



Волкова Н.В.^{1,2} ✉, Гончарова Р.И.³, Солнцева А.В.^{2,4}

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

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Прогностическая модель для определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Финансирование: работа выполнена в рамках задания «Разработать и внедрить метод комплексного прогнозирования рисков развития сочетанной аутоиммунной патологии у детей с сахарным диабетом 1-го типа в целях улучшения диагностики, мониторингования и оптимизации терапии» вне рамок государственных программ, государственных (отраслевых) научно-технических программ за счет средств республиканского централизованного инновационного фонда (2018–2020 гг.), а также в рамках научно-технической программы Союзного государства «ДНК-идентификация», задание 6.4 (2017–2021 гг.), и ГПНИ «Биотехнологии» (2016–2020 гг.), подпрограмма «Структурная и функциональная геномика», задание 2.15 (2016–2018 гг.).

Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам лабораторий нехромосомной наследственности и молекулярных основ стабильности генома Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, принявшим участие в исследовании.

Для цитирования: Волкова Н.В., Гончарова Р.И., Солнцева А.В. Прогностическая модель для определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):550–567. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.003>

Подана: 09.06.2025

Принята: 21.10.2025

Контакты: volkova_nv@tut.by

Резюме

Введение. Аутоиммунные тиреоидные заболевания (АИТЗ) являются самой частой сопутствующей аутоиммунной патологией у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и могут оказывать негативное влияние на долговременную компенсацию углеводного обмена и липидный профиль.

Цель. Разработать прогностическую модель для определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ следующих данных у 52 детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) 3а-типа, 95 пациентов с СД 1-го типа и 30 условно здоровых детей: анамнестических, маркеров островкового аутоиммунитета, полиморфных вариантов генов иммунного ответа (CTLA-4, PTPN22, MICA, HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1).

Результаты. Определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием АИТЗ у детей с СД 1-го типа: манифестация СД 1-го типа в возрасте <3 или >11 лет (ОШ=2,35 (1,15–4,80)), наличие наследственной отягощенности по АИТЗ (ОШ=3,14 (1,33–6,55)); уровень антител к ZnT8 >460,0 МЕ/мл при стаже СД 1-го типа менее 3 лет и к GAD >43,0 МЕ/мл при длительности заболевания более 3 лет (ОШ=5,48 (2,52–11,88)); комбинированные генотипы: у девочек AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и TT/CT по rs2476601 гена PTPN22; у мальчиков AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и HLA-DR*04:X/DR*04:X (где DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10), ОШ = 5,01 (2,21–11,36). Построена прогностическая модель с показателями чувствительности 81,6%, специфичности 63,7%, которая позволяет отнести детей с СД 1-го типа с пороговым значением >0,29 к группе высокого риска развития АИТЗ. На основе прогностической модели разработан алгоритм, позволяющий пошагово выделять среди детей с СД 1-го типа пациентов с высоким риском формирования АПС 3а-типа.

Заключение. Использование прогностической модели и алгоритма для определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа позволяет индивидуализировать план мониторинга аутоиммунных тиреопатий у данных пациентов.

Ключевые слова: прогностическая модель, факторы риска, аутоиммунный полигландулярный синдром 3а-типа, сахарный диабет 1-го типа, генетические полиморфизмы, антитела к островковым антигенам

Volkava N.^{1,2}✉, Goncharova R.³, Solntsava A.^{2,4}

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

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

⁴ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

A Prognostic Model for Determining the Probability of Autoimmune Thyroid Diseases in Children with Type 1 Diabetes

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Funding: the work was carried out within the framework of the task "To elaborate and implement a comprehensive method for predicting risks of combined autoimmune pathology in children with type 1 diabetes in order to improve diagnosis, as well as therapy monitoring and optimizing" outside the state programs and state (sectoral) scientific and technical programs at the expense of the Republican Centralized Innovation Fund (2018–2020); task 6.4 of the Union State "DNA-identification" (2017–2021) and task 2.15 of the State Scientific Research Program "Biotechnologies"; the subprogram "Structural and Functional Genomics" (2016–2020).

Acknowledgements: the authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Non-Chromosomal Heredity and the Laboratory of Molecular Basis of Genome Stability of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, who participated in the study.

For citation: Volkava N., Goncharova R., Solntsava A. A Prognostic Model for Determining the Probability of Autoimmune Thyroid Diseases in Children with Type 1 Diabetes. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):550–567. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.4.003>

Submitted: 09.06.2025

Accepted: 21.10.2025

Contacts: volkova_nv@tut.by

Abstract

Introduction. Autoimmune thyroid diseases (AITD) are the most common concomitant autoimmune pathology in children with type 1 diabetes (T1D), and they can negatively affect long-term glycemic control and lipid profile.

Purpose. To create a prognostic model for determining the probability of AITD in children with T1D.

Materials and methods. A comparative analysis of the data of 52 children with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a, 95 patients with T1D, and 30 conditionally healthy children was performed. The analyzed data included: anamnesis, markers of islet autoimmunity, and polymorphic variants of genes (CTLA-4, PTPN22, MICA, HLA-DRB1, -DQB1 and -DQA1).

Results. The most significant factors associated with AITD in children with T1D were identified: onset of T1D at the age of <3 or >11 years (OR=2.35 (1.15–4.80)), positive family history of AITD (OR=3.14 (1.33–6.55)); levels of antibodies against ZnT8 >460.0 IU/ml in T1D patients with the disease duration less than 3 years, and antibodies against GAD >43.0 IU/ml in patients with the disease duration more than 3 years (OR=5.48 (2.52–11.88)); combined genotypes: AG/GG at rs231775 (CTLA-4) and TT/CT at rs2476601 (PTPN22)

in girls, and AG/GG at rs231775 (CTLA-4) and HLA-DR*04:X/DR*04:X in boys (where DRB1*04:X are the alleles DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10), OR=5.01 (2.21–11.36). A prognostic model with 81.6% sensitivity and 63.7% specificity was created. According to the model, children with T1D with the threshold >0.29 have high risk of AITD. Basing on the predictive model, we built an algorithm facilitating step-by-step identification of patients with a high risk of AITD among children with T1D.

Conclusion. Using the created prognostic model and algorithm for determining the probability of concomitant AITD in children with T1D allows individualized monitoring plans for autoimmune thyropathies in these patients.

Keywords: prognostic model, risk factors, autoimmune polyglandular syndrome type 3a, type 1 diabetes, genetic polymorphisms, antibodies against islet antigens

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го типа – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся деструкцией инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы [1]. СД 1-го типа часто сочетается с другими аутоиммунными поражениями. Наиболее распространенными являются аутоиммунные тиреоидные заболевания (АИТЗ), вероятность развития которых в течение жизни у пациентов с СД 1-го типа находится в пределах 15–30%. Наличие аутоиммунно-индуцированных заболеваний по меньшей мере 2 эндокринных желез определяется как аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС), а сочетание СД 1-го типа и АИТЗ классифицируется как АПС 3а-типа [1].

Сопутствующие АИТЗ могут оказывать негативное влияние на долговременную компенсацию углеводного обмена и липидный профиль у детей с СД 1-го типа. Их раннее выявление и лечение нарушений функции щитовидной железы способствуют снижению риска развития сердечноvascularной патологии, хронических осложнений СД [2].

Рекомендации по скринингу АИТЗ у детей с СД 1-го типа различаются в отношении частоты и выбора диагностического теста. Согласно руководству Международного общества диабета у детей и подростков (ISPAD, 2022), следует исследовать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у детей с впервые выявленным СД 1-го типа после стабилизации гликемии. В дальнейшем предлагается определять содержание ТТГ при появлении зоба или симптомов дисфункции щитовидной железы: 1 раз в год у детей с положительными антителами к ТПО или отягощенным семейным анамнезом; у остальных пациентов – 1 раз в 2 года [3]. В клиническом протоколе Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)» 23 августа 2019 г. № 90 рекомендовано выполнение УЗИ щитовидной железы 1 раз в год, однако в перечне обязательных исследований нет определения уровня тиреоидных гормонов и антител [4].

Актуальной для современной детской эндокринологии является разработка диагностических программ с превентивно-профилактической направленностью в рамках индивидуального подхода к детям групп риска [5]. Изучение закономерностей клинического течения, особенностей лабораторных показателей, генетической природы изолированного СД 1-го типа и АПС 3а-типа необходимо для разработки прогностической модели АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

Ранее нами в рамках поперечного исследования «случай – контроль» были изучены клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с изолированным СД 1-го типа и АПС 3а-типа [6–11].

Проведена сравнительная оценка показателей углеводного обмена в дебюте заболевания и в течение первого года в исследуемых группах. Выявлена ассоциация декомпенсации тиреоидного статуса с повышенным риском диабетического кетоацидоза у детей с впервые выявленным СД 1-го типа, в особенности у детей старше 5 лет. Отмечена большая скорость потери остаточной секреции инсулина у пациентов с АПС 3а-типа и нарушением функции щитовидной железы, о чем свидетельствовали более высокие суточные дозы инсулина и показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), скорректированного по суточной дозе инсулина через 12–15 месяцев после выявления заболевания по сравнению со сверстниками с СД 1-го типа [6].

Изучено влияние сопутствующих АИТЗ на показатели долговременной компенсации углеводного обмена и липидограммы. Установлена прямая корреляция уровня ТТГ с концентрацией триглицеридов, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и коэффициентом атерогенности в общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а-типа. Выявлена тенденция к более высоким показателям HbA1c у пациентов с АПС 3а-типа на фоне декомпенсации гипотиреоза по сравнению с детьми с АПС 3а-типа в состоянии эутиреоза и СД 1-го типа. На фоне декомпенсации гипотиреоза у пациентов с АПС 3а-типа отмечена более высокая распространенность уровня триглицеридов $>1,1$ ммоль/л по сравнению с детьми с АПС 3а-типа в состоянии эутиреоза, изолированным СД 1-го типа и группой контроля, а также большая частота уровня ХС-ЛПНП $>2,6$ ммоль/л по сравнению с группой контроля [7].

В результате исследования маркеров островкового аутоиммунитета мы выявили ассоциацию уровня антител к цинковому транспортеру 8 (ZnT8) с сопутствующими аутоиммунными тиреопатиями у детей с малым стажем СД 1-го типа (менее 3 лет) и к глутаматдекарбоксилазе (GAD) с длительностью заболевания более 3 лет [8].

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов иммунного ответа (rs3087243 и rs231775 гена CTLA-4, rs2476601 гена PTPN22, STR-локус в 5-м экзоне гена MICA, генов HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1) выявил определенные различия как между пациентами с АПС 3а-типа и сверстниками с СД 1-го типа, так и с группой контроля [9–11]. В частности, к категории рисков для АПС 3а-типа у пациентов с СД 1-го типа и здоровых детей отнесен генотип GG по rs3087243 гена CTLA-4 [9]. Выявлен широкий общий спектр аллелей и гаплотипов HLA II класса, ассоциированных с предрасположенностью и резистентностью к СД 1-го типа и АПС 3а-типа в здоровой популяции (DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10; DRB4-DQ4.3; DQ7.5, DQ6, DQ2.2; DR15-DQ7.5, DR11-DQ6, DR7-DQ2.2/9.2), свидетельствующий об их вовлеченности в этиопатогенез обоих заболеваний. Вместе с тем среди детей с СД 1-го типа отмечено увеличение риска развития сопутствующих АИТЗ у носителей одной из разновидностей гаплотипа DRB4-DQ4.3 [10].

По ряду полиморфных вариантов изученных генов был показан гендерный диморфизм в отношении ассоциации с АИТЗ у детей с СД 1-го типа. Так, у мальчиков с СД 1-го типа неблагоприятный эффект в отношении сопутствующих тиреопатий зарегистрирован для AG- и GG-генотипов по rs231775 гена CTLA-4. Кроме того, у мальчиков отмечена связь минорного аллеля T по rs2476601 гена PTPN22 с риском развития

СД 1-го типа. У девочек выявлено синергическое взаимодействие полиморфизмов rs231775 (CTLA-4) и 2476601 (PTPN22), а фактором риска АИТЗ у пациенток с СД 1-го типа и АПС 3а-типа у здоровых сверстниц являлось носительство минорных аллелей по каждому из полиморфизмов [11]. Кроме того, у девочек с АПС 3а-типа были отмечены достоверные различия распространенности носительства аллеля А9 по STR-локусу в 5-м экзоне гена MICA по сравнению с пациентками с изолированным СД 1-го типа [9].

Таким образом, выявлен ряд факторов, ассоциированных с сопутствующими АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать прогностическую модель для определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения поперечного исследования «случай – контроль» на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска были сформированы 2 группы пациентов:

- в основную группу включены 52 ребенка с АПС 3а-типа (сочетанием СД 1-го типа и аутоиммунного тиреоидита (n=50) и болезни Грейвса (n=2)): 35 девочек и 17 мальчиков, возраст 12,3 (10,2–15,3) года; стаж СД 1-го типа 3,6 (1,4–6,5) года;
- в группу сравнения – 95 детей с изолированным СД 1-го типа: 40 девочек и 55 мальчиков, возраст 11,6 (9,4–14,3) года; стаж СД 1-го типа 3,8 (1,6–6,3) года.

Группу контроля составили 30 условно здоровых детей: 13 девочек и 17 мальчиков, возраст 13,3 (11,2; 14,3) года. Кроме того, в качестве контроля служили данные генотипирования 95 детей по rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22 (44 девочки и 51 мальчик, возраст 13,0 (11,0; 15,0) года); 40 детей по rs3087243 гена CTLA-4 (19 девочек и 21 мальчик, возраст 12,9 (11,0–14,3) года); 24 ребенка по генам HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1 (13 девочек и 11 мальчиков, возраст 16,0 (15,8–17,0) года).

Критерии включения в исследуемые группы:

- наличие СД 1-го типа;
- наличие АИТЗ (аутоиммунного тиреоидита (АИТ) или болезни Грейвса) (для основной группы);
- возраст 0–17 лет;
- наличие информированного согласия для участия в исследовании со стороны законных представителей детей.

Критерии исключения из исследуемых групп:

- пациенты с СД других типов;
- наличие хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст 0–17 лет;
- наличие информированного согласия для участия в исследовании со стороны законных представителей детей.

Критерии исключения из контрольной группы:

- наличие аутоиммунных заболеваний;

- наличие нарушений углеводного обмена;
- наличие нарушений функции щитовидной железы;
- отказ от участия в исследовании.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, основная группа и группа сравнения не отличались по стажу СД 1-го типа.

Проведен сравнительный анализ факторов, ассоциированных с риском развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа: анамнестических, генетических, маркеров островкового аутоиммунитета. Анамнестические данные обследованных детей включали возраст выявления СД 1-го типа и сопутствующей аутоиммунной тиреоидной патологии; семейный анамнез по АИТЗ у родственников первой и второй линии родства.

Определены уровни ТТГ, тироксина свободного (Т4 св), антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО), островковых аутоантител (к цинковому транспортеру 8 (ZnT8A), глутаматдекарбоксилазе (GADA), инсулину, тирозинфосфатазе) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Критерием манифестного гипотиреоза являлось повышение уровня ТТГ более 10 мкМЕ/мл в анамнезе или потребность в заместительной дозе левотироксина >1 мкг/кг/сут, необходимой для достижения целевых показателей ТТГ [12]. Оценка объема щитовидной железы проведена по результатам ультразвукового исследования с учетом физического развития пациентов [13].

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов иммунного ответа (CTLA-4, RPTN22, HLA-DRB1, -DQB1 и -DQA1) выполнено на базе ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси». Методы проведения генотипирования изученных полиморфных вариантов описаны ранее [9–11].

Анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 10, SPSS v.20.0, Microsoft Excel. Учитывая несоответствия значений ряда признаков в исследуемых группах нормальному распределению, применяли методы непараметрической статистики. При описании количественных характеристик групп вычисляли медиану и интерквартильный размах Me (LQ; UQ), для сравнения показателей между группами использовали критерий 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 Йетса (χ^{2Y}), 5 и менее – точный критерий Фишера (Fдв). Статистически значимыми принимали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных факторов определяли с помощью статистики Вальда и стандартизованного коэффициента регрессии. Оценка способа прогнозирования производилась при помощи ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), 95% доверительного интервала (ДИ), чувствительности, специфичности. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия ($-2LL$) и меры определенности Найджелкерка (R2).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Анамнестические данные

Установлены статистически значимые отличия в распределении возраста дебюта СД 1-го типа между основной группой и группой сравнения. У пациентов с изолированным СД 1-го типа наиболее часто заболевание было диагностировано в возрастном промежутке 3–11 лет, доля пациентов с манифестацией заболевания в возрасте младше 3 и старше 11 лет составила 25,3% (рис. 1). В группе детей с АПС 3а-типа отмечена более высокая распространенность выявления СД 1-го типа в возрасте <3 и >11 лет (суммарно 44,2%, $p=0,018$).

Повышение вероятности развития сопутствующих аутоиммунных тиреопатий у детей с увеличением возраста манифестации СД 1-го типа показано в ряде работ. Так, в корейском исследовании в результате долговременного наблюдения за группой детей с СД 1-го типа методом бинарной логистической регрессии установлена ассоциация между возрастом выявления СД 1-го типа и риском развития АИТЗ [14]. В Бразилии зарегистрирована наибольшая заболеваемость АИТЗ у детей с манифестацией СД 1-го типа >10 лет [15], в Польше – в возрастной группе 15–18 лет [16]. Предполагается, что возраст-зависимое увеличение частоты аутоиммунных тиреопатий отражает общую тенденцию к развитию аутоиммунных заболеваний, особенно тиреоидных, в период пубертата [17].

Вместе с тем в американском исследовании по изучению взаимосвязи между возрастом дебюта СД 1-го типа и распространенностью сопутствующей аутоиммунной патологии в выборке пар сибсов наибольшая частота АИТЗ отмечена в подгруппе пациентов с манифестацией заболевания младше 3 лет. Авторы подчеркнули, что дети с развитием СД 1-го типа в раннем возрасте требуют особого внимания в отношении мониторинга АИТЗ [18].

В результате анализа стажа СД 1-го типа у детей с АПС 3а-типа при выявлении тиреоидного аутоиммунитета установлено, что чем больше был возраст начала СД 1-го типа, тем чаще АИТЗ присутствовали уже на момент диагностики заболевания. Так, при манифестации СД 1-го типа в возрасте младше 3 лет тиреоидная патология

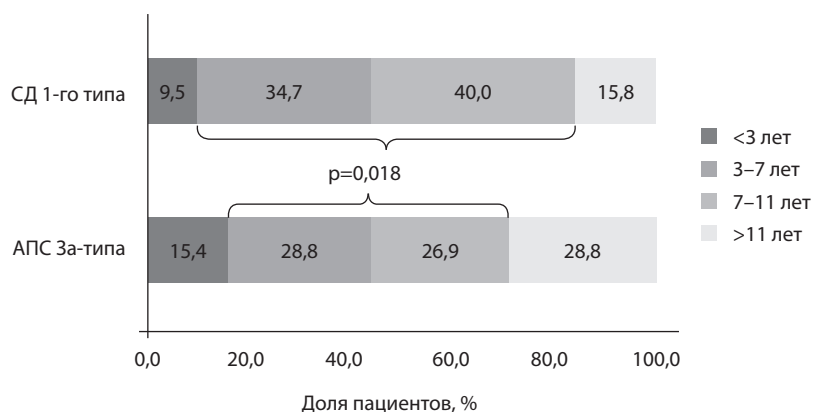


Рис. 1. Распределение возраста манифестации СД 1-го типа у пациентов исследуемых групп
Fig. 1. Distribution of the age of T1D onset in study groups' patients

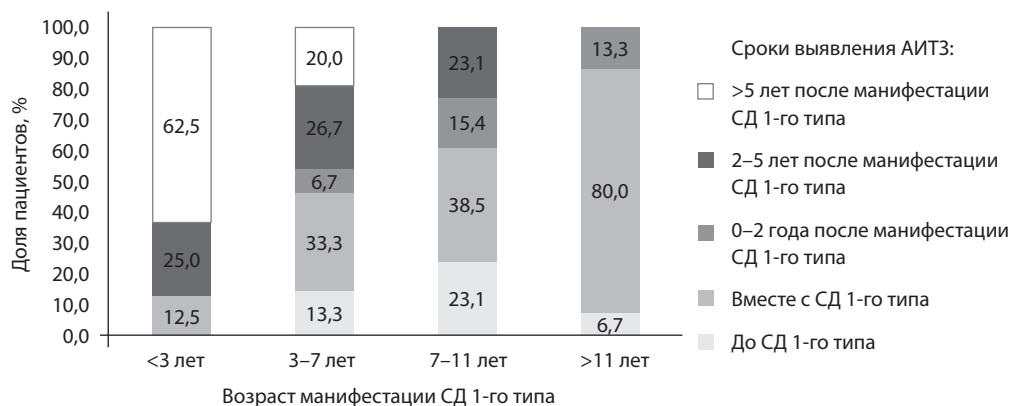


Рис. 2. Сроки выявления АИТЗ у пациентов с АПС 3а-типа с манифестацией СД 1-го типа в разном возрасте

Fig. 2. Timing of AITD diagnosis in patients with APS type 3a with different T1D onset ages

зарегистрирована у 12,5% пациентов, а после 11 лет – у 86,7% ($F_{дв}=0,52$, $p=0,001$) (рис. 2). Наши данные согласуются с результатами работы Riquetto и соавт., которые показали, что у детей с СД 1-го типа, диагностированным в возрасте до 5 лет, прошло больше времени до развития аутоиммунных тиреопатий по сравнению с пациентами старше 5 лет [15].

У пациентов с АПС 3а-типа установлена более высокая, по сравнению со сверстниками с СД 1-го типа, наследственная отягощенность по АИТЗ: общая (независимо от количества родственников с заболеванием) – 38,0% vs 18,1%, $p=0,009$, и множественная (наличие 2 и более родственников) – 14,0% vs 3,2%, $p=0,033$ (рис. 3). При этом среди детей контрольной группы положительный семейный анамнез по АИТЗ (во всех случаях только 1 родственника) имели 10,0%, что достоверно отличалось от основной группы ($p=0,009$), но не группы сравнения ($p>0,05$).

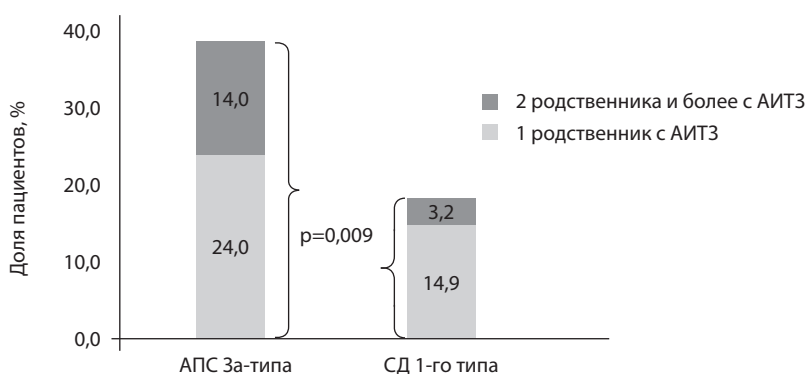


Рис. 3. Частота наследственной отягощенности по АИТЗ у пациентов исследуемых групп

Fig. 3. Percentage of patients with positive family history of AITD in the study groups

Наши данные согласуются с литературными, согласно которым распространенность положительного семейного анамнеза по АИТЗ находится в пределах 11–27% у пациентов с СД 1-го типа и 26–37% – с АПС 3а-типа [19–22].

В объединенной группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а-типа установлено, что у детей, имеющих родственников с АИТЗ, манифестация СД 1-го типа чаще приходилась на дошкольный (<7 лет) возраст (58,3%), по сравнению с остальными (38,3%, $p=0,042$). Результаты согласуются с данными L. Kossiva и др. (2022), которые отметили, что положительный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям у детей с СД 1-го типа ассоциирован с более младшим возрастом на момент постановки диагноза [23].

2. Показатели маркеров островкового аутоиммунитета

При сравнении содержания островковых антител в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп с разной длительностью СД 1-го типа показано, что уровень ZnT8A ассоциирован с сопутствующими АИТЗ у детей со стажем СД 1-го типа менее 3 лет, а титр GADA – со стажем более 3 лет [8]. Так, у пациентов с продолжительностью заболевания менее 3 лет уровень ZnT8A был значительно выше в группе АПС 3а-типа (811,0 (114,3–1597,4) МЕ/мл), чем в группе СД 1-го типа (135,7 (15,7–499,0) МЕ/мл), $p=0,006$. В свою очередь, у детей с длительностью СД 1-го типа более 3 лет и сопутствующими аутоиммунными тиреопатиями отмечено значительно более высокое содержание GADA (47,5 (5,3–247,0) МЕ/мл), чем у сверстников с изолированным СД 1-го типа (6,6 (0,0–35,1) МЕ/мл), $p=0,006$.

Для выделения пациентов с высоким риском сопутствующих аутоиммунных тиреопатий с помощью ROC-кривых получены отсекающие значения уровня ZnT8A для пациентов с длительностью СД 1-го типа до 3 лет (460,0 МЕ/мл) и GADA – для детей, болеющих диабетом более 3 лет (43,0 МЕ/мл) [8]. Доли пациентов с содержанием островковых антител выше отсекающих значений в исследуемых группах представлены на рис. 4.

Кроме того, у пациентов с АПС 3а-типа зарегистрирована значительно более высокая частота наличия множественных (3 и более) позитивных антител к островковым

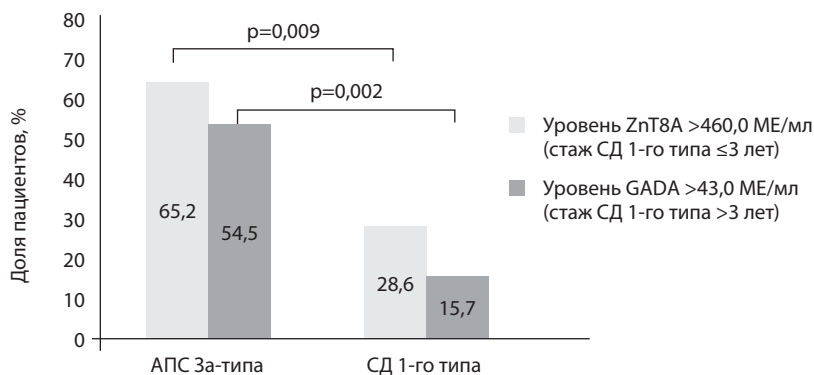


Рис. 4. Доли пациентов с содержанием островковых антител выше отсекающих значений в исследуемых группах

Fig. 4. Percentage of patients with islet antibodies levels above the cut-off values in the study groups

антигенам (61,4%) по сравнению с группой СД 1-го типа (34,5%), $p=0,003$, ОШ 3,02 (1,42–6,39).

3. Генетические маркеры

При сравнении частот генотипов полиморфных вариантов гена CTLA-4 в исследуемых группах к категории предрасполагающих к АИТЗ у детей с СД 1-го типа отнесены генотипы AG и GG по rs231775 (реализация доминантной модели наследования) [11] и GG по rs3087243 (реализация рецессивной модели) (табл. 1). Генотипы AA по rs231775 и AG и AA по rs3087243 гена CTLA-4 можно рассматривать как протективные [9].

Отмечено, что все носители А-аллеля по rs3087243 гена CTLA-4 были гомозиготны по А-аллелю rs231775, что свидетельствует о наличии сильного неравновесного сцепления между рассмотренными полиморфными вариантами. Данная особенность указанных полиморфизмов гена CTLA-4 была ранее описана [24].

Установлена тенденция к более распространенному носительству ряда аллелей HLA-DR4 (DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10) у пациентов основной группы,

Таблица 1
Частоты генотипов по исследованным полиморфизмам в группах пациентов с АПС 3а-типа, СД 1-го типа и контроля
Table 1
Genotype frequencies for the studied polymorphisms in the groups of patients with APS type 3a, T1D and control

Генотип	АПС 3а-типа, n (%)	СД 1-го типа, n (%)	Контроль n (%)	Стат. значимость отличий	ОШ (95% ДИ)
	1	2	3		
Генотип GG по rs3087243 гена CTLA-4	50 (95,9)	79 (83,3)	33 (82,5)	$F_{дв, 1-2}=0,04$, $p_{1-2}=0,033$; $F_{дв, 1-3}=0,05$, $p_{1-3}=0,038$; $\chi^2_{2-3}=0,02$, $p=0,875$	ОШ _{1-2}=5,06 (1,12–22,97); ОШ_{1-3}=5,30 (1,04–27,12); ОШ_{2-3}=1,05 (0,39–2,78)}}}
Генотип AG/GG по rs231775 гена CTLA-4	47 (90,4)	67 (70,5)	66 (69,5)	$F_{дв, 1-2}=0,05$, $p_{1-2}=0,007$; $F_{дв, 1-3}=0,06$, $p_{1-3}=0,004$; $\chi^2_{2-3}=0,03$, $p=0,874$	ОШ _{1-2}=3,93 (1,41–10,92); ОШ_{1-3}=4,13 (1,49–11,46); ОШ_{2-3}=1,05 (0,57–1,96)}}}
Генотип CT/TT по rs2476601 гена RPTN22	22 (42,3)	32 (33,7)	25 (26,3)	$\chi^2_{1-2}=1,08$, $p=0,300$; $\chi^2_{1-3}=3,95$, $p=0,047$; $\chi^2_{2-3}=1,23$, $p=0,268$	ОШ _{1-2}=1,44 (0,72–2,89); ОШ_{1-3}=2,05 (1,00–4,20); ОШ_{2-3}=1,42 (0,76–2,65)}}}
Носительство HLA- DR*04:X	32 (61,5)	44 (46,8)	2 (9,1)	$\chi^2_{1-2}=2,91$, $p=0,088$; $F_{дв, 1-3}=0,23$, $p_{1-3}<0,001$; $F_{дв, 2-3}=0,09$, $p_{1-3}=0,001$	ОШ _{1-2}=1,82 (0,91–3,62); ОШ_{1-3}=16,00 (3,37–75,93); ОШ_{2-3}=8,80 (1,95–39,79)}}}

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

чем в группе сравнения ($p=0,088$). Согласно результатам шведского исследования, особенностью перечисленных аллелей является то, что позицию $\beta 74$ кармана P4, где пептидсвязывающий мотив HLA перекрывается с участком стыковки с Т-клеточным рецептором, занимает незаряженный аланин. Отсутствие отрицательного заряда в данной области (в отличие от протективных аллелей DRB1*04:03, *04:06, *04:07) снижает сродство HLA-DR к антигенам [25]. Действительно, в литературе есть сообщения ассоциации HLA-DRB1*04:01, *04:02, *04:04 и *04:05 с повышенным риском СД 1-го типа [25] и АИТ [26].

Нами выявлена достоверно более высокая суммарная частота носительства HLA-DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10 у пациентов сочетанием СД и АИТ с манифестным гипотиреозом (73,7%) по сравнению с изолированным СД 1-го типа (ОШ 3,18 (1,06–9,55), $p=0,044$).

Исходя из гипотезы об усилении эффектов полиморфизмов генов на риск возникновения заболевания при их совместном воздействии был проведена сравнительная оценка частоты парных комбинаций генотипов по изучаемым полиморфным вариантам генов в исследуемых группах. С учетом выявленных ранее гендерных особенностей ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с предрасположенностью к аутоиммунным эндокринопатиям [11] в табл. 2 показаны частоты комбинаций генотипов, по которым обнаружено наличие статистически значимой разницы между группами у детей разного пола.

У девочек с АПС 3а-типа выявлена значительно большая распространенность сочетаний генотипов, содержащих хотя бы один минорный аллель по каждому из полиморфизмов rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22 по сравнению с группой сравнения (табл. 2). Кроме того, отмечены выраженные отличия частоты указанных комбинаций у пациенток с АПС 3а-типа с гипертрофией щитовидной железы (69,2% (9/13)) относительно сверстниц с изолированным СД 1-го типа (17,5% (7/40)) (ОШ=10,61 (2,53–44,44, $p=0,001$) и наличие разницы по сравнению с девочками с АПС 3а-типа с нормальным тиреоидным объемом (31,8% (7/22)), (ОШ=4,82 (1,10–21,19, $p=0,043$)).

У мальчиков неблагоприятный эффект в отношении сопутствующих АИТ3 зарегистрирован для сочетания генотипов AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и генотипа

Таблица 2
Влияние комбинированных генотипов на предрасположенность к АИТ3 у детей с СД 1-го типа разного пола

Table 2
Effect of combined genotypes on the predisposition to AITD in boys and girls with T1D

Пол	Частота встречаемости, n (%)			Стат. значимость различий	ОШ (95% ДИ)
	АПС 3а-типа	СД 1-го типа	Контроль		
Девочки					
rs231775 CTLA-4 _{AG+GG} / rs2476601 PTPN22 _{CT+TT}	16 (45,7)	7 (17,5)	9 (20,5)	$\chi^2_{1-2} = 5,72, p=0,017$; $\chi^2_{1-3} = 4,64, p=0,031$; $\chi^2_{2-3} = 0,00, p=0,947$	ОШ _{1-2} = 3,97 (1,39–11,37); ОШ_{1-3} = 3,27 (1,22–8,81); ОШ_{2-3} = 0,82 (0,28–2,47)}}}
Мальчики					
rs231775 CTLA-4 _{AG+GG} / HLA-DR*04:X/04:X	6 (35,3)	5 (9,3)	0 (0,0)	Fдв _{1-2} = 0,1, p=0,018; Fдв_{1-3} = 0,2, p=0,055; Fдв_{2-3} = 0,0, p=0,579}}}	ОШ = 5,35 (1,37–20,72); ОШ _{1-3} = – (-); ОШ_{2-3} = – (-)}}

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

HLA-DR*04:X/04:X (где DR*04:X – аллели DRB1*04:01, *04:02, *04:04, *04:05, *04:10): ОШ=5,35 (1,37–20,72). В литературе есть данные о возможности взаимодействия между аллелями HLA-DRB1 и rs231775 гена CTLA-4 в формировании предрасположенности к АИТЗ и СД 1-го типа. В частности, в Польше и Индии описано синергетическое действие ряда аллелей гена HLA-DRB1 с генотипом GG по rs231775 (CTLA-4) [27–29].

Таким образом, при изучении анамнеза, маркеров островкового аутоиммунитета, частот полиморфных вариантов по генам иммунного ответа определены соответственно 3 группы факторов, ассоциированные с АИТЗ у детей с СД 1-го типа. Данные представлены в табл. 3.

На основании бинарной логистической регрессии и ROC-анализа выведена прогностическая модель с универсальным критерием коэффициента $\chi^2=38,94$, $p<0,001$. Выбор модели основывался на достижении максимальных уровней значимости

Таблица 3
Факторы, ассоциированные с АИТЗ у детей с СД 1-го типа
Table 3
Factors associated with AITD in children with T1D

Факторы	АПС За-типа, n (%)	СД 1-го типа, n (%)	Стат. значимость отличий	ОШ (95% ДИ)
Анамнестические				
Возраст манифестации СД 1-го типа <3 лет или >11 лет	n=52	n=95	$\chi^2=5,56$, p=0,018	2,35 (1,15–4,80)
	44,2 (23)	25,3 (24)		
Общая наследственная отягощенность по АИТЗ (независимо от количества больных родственников)	n=50	n=94	$\chi^2=6,90$, p=0,009	3,14 (1,33–6,55)
	38,0 (19)	18,1 (17)		
Множественная наследственная отягощенность по АИТЗ (2 и более больных родственника)	n=50	n=94	Fдв=0,04, p=0,033	4,94 (1,22– 20,09)
	14,0 (7)	3,2 (3)		
Маркеры островкового аутоиммунитета				
Наличие 3 и более видов положительных антител к островковым антигенам	n=44	n=87	8,59, p=0,003	3,02 (1,42–6,39)
	61,4 (27)	34,5 (30)		
Уровень ZnT8A/GADA в зависимости от стажа СД 1-го типа: – со стажем ≤3 лет ZnT8A >460,0 МЕ/мл; – со стажем >3 лет GADA >43,0 МЕ/мл	n=45	n=93	$\chi^2=20,01$, p<0,001	5,48 (2,52–11,88)
	60,0 (27)	21,3 (20)		
Генетические маркеры				
Генотип GG по rs3087243 (CTLA-4)	n=52	n=95	Fдв=0,04, p=0,033	5,06 (1,12– 22,97)
	95,9 (50)	83,3 (79)		
Генотипы AG/GG по rs231775 (CTLA-4)	n=52	n=95	Fдв=0,05, p=0,007	3,93 (1,41–10,92)
	90,4 (47)	70,5 (67)		
Комбинированный генотип AG/GG по rs231775 (CTLA-4)+TT/CT по rs2476601 (PTPN22)	n=52	n=95	$\chi^2=6,63$, p=0,010	2,58 (1,24–5,38)
	42,3 (22)	22,1 (21)		
Комбинированные генотипы в зависимости от пола: – мальчики: AG/GG по rs231775 (CTLA-4)+HLA-DR*04:X/DR*04:X – девочки: AG/GG по rs231775 (CTLA-4)+TT/CT по rs2476601 (PTPN22)	n=52	n=94	$\chi^2=16,36$ p=0,0001	5,01 (2,21–11,36)
	42,3 (22)	12,8 (12)		

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

Таблица 4
Переменные в уравнении прогностической модели
Table 4
Variables in the equation of the predictive model

Переменные	Коэффициент регрессии (B)	Уровень значимости	Wald	Exp коэффициента регрессии (B) (95% ДИ)
Возраст манифестации СД <3 лет и >11 лет	0,991	0,036	4,407	2,694 (1,068–6,794)
Наследственная отягощенность по АИТЗ	0,853	0,012	6,331	2,348 (1,208–4,564)
Уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа	1,514	0,001	10,087	4,893 (1,837–13,036)
Рисковые комбинированные генотипы в зависимости от пола	1,588	0,001	11,291	4,544(1,879–10,990)
Константа	-2,362	<0,001	34,149	

коэффициентов логистической регрессии, максимальной диагностической точности и значений χ^2 . В окончательную модель вошли 4 фактора: возраст манифестации СД 1-го типа младше 3 или старше 11 лет, отягощенность семейного анамнеза по АИТЗ, уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа; наличие рискованного комбинированного генотипа в зависимости от пола (табл. 4).

Среди дихотомических факторов были: возраст манифестации СД 1-го типа <3 лет или >11 лет, уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа; наличие рискованного комбинированного генотипа в зависимости от пола. Наследственная отягощенность по аутоиммунным тиреопатиям оценена следующим образом: 0 – отсутствие родственников с АИТЗ; 1 – наличие 1 родственника; 2 – наличие 2 и более родственников с АИТЗ.

Вероятность развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа можно вычислить по формуле

$$P = 1/(1 + e^{-(2,362+0,991X_1+0,853X_2+1,514X_3+1,588X_4)}),$$

где P – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей; exp ($\approx 2,718$) – основание натурального логарифма; X1 – возраст манифестации СД <3 лет или >11 лет; X2 – наследственная отягощенность по АИТЗ; X3 – уровень ZnT8A/GADA выше отсекающих значений в зависимости от стажа СД 1-го типа; X4 – рискованные комбинированные генотипы; числа перед значениями переменных X1–X4 – коэффициенты логистической регрессии.

На рис. 5 представлена ROC-кривая диагностических характеристик для математической модели, прогнозирующей риск АИТЗ у детей с СД 1-го типа. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,80 (0,72–0,88), $p < 0,001$. Для практического применения в качестве точки разделения положительного и отрицательного прогнозов выбрана предсказанная вероятность 0,29 и соответствующие ей диагностические характеристики: чувствительность – 81,6%, специфичность – 63,7%.

Рассмотрим примеры расчета вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа:

1. Девочка А.: возраст манифестации СД 1-го типа 13 лет; семейный анамнез по АИТЗ отрицательный; стаж заболевания 3 года 3 месяца; уровень антител к GAD 0,0 МЕ/мл; генотип по rs231775 (CTLA-4) AA. Риск развития АИТЗ=0,20, то есть низкий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован изолированный СД 1-го типа.

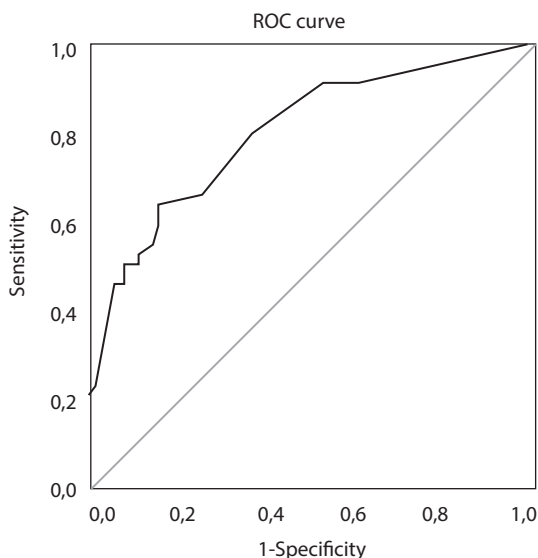


Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа
Fig. 5. ROC curve of the prognostic model for determining the probability of AITD in children with T1D

2. Девочка Я.: возраст манифестации СД 1-го типа 6 лет 7 месяцев; семейный анамнез по АИТЗ отрицательный; стаж СД 1-го типа 8 лет 3 месяца; уровень антител к GAD 52,0 МЕ/мл, генотип по rs231775 (CTLA-4) GG, по rs2476601 (PTPN22) СТ. Риск развития АИТЗ 0,68, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован АПС 3а-типа.
3. Мальчик Д.: возраст манифестации СД 1-го типа 2 года 3 месяца; семейный анамнез по АИТЗ отрицательный; стаж СД 1-го типа 5 лет 9 месяцев; уровень антител к GAD 9,1 МЕ/мл; генотип по rs231775 (CTLA-4) GG, HLA-DR*04:X/DR*04:X. Риск развития АИТЗ 0,32, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данного пациента зарегистрирован АПС 3а-типа.
4. Мальчик А.: возраст манифестации СД 1-го типа 13 лет 8 месяцев; имеет бабушку с АИТ; стаж СД 1-го типа 1 года 5 месяцев; уровень антител к ZnT8A 978 МЕ/мл; генотип по rs231775 (CTLA-4) AG, HLA-DRB13/DRB14. Риск развития АИТЗ 0,73, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данного пациента зарегистрирован АПС 3а-типа.
5. Девочка А.: возраст манифестации СД 1-го типа 1 год 6 месяцев; имеет маму с АИТ; стаж СД 1-го типа 14 лет 8 месяцев, уровень антител к GAD 0,0 МЕ/мл, генотип по rs231775 (CTLA-4) AG, по rs2476601 (PTPN22) СС. Риск развития АИТЗ 0,37, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован АПС 3а-типа.
6. Девочка А.: возраст манифестации СД 1-го типа 6 лет 3 месяца; имеет множественный семейный анамнез по АИТЗ (мама и бабушка с АИТ, отец с болезнью Грейвса); стаж СД 1-го типа 8 лет 1 месяц, уровень антител к GAD 13,4 МЕ/мл, генотип по rs231775 (CTLA-4) AA. Риск развития АИТЗ 0,34, то есть высокий. Действительно, в нашей базе выборки у данной пациентки зарегистрирован АПС 3а-типа.

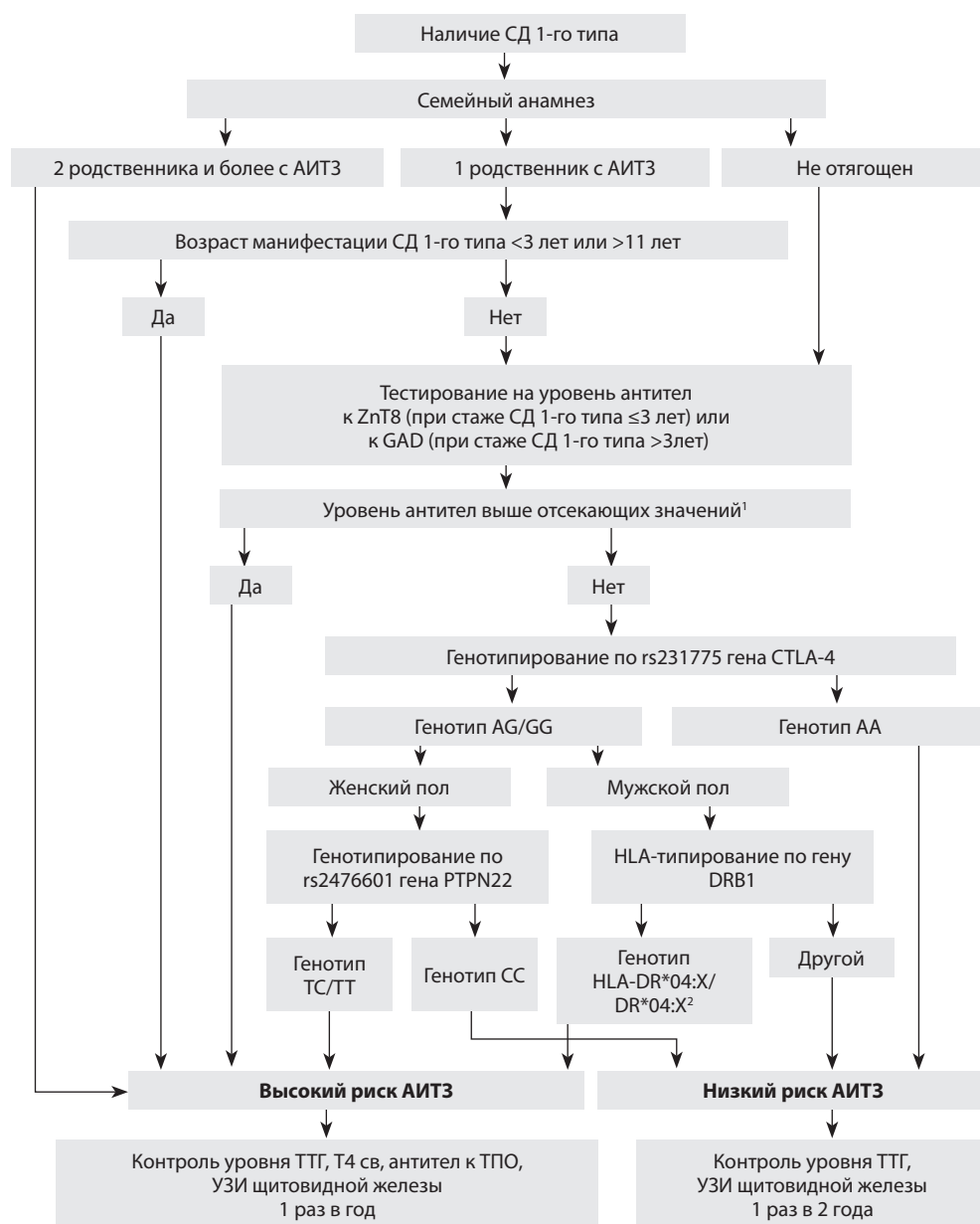


Рис. 6. Алгоритм определения вероятности развития АИТЗ у детей с СД 1-го типа

Примечание: ¹ отсекающие значения для ZnT8A >460,0 МЕ/мл, для GADA >43,0 МЕ/мл;
²*DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10.

Fig. 6. Algorithm for determining the probability of AITD in children with T1D

Notes: ¹ cut off values for ZnT8A >460.0 IU/ml, for GADA >43.0 IU/ml;
²*DRB1*04:X – alleles DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10.

На основании прогностической модели разработан алгоритм, позволяющий пошагово выделять среди детей с СД 1-го типа пациентов с высоким риском формирования АПС 3а-типа (рис. 6). К ним относятся следующие пациенты:

- с определенным набором анамнестических данных (множественная наследственная отягощенность по АИТЗ или наличие 1 родственника с АИТЗ и манифестация СД 1-го типа в возрасте младше 3 лет или младше 11 лет);
- с уровнем ZnT8A/GADA выше отсекающих значений (в зависимости от стажа СД 1-го типа);
- с генетическими маркерами риска (в зависимости от пола).

Определение высокого риска АИТЗ у детей с СД 1-го типа позволяет индивидуализировать план мониторинга аутоиммунных тиреопатий и предполагает ежегодный контроль уровня ТТГ, Т4 св, антител к ТПО и проведение УЗИ щитовидной железы. Для пациентов с низким риском АИТЗ рекомендуется определение уровня ТТГ и УЗИ щитовидной железы 1 раз в 2 года.

■ ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием АИТЗ у детей с СД 1-го типа: из анамнестических данных – манифестация СД 1-го типа в возрасте <3 лет или >11 лет, наличие и количество (один или более) родственников с аутоиммунными тиреопатиями; из показателей маркеров островкового аутоиммунитета – у детей со стажем СД 1-го типа ≤3 лет уровень ZnT8A >460,0 МЕ/мл, со стажем >3 лет уровень GADA >43,0 МЕ/мл; из генетических маркеров у мальчиков – комбинированный генотип AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и HLA-DR*04:X/DR*04:X (где DRB1*04:X – аллели DRB1*04:01, 04:02, 04:04, 04:05, 04:10), у девочек – комбинированный генотип AG/GG по rs231775 гена CTLA-4 и TT/CT по rs2476601 гена PTPN22.
2. Построена прогностическая модель с показателями чувствительности 81,6%, специфичности 63,7%, которая позволяет отнести детей с СД 1-го типа с пороговыми значениями >0,29 к группе высокого риска развития АИТЗ.
3. На основании прогностической модели разработан алгоритм, позволяющий пошагово выделять среди детей с СД 1-го типа пациентов с высоким риском формирования АПС 3а-типа. К ним относятся пациенты с определенным набором анамнестических данных (множественная наследственная отягощенность по АИТЗ или наличие 1 родственника с АИТЗ и манифестация СД 1-го типа в возрасте младше 3 лет или младше 11 лет) или уровнем ZnT8A/GADA выше отсекающих значений (в зависимости от стажа СД 1-го типа) или генетическими маркерами риска (в зависимости от пола). Использование данного алгоритма способствует индивидуализации плана мониторинга аутоиммунных тиреопатий у детей из группы риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Frommer L., Kahaly G.J. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease—the genetic link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;10(12):618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213
2. Ogarek N., Mrówka A., Jarosz-Chobot P. Thyroid diseases – ally or enemy of type 1 diabetes in children and adolescents? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(2):117–122. doi: 10.5114/pedm.2020.101809
3. Fröhlich-Reiterer E., Elbarbary N.S., Simmons K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1451–1467. doi: 10.1111/pedi.13445

4. The clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with endocrinological diseases (children's population)": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, August 23, 2019, Protocol No. 90. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus, 09/28/2019, 8/34628. (in Russian)
5. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al. Better diabetes diagnosis study group. thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease at type 1 diabetes diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1277–1285. doi: 10.1210/jc.2016-2335
6. Volkava N.V., Solntsava A.V. 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. doi: 10.34883/PI.2025.13.1.008. (in Russian)
7. Volkava N., Solntsava A. Features of Lipid Metabolism and Diabetes Compensation in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3a. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(3):357–370. doi: 10.34883/PI.2025.13.3.012. (in Russian)
8. Volkava N.V., Solntsava A.V., Dashkevich E.I. Association of insular autoimmunity markers with autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *BSMU at the forefront of medical science and practice.* 2024;14(1):17–23. (in Russian)
9. Volkova N.V., Aksenova E.A., Solntseva A.V. et al. Association of MICA and CTLA-4 gene polymorphisms with the risk of autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus.* 2025;22(4):332–343. DOI: 10.29235/1814-6023-2025-22-4-332-343 (in Russian)
10. Volkova N.V., Aksenova E.A., Yatskiu H.A., et al. Association of HLA class II genes with autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus.* 2024;68(5):395–403. doi: 10.29235/1561-8323-2024-68-5-395-403
11. Volkova N.V., Aksenova E.A., Yatskiu H.A., et al. Effect of CTLA-4 and PTPN22 gene polymorphisms on predisposition to autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *Molecular and Applied Genetics.* 2024;36:159–171. (in Russian)
12. Stempler M., Bakos B., Solymosi T., et al. Analysis of factors influencing the dose of levothyroxine treatment in adequately controlled hypothyroid patients of different etiologies. *Heliyon.* 2024;10(20):e39639. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e39639
13. Kostyuchenko V.A., Pimanov S.I. Standards of thyroid volume during echographic examination. *Novosti luchevoj diagnostiki.* 1998;3:26–27. (in Russian)
14. Hwang G.B., Yoon J.S., Park K.J., et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(1):33–37. doi: 10.6065/apem.2018.23.1.33
15. Riquetto A.D.C., de Noronha R.M., Matsuo E.M., et al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):9–11. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.003
16. Głowińska-Olszewska B., Szablowski M., Panas P., et al. Increasing co-occurrence of additional autoimmune disorders at diabetes type 1 onset among children and adolescents diagnosed in years 2010-2018-single-center study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:476. doi: 10.3389/fendo.2020.00476
17. Kozhakhmetova A., Wyatt R.C., Caygill C., et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol.* 2018;192(3):251–258. doi: 10.1111/cei.13115
18. Goodwin G., Volkening L.K., Laffel L.M. Younger age at onset of type 1 diabetes in concordant sibling pairs is associated with increased risk for autoimmune thyroid disease. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1397–1398. doi: 10.2337/dc06-0098
19. Al-Abdulrazzaq D., Albatineh A.N., Khalifa D., et al. Prevalence and factors associated with thyroid autoimmunity among children newly diagnosed with type 1 diabetes before and during the COVID-19 pandemic: Evidence from Kuwait. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(5):e3824. doi: 10.1002/dmrr.3824
20. Parkkola A., Härkönen T., Ryhänen S.J., et al. Extended family history of autoimmune diseases and phenotype and genotype of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(2):171–178. doi: 10.1530/EJE-13-0089
21. Demir K., Keskin M., Kör Y., et al. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus is associated with elevated IgG4 but not with low vitamin D. *Hormones (Athens).* 2014;13(3):361–8. doi: 10.14310/horm.2002.1481
22. Jonsdottir B., Clasen J.L., Vehik K., et al. Early appearance of thyroid autoimmunity in children followed from birth for type 1 diabetes risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(2):498–510. doi: 10.1210/clinem/dgae478
23. Kossiva L., Korona A., Kafassi N., et al. Familial autoimmunity in pediatric patients with type 1 diabetes (T1D) and its associations with the severity of clinical presentation at diabetes diagnosis and with coexisting autoimmunity. *Hormones (Athens).* 2022;21(2):277–285. doi: 10.1007/s42000-022-00358-x
24. Gallardo D., Bosch-Vizcaya A., Rodríguez-Romanos R., et al. CTLA-4 Genotype Modulates the Immune Response to Minor Histocompatibility Antigen Mismatches. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(12):2042–2047. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.003
25. Zhao L.P., Papadopoulos G.K., Lybrand T.P., et al. The KAG motif of HLA-DRB1 (β71, β74, β86) predicts seroconversion and development of type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2021 Jul;69:103431. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103431
26. Kokaraki G., Daniilidis M., Yiangou M., et al. Major histocompatibility complex class II (DRB1*, DQA1*, and DQB1*) and DRB1*04 subtypes' associations of Hashimoto's thyroiditis in a Greek population. *Tissue Antigens.* 2009;73(3):199–205. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01182.x
27. Kula D., Bednarczuk T., Jurecka-Lubieniecka B., et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the predisposition to Graves' disease: the impact of DRB1*07. *Thyroid.* 2006;16(5):447–453. doi: 10.1089/thy.2006.16.447
28. Ramgopal S., Rathika C., Padma M.R., et al. Interaction of HLA-DRB1* alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in autoimmune thyroid disease. *Gene.* 2018;642:430–438. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.057
29. Padma-Malini R., Rathika C., Ramgopal S., et al. Associations of CTLA4 +49 A/G Dimorphism and HLA-DRB1*/DQB1* Alleles with type 1 diabetes from South India. *Biochem Genet.* 2018;56(5):489V505. doi: 10.1007/s10528-018-9856-7