1,29–5,96)	$\chi^2 = 7,08$, p=0,008

Вероятно, полигландулярное аутоиммунное поражение, тяжелый ДКА и ранний возраст манифестации СД 1-го типа могут отражать более агрессивный эндотип заболевания [1]. Понятие «эндотип» возникло в связи с гетерогенностью СД 1-го типа, о чем свидетельствует значительная вариабельность генетических маркеров и островковых аутоантител, возраста проявления и скорости прогрессирования заболевания, осложнений и реакции на лечение, предрасположенности к сочетанной аутоиммунной патологии [27]. Установлено, что ДКА при манифестации СД 1-го типа ассоциирован с более агрессивным эндотипом заболевания [28].

С другой стороны, в последние годы активно изучается связь ацидоза с иммунным ответом, воспалением и опухолевым микроокружением [29]. Известно, что иммунные клетки экспрессируют сенсоры pH, которые активируются внеклеточным H^+ и играют важную роль в координации реакций тканей на изменения гомеостаза. Эти сенсоры включают в себя протон-чувствительные ионные каналы (ASIC), рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), каналы с транзитным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV) и рецептор, подобный рецептору инсулина (IRR), – сенсор внеклеточной щелочной среды [29]. Например, ASIC1 представляет собой белковый комплекс катионных каналов, который активируется при низком pH и транспортирует внутрь клетки ионы Na^+ и Ca^{2+} . ASIC1 играет ключевую роль в активации воспалительных клеток, таких как макрофаги, дендритные, плазматические, тучные клетки, центральная микроглия, эозинофилы, нейтрофилы, В- и Т-лимфоциты [30]. Протон-чувствительные рецепторы, связанные с G-белком, включая GPR65, блокируют связывание фактора транскрипции CREB с комплексом NF- κ B, ограничивая провоспалительные реакции. Нормальная передача сигналов через GPR65 при низком pH подавляет избыточное высвобождение воспалительных цитокинов из иммунных клеток [31]. Анализ общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявил связь между GPR65 и различными воспалительными заболеваниями (язвенным колитом, болезнью Крона, астмой) и аутоиммунными поражениями, такими как рассеянный склероз [29]. Таким образом, нельзя исключить, что нарушение регуляции иммунной системы, вызванное низким уровнем pH, может повышать вероятность развития аутоиммунных заболеваний.

Для оценки взаимосвязи между наличием сопутствующих АИТЗ, нарушений тиреоидной функции и особенностями частичной ремиссии СД 1-го типа в течение первого года после манифестации заболевания пациенты с АПС 3а типа были разделены на подгруппы:

- 1) с развитием АИТЗ более чем через 1 год после выявления СД 1-го типа ($n=18$, из них все с АИТ);
- 2) с наличием АИТЗ на момент манифестации СД 1-го типа или их развитием в течение последующего года ($n=30$, из них 28 – с АИТ, 2 – с болезнью Грейвса). В этой подгруппе дополнительно проанализированы данные пациентов с нарушением тиреоидной функции при дебюте СД 1-го типа или в течение первых 12 месяцев после него ($n=21$, из них 18 – с гипотиреозом, 3 – с тиреотоксикозом).

Характеристики исследуемых групп приведены в табл. 3.

У пациентов с АПС 3а типа и нарушением функции ЩЖ отмечены более высокие СДИ и показатели $HbA1c_{\text{скорр. по СДИ}}$ через 12–15 месяцев после манифестации диабета по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа (табл. 3). В литературе не найдено работ по изучению особенностей периода частичной ремиссии СД

Таблица 3
Характеристики частичной ремиссии СД 1-го типа у детей в зависимости от наличия сопутствующего АИТЗ и нарушения тиреоидной функции
Table 3
Characteristics of partial remission of T1D in children, depending on the presence of concomitant AITD and thyroid dysfunction

Характеристики	СД 1-го типа	АПС 3а типа				Статисти- ческая значи- мость отличий
		все	с развитием АИТЗ более чем через 1 год после манифеста- ции СД 1-го типа	с наличием АИТЗ на момент манифестации СД 1-го типа или их развитием в течение 1 года		
				все	с дисфунк- цией ЩЖ	
n	89	48	18	30	21	–
Пол: – мальчики, n (%) – девочки, n (%)	51 (57,3) 38 (42,7)	17 (35,4) 31 (64,6)	4 (28,6) 14 (71,4)	12 (40,0) 18 (60,0)	8 (38,1) 13 (61,9)	$\chi^2_{1-2}=5,98$, $p_{1-2}=0,015$; $F_{дв1-3}=0,07$, $p_{1-3}=0,009$
Возраст на момент манифестации СД 1-го типа, лет	7,8 (4,9; 10,4)	8,0 (4,9; 11,8)	5,0 (2,8; 7,0)	10,4 (6,8; 13,8)	9,8 (5,36;11,7)	U₁₋₃=492,0 p₁₋₃=0,010 U₁₋₄=981,5 p₁₋₄=0,007
HbA1c через 3–6 меся- цев, %	6,50 (5,80; 7,10)	6,50 (5,90; 7,30)	6,50 (5,60; 7,30)	6,50 (6,20; 7,00)	6,70 (6,30; 7,10)	p>0,05
СДИ через 3–6 месяцев, ед/кг	0,47 (0,29; 0,58)	0,48 (0,25; 0,61)	0,50 (0,34; 0,75)	0,41 (0,24; 0,54)	0,45 (0,26; 0,57)	p>0,05
HbA1c _{скорр. по СДИ} через 3–6 месяцев	8,20 (7,48; 9,22)	8,50 (7,39; 9,67)	8,68 (8,40; 10,80)	8,20 (7,36; 9,33)	8,77 (7,79; 9,59)	p>0,05
Доля пациентов с частичной ремиссией СД через 3–6 месяцев, n (%)	61/89 (68,5)	33/47 (70,2)	10/17 (58,8)	22/30 (73,3)	13/21 (61,9)	p>0,05
HbA1c через 12–15 месяцев, %	7,10 (6,30; 7,80)	7,40 (6,50; 8,50)	7,50 (6,50; 8,50)	7,30 (6,60; 8,20)	7,50 (6,50; 8,35)	p>0,05
СДИ через 12–15 меся- цев, ед/кг	0,64 (0,53; 0,75)	0,68 (0,58; 0,83)	0,67 (0,58; 0,79)	0,68 (0,59; 0,83)	0,81 (0,65; 0,92)	U₁₋₅=493,0 p₁₋₅=0,002
HbA1c _{скорр. по СДИ} через 12–15 месяцев	9,74 (8,71; 10,65)	10,06 (9,23; 11,26)	10,11 (9,67; 10,93)	10,06 (9,23; 11,26)	10,19 (9,92; 11,36)	U₁₋₅=626,0 p₁₋₅=0,039
Доля пациентов с ча- стичной ремиссией СД через 12–15 месяцев, n (%)	30/89 (33,7)	10/47 (21,3)	4/18 (22,2)	6/29 (20,7)	3/20 (15,0)	p>0,05

1-го типа у пациентов с полигланулярной аутоиммунной патологией. Полученные нами данные свидетельствуют о более интенсивной потере остаточной секреции инсулина в этой подгруппе пациентов. Можно предположить более агрессивный эндотип заболевания у детей с одновременным аутоиммунным поражением и нару-шением функции 2 эндокринных желез по сравнению с изолированным СД 1-го типа.

■ ВЫВОДЫ

1. У детей с АПС 3а типа с декомпенсацией тиреоидной функции на момент манифестации СД 1-го типа отмечена более высокая частота ДКА по сравнению с пациентами с изолированным СД 1-го типа (ОШ=3,54 (1,09–11,50), $p=0,039$), особенно в возрастной категории старше 5 лет (ОШ=5,47 (1,42–21,12), $p=0,022$). Установленная закономерность может свидетельствовать о негативном влиянии нарушения тиреоидного статуса на метаболический контроль. Дополнительным фактором, связанным с тяжелым течением СД 1-го типа и АИТЗ, является полиморфизм ряда генов, регулирующих иммунный ответ. Выявлены комбинированные генотипы rs231775 CTLA-4_{AG+GG} / rs2476601 PTPN22_{CT+TT}, являющиеся общим фактором риска ДКА при манифестации СД 1-го типа (ОШ=2,78 (1,29–5,96), $p=0,008$) и сопутствующих АИТЗ (ОШ=2,35 (1,12–4,95), $p=0,023$).
2. Отмечена более высокая распространенность тяжелого ДКА у детей с АПС 3а типа с манифестацией СД 1-го типа в возрасте младше 5 лет и последующим формированием АИТЗ по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа. Полученные результаты могут быть связаны с более агрессивным эндотипом заболевания и, как следствие, предрасположенностью к полигландулярному поражению. Учитывая роль pH в функционировании и регуляции иммунной системы, нельзя исключить значение тяжелого метаболического ацидоза при дебюте СД 1-го типа в качестве фактора риска развития сопутствующих аутоиммунных заболеваний.
3. У пациентов с сочетанием СД 1-го типа и АИТЗ, которые сопровождалась нарушением тиреоидной функции в течение первого года после манифестации СД 1-го типа, отмечены более высокие СДИ (0,81 (0,65; 0,92) ед/кг) и показатели HbA1c_{скорр. по СДИ} (10,19 (9,92; 11,36)) через 12–15 месяцев после выявления заболевания по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа (0,65 (0,53; 0,75) ед/кг, $p=0,002$ и 9,74 (8,71; 10,65), $p=0,039$ соответственно). Полученные нами данные показывают, что сочетанный активный аутоиммунный процесс в ЩЖ с нарушением ее функции ассоциирован с более быстрой прогрессией СД 1-го типа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kakleas K, Basatemur E, Karavanaki K. Association between severity of diabetic ketoacidosis at diagnosis and multiple autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus: a study from a greek tertiary centre. *Can J Diabetes*. 2021;45(1):33–38. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.05.003
2. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease-the genetic link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213
3. Lah Tomulić K, Matko L, Verbić A, et al. Epidemiologic characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in a pediatric intensive care unit in a 10-year-period: single centre experience in Croatia. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May;58(5):638. doi: 10.3390/medicina58050638
4. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, et al. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):584–593. doi: 10.1111/pedi.12864
5. Bogale KT, Hale DE, Schaefer E, et al. Prevalence and factors associated with diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: A report from a tertiary medical center in Central Pennsylvania. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;4(2):e00186. doi: 10.1002/edm2.186
6. Benouda S, Ziani I, Imane Assarra I, et al. Predictive factors of diabetic ketoacidosis in patients with newly onset type 1 diabetes: A single center study. *Diabetes Epidemiology and Management*. 2024;16:100231. doi: 10.1016/j.deman.2024.100231
7. Zucchini S, Bonfanti R, Schiaffini R, et al. Editorial: Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: From epidemiological data to clinical aspects. *Front Pediatr*. 2023;11:1164946. doi: 10.3389/fped.2023.1164946
8. Kao KT, Islam N, Fox DA, et al. Incidence trends of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes in british Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165–173. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.069
9. Nwosu BU. Partial clinical remission of type 1 diabetes: the need for an integrated functional definition based on insulin-dose adjusted A1c and insulin sensitivity score. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:884219. doi: 10.3389/fendo.2022.884219

10. Boutsen L, Costenoble E, Pollé O, et al. Influence of the occurrence and duration of partial remission on short-term metabolic control in type 1 diabetes: the DIABHONEY pediatric study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188221145550. doi: 10.1177/20420188221145550
11. Yazidi M, Mahjoubi S, Oueslati I, et al. The remission phase in adolescents and young adults with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: prevalence, predicting factors and glycemic control during follow-up. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(2):222–228. doi: 10.20945/2359-3997000000456
12. Nwosu BU, Rupendu S, Zitek-Morrison E, et al. Pubertal lipid levels are significantly lower in youth with type 1 diabetes who experienced partial clinical remission. *J Endocr Soc.* 2019;3(4):737–747. doi: 10.1210/js.2019-00016
13. Nwosu BU, Zhang B, Ayyoub SS, et al. Children with Type 1 diabetes who experienced a honeymoon phase had significantly lower LDL cholesterol 5 years after diagnosis. *PLoS One.* 2018;13:e0196912. doi: 10.1371/journal.pone.0196912
14. Niedzwiecki P, Pilcinski S, Uruska A, et al. Influence of remission and its duration on development of early microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1105–1111. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.002
15. Nwosu BU. The theory of hyperlipidemic memory of type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:819544. doi: 10.3389/fendo.2022.819544
16. Nwosu BU. Partial clinical remission of type 1 diabetes mellitus in children: clinical applications and challenges with its definitions. *Eur Med J Diabetes.* 2019;4(1):89–98.
17. Fonolleda M, Murillo M, Vázquez F, et al. Remission phase in paediatric type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):307–315. doi: 10.1159/000479030
18. Max Andersen ML, Hougaard P, Porsen S, et al. Partial remission definition: validation based on the insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1C) in 129 Danish children with new-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014 Nov;15(7):469–76. doi: 10.1111/pedi.12208
19. Nagl K, Hermann JM, Plamper M, et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA1c in 3657 children and adolescents from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(6):428–434. doi: 10.1111/pedi.12413
20. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835–856. doi: 10.1111/pedi.13406
21. Shuhoub A, Aldrawani Z, Arab F. Assessment of thyroid function in Type 1 diabetic pediatric patients and its relation severity. *Zagazig University Medical Journal.* 2022;28(6):1340–1345. doi: 10.21608/zumj.2020.39780.1926
22. Fatourechi A, Ardakani HM, Sayarifard F, et al. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(2):73–80. doi: 10.1297/cpe.26.73
23. Ahmad S, Yousaf A, Muhammad S, et al. Coexistence of diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis: a jeopardy of two endocrine emergencies. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e243534. doi: 10.1136/bcr-2021-243534
24. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):190–198. doi: 10.1159/000436964
25. Balsamo C, Zucchini S, Maltoni G, et al. Relationships between thyroid function and autoimmunity with metabolic derangement at the onset of type 1 diabetes: a cross-sectional and longitudinal study. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(6):701–707. doi: 10.1007/s40618-015-0248-0
26. Volkova NV, Aksenova EA, Yatskiy HA, et al. Effect of CTLA-4 and PTPN22 gene polymorphisms on predisposition to autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika.* 2024;36:159–171. (In Russian)
27. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):542–554. doi: 10.1038/s41574-023-00853-0
28. Poon SW, Tung JY, Wong WH, et al. Diabetic ketoacidosis in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: demographics, risk factors and outcome: an 11 year review in Hong Kong. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(9):1132–1140. doi: 10.1515/jpem-2022-0255
29. Hajjar S, Zhou X. pH sensing at the intersection of tissue homeostasis and inflammation. *Trends Immunol.* 2023;44(10):807–825. doi: 10.1016/j.it.2023.08.008
30. Wang Y, Hu X, Sun Y, et al. The role of ASIC1a in inflammatory immune diseases: a potential therapeutic target. *Front Pharmacol.* 2022;13:942209. doi: 10.3389/fphar.2022.942209
31. Xie L, McKenzie CI, Qu X, et al. pH and proton sensor GPR65 determine susceptibility to atopic dermatitis. *J Immunol.* 2021;207(1):101–109. doi: 10.4049/jimmunol.2001363