

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 616-054-071.3:616-003.826  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11003>  
ISSN – 2073-8137

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ АНТИТЕЛ К ИНСУЛИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В. А. Батури<sup>1, 4</sup>, Ю. В. Быков<sup>1, 3</sup>, Г. И. Мамцева<sup>2, 4</sup>, Т. И. Углова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

<sup>2</sup> ООО НПО «Иммунотэкс», Ставрополь, Россия

<sup>3</sup> Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского, Ставрополь, Россия

<sup>4</sup> ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Ставрополь, Россия

## COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIBODIES TO INSULIN RECEPTORS FOR CHILDREN WITH TYPE B INSULIN-DEPENDANT DIABETES SUBJECT TO THE ILLNESS STAGE

Baturin V. A.<sup>1, 4</sup>, Bykov Yu. V.<sup>1, 3</sup>, Mamtseva G. I.<sup>2, 4</sup>, Uglova T. I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Russia

<sup>2</sup> LLC NPO Immunotex, Stavropol, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Children's Hospital named after G. K. Filippsky, Stavropol, Russia

<sup>4</sup> LLC Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russia

Инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД), или сахарный диабет (СД) I типа, является наиболее распространенным эндокринологическим заболеванием в детском возрасте. Целью данного исследования было изучение содержания в плазме крови IgG аутоантител к инсулиновым рецепторам у детей с СД I типа. Обследовано 88 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет. Определение в плазме уровней аутоантител к инсулиновым рецепторам (IgG) проводилось с помощью тест-системы ИФА.

Обнаружено увеличение IgG аутоантител к инсулиновым рецепторам. Титры антител были повышены при дебюте СД, его обострении или декомпенсации, а также в состоянии ремиссии. Наиболее высокие показатели антител обнаружены на фоне декомпенсации ИЗСД или его дебюта, когда дети еще не получали инсулинотерапию или не получали ее в адекватных дозах.

*Ключевые слова:* инсулинозависимый сахарный диабет, инсулиновые рецепторы, аутоантитела

Insulin-dependant diabetes (IDD) or type 1 diabetes mellitus (DM) is the most common endocrinology problem in children. The purpose of the study was to examine the plasma level of insulin receptors autoantibodies IgG in children with IDD. The objects were 88 children and teenagers aged 3 to 17. The insulin receptors autoantibodies level was determined by ELISA.

Children with IDD demonstrated an increase in IgG autoantibodies to the insulin receptors. Antibody titers were increased in new-onset diabetes, as well as in the cases of the exacerbation or decompensation and remission stage. The highest level of antibodies to the insulin receptors was found in the cases of new-onset or decompensated IDD, when the children were not yet receiving the required insulin or were not receiving it in the adequate doses.

*Key words:* insulin-dependent diabetes, insulin receptors, autoantibodies

**И**нсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД), или сахарный диабет (СД) I типа, является одним из наиболее распространенных эндокринных и метаболических заболеваний в детском возрасте [5]. Ежегодно в мире среди детей и подростков регистрируется около 70 000 новых случаев заболевания [10]. Как известно, клинические проявления ИЗСД (полиурия, полидипсия, потеря веса, астения и гипергликемия) представляют собой терминальную стадию инсулита, когда нормально функционирует только 10–20 % из инсулин-продуцирующих β-клеток [7]. В связи с

этим большую озабоченность вызывают профилактические и прогностические аспекты ИЗСД [4].

Сегодня все больше доказательств приводится в пользу того, что ИЗСД в детском возрасте является результатом хронического аутоиммунного процесса, приводящего к разрушению β-клеток и формированию инсулиновой зависимости [13]. Показано, что аутоантитела на фоне аутоиммунного процесса у детей обычно появляются за несколько лет до клинического дебюта СД, что характеризует так называемую «преддиабетическую» или «бессимптомную» стадию СД [13]. На данный момент принято выделять четыре группы

специфических аутоантител, которые могут служить предвестниками развития СД I типа в педиатрической практике: антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), антитела к инсулину (IAA), антитела к клеткам островков Лангерганса (ICA) и антитела к тирозинфосфатазе (anti-IA-2) [6, 12]. Было установлено, что у большинства детей с впервые выявленным ИЗСД обнаруживается как минимум один класс из этих аутоантител, а у 1/3 таких детей в крови определялись все четыре класса [8]. Приводятся данные, что дети, у которых были обнаружены любые из двух указанных групп аутоантител, имеют риск развития СД I типа более 80 % [14]. Вместе с тем продолжается поиск новых и дополнительных биомаркеров прогнозирования этого заболевания в детском возрасте [10].

В качестве возможного дополнительного маркера предвестника развития ИЗСД в педиатрической практике определенный интерес могут представлять антитела к инсулиновым рецепторам. Имеются единичные наблюдения [9], согласно которым у детей с СД I типа повышено количество IgG-антител к инсулиновым рецепторам, что, как полагают, может определять развитие этого заболевания у детей и подростков. Выраженное повышение аутоантител к инсулиновым рецепторам обнаруживается и при СД II типа [2].

Цель исследования – изучить содержание IgG аутоантител к инсулиновым рецепторам в плазме крови у детей с СД I типа.

**Материал и методы.** Работа выполнена на базе эндокринологического отделения больницы в дизайне сравнительного исследования. Были сформированы 4 группы больных детей, у которых при поступлении в стационар в ходе стандартного обследования производился забор венозной крови. В первую группу были включены 26 детей, 16 девочек и 10 мальчиков, в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст 10,3±3,9 года), экстренно поступивших в клинику с проявлениями выраженного кетоацидоза в рамках впервые диагностированного СД I типа (дебют заболевания).

Во вторую группу были включены 14 детей с СД I типа (средний возраст 12,8±3,3 года, длительность заболевания 7,1±4,8 года), также экстренно поступившие в клинику в связи с декомпенсацией заболевания и возникновением кетоацидоза. Дети обеих групп были госпитализированы в палаты реанимации и интенсивной терапии в связи с проявлениями кетоацидоза, в тяжелой и средней степени тяжести состояния.

В третью группу были включены дети и подростки, планоно получавшие инсулин и госпитализированные без проявления кетоацидоза для проведения диагностических мероприятий. В эту группу вошли 24 ребенка, 10 девочек и 14 мальчиков, в возрасте от 4 до 14 лет (средний возраст 11,8±4,1 года, длительность заболевания 8,4±3,7 года). Четвертую группу (сравнения) составили 11 девочек и 13 мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст 8,6±3,7 года), не имеющие заболевания.

Количественное определение уровней IgG аутоантител к инсулиновым рецепторам проводилось с помощью тест-системы, разработанной в НПО «Иммунотэкс» (Россия). Использовался человеческий

рекомбинантный инсулиновый рецептор (IRS1) производства Cloud-Clone Corp. (США), иммобилизованный на поверхности лунок пластикового планшета «Greiner» (ФРГ). Нормальные показатели IgG антител рассматривались в пределах от 0,2 до 10,2 Ед/мл (2,8±0,46 Ед/мл).

Полученные данные подвергались статистическому анализу для определения значимости различий с контрольной группой с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** У больных первой группы с ИЗСД (дебют заболевания) средний показатель аутоантител к инсулиновым рецепторам составил 16,4±2,3 Ед/мл ( $p < 0,05$  в сравнении с контролем). При этом минимальные значения составили 2,0 Ед/мл, максимальные – 37,6 Ед/мл. Во второй группе больных детей средние значения аутоантител были ещё несколько выше, чем в группе сравнения – 21,8±4,8 Ед/мл (минимальные значения – 8,2 Ед/мл, максимальные – 63,1 Ед/мл). Таким образом, выявлено повышение IgG антител к инсулиновым рецепторам у детей и подростков с впервые выявленным ИЗСД и с декомпенсацией ИЗСД. При этом высокие значения определялись как у мальчиков, так и у девочек и вне зависимости от возраста.

В третьей группе больных (с хронической формой ИЗСД в стадии компенсации, без признаков кетоацидоза) средний показатель аутоантител к инсулиновым рецепторам составил 6,17±1,0 Ед/мл (минимальные значения – 0,3 Ед/мл, максимальные – 14,2 Ед/мл).

Таким образом, высокие показатели аутоантител к инсулиновым рецепторам (увеличение показателей более чем в девять раз) зафиксировано у детей при декомпенсации ИЗСД. У детей с впервые выявленным СД этот показатель оказался выше более чем в пять раз по сравнению с группой здоровых детей. У детей с ИЗСД в состоянии ремиссии уровень антител к инсулиновым рецепторам также оказался увеличенным. Впрочем, увеличение было заметно меньшим, чем в других группах больных детей. В целом полученные данные согласуются с наблюдениями S. M. Ludwig et al. [9]. Возможно, что увеличение антител к инсулиновым рецепторам может отражать компенсаторную реакцию в ответ на нарастающую относительную инсулиновую недостаточность. Предполагают, что в этом случае происходит увеличение количества инсулиновых рецепторов, что, в свою очередь, приводит ко вторичному повышению продукции антител к ним [1]. При этом аутоантитела чаще всего оказывают блокирующее влияние на рецепторы [3]. Возможно, что это еще более усугубляет течение СД.

**Заключение.** Обнаружено увеличение IgG аутоантител к инсулиновым рецепторам у детей, больных ИЗСД. Важно, что уровень аутоантител повышен при дебюте СД, при его обострении или декомпенсации, а также в состоянии ремиссии. При этом наиболее высокие показатели уровня антител к инсулиновым рецепторам обнаружены именно на фоне декомпенсации ИЗСД или его дебюта, когда дети еще не получали необходимую инсулинотерапию или не получали ее в адекватных дозах на фоне хронического процесса.

## Литература

1. Зайчик, А. Ш. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина / А. Ш. Зайчик, А. Б. Полетаев, Л. П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 3–16.
2. Полетаев, А. Б. Антитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры – предвестники сахарного диабета

2-го типа / А. Б. Полетаев // Всероссийский междисциплинарный журнал. TERRA MEDICA. – 2013. – № 1. – С. 22–26.

3. Полетаев, А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А. Б. Полетаев. – Москва : «Миклош», 2010. – 218 с.

- Титович, Е. В. HLA-гаплотипы, аутоантитела к (β-клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения) / Е. В. Титович, Т. Л. Кураева, С. А. Прокофьев [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 12–17.
- El-Ziny, M. A. Epidemiology of childhood type 1 diabetes mellitus in Nile Delta, northern Egypt – a retrospective study / M. A. El-Ziny, N. A. Salem, A. K. El-Hawary [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2014. – Vol. 6. – P. 9–15.
- Knip, M. Natural course of preclinical type 1 diabetes / M. Knip // Horm. Res. – 2002. – Vol. 57. – P. 6–11.
- Knip, M. Disease-associated autoimmunity and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus / M. Knip // Ann. Med. – 1997. – Vol. 29. – P. 447–451.
- Krishna, C. S. Type 1 diabetes pathogenesis. Prevention / C. S. Krishna, S. Srikanta // Indian. J. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 19. – P. 58–63.
- Ludwig, S. M. Insulin and insulin-receptor autoantibodies in children with newly diagnosed IDDM before insulin therapy / S. M. Ludwig, C. Faiman, H. J. Dean // Diabetes. – 1987. – Vol. 36. – P. 420–425.
- Prasanna Kumar, K. M. Consensus statement on diabetes in children / K. M. Prasanna Kumar, N. P. Dev, K. V. Raman [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 18. – P. 264–273.
- Schatzler, D. Novel urinary protein biomarkers predicting the development of microalbuminuria and renal function decline in type 1 diabetes / D. Schatzler, D. M. Maahs, M. R. Chance [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P. 549–555.
- Siljander, H. T. Insulin secretion and sensitivity in the prediction of type 1 diabetes in children with advanced P-cell autoimmunity / H. T. Siljander, R. Hermann, A. Hekkala [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 169. – P. 479–485.
- Wherrett, D. K. Trials in the prevention of type 1 diabetes: current and future / D. K. Wherrett // Can. J. Diabetes. – 2014. – Vol. 38. – P. 279–284.
- Ziegler, A. G. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children / A. G. Ziegler, M. Rewers, O. Simell [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 309. – P. 2473–2479.

## References

- Zaichnik A. Sh., Poletaev A. B., Churilov L. P. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta – Bulletin of St. Petersburg State University*. 2013;2(11):3-16.
- Poletaev A. B. *Vserossijskij mezhdisciplinarnyj zhurnal. – Russian interdisciplinary journal. TERRA MEDICA*. 2013;1:22-26.
- Poletaev A. B. *Fiziologicheskaya immunologia (estestvennyye autoantitela i problemy nanomeditsiny)*. Moskva: «Miklosh»; 2010. 218 p.
- Titovich E.V., Kuraeva T. L., Prokofyev S. A. *Saharny diabetes – Diabetes Mellitus*. 2014;4:12-17.
- El-Ziny M. A., Salem N. A., El-Hawary A. K. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2014;6:9-15.
- Knip M. *Horm. Res*. 2002;57:6-11.
- Knip M. *Ann. Med*. 1997;29:447-451.
- Krishna C. S. *Indian. J. Endocrinol. Metab*. 2015;19:58-63.
- Ludwig, S. M., Faiman C., Dean H. J. *Diabetes*. 1987;36:420-425.
- Prasanna Kumar K. M., Dev N. P., Raman K. V. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2014;18:264-273.
- Schatzler D., Maahs D. M., Chance M. R. *Diabetes Care*. 2012;35:549-555.
- Siljander H. T., Siljander H. T., Hermann R., Hekkala A. *Eur. J. Endocrinol*. 2013;169:479-485.
- Wherrett D. K. *Can. J. Diabetes*. 2014;38:279-284.
- Ziegler A. G., Rewers M., Simell O. *JAMA*. 2013;309:2473-2479.

## Сведения об авторах:

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии; тел.: 89197467848; e-mail: v\_baturin@mail.ru

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, врач-анестезиолог-реаниматолог; тел.: 89624430492; e-mail: yubykov@gmail.com

Мамцева Галина Ивановна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, биолог клинико-диагностической лаборатории; e-mail: gmatceva@yandex.ru

Углова Татьяна Алексеевна, врач-детский эндокринолог; тел.: 890549220195; e-mail: gdkb-filippskogo@mail.ru

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.94-053.3

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11004>

ISSN – 2073-8137

## КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС

Х. С. Хаертынов<sup>1</sup>, В. А. Анохин<sup>1</sup>, И. В. Николаева<sup>1</sup>, Д. Р. Семенова<sup>1</sup>, С. А. Любин<sup>2</sup>,  
И. В. Агапова<sup>2</sup>, А. И. Мугинова<sup>1</sup>, Г. Р. Хасанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Россия

<sup>2</sup> Городская детская больница № 1, Казань, Россия

## NEONATAL SEPSIS CAUSED BY KLEBSIELLA

Khaertynov KH. S.<sup>1</sup>, Anohin V. A.<sup>1</sup>, Nikolaeva I. V.<sup>1</sup>, Semenova D. R.<sup>1</sup>, Lyubin S. A.<sup>2</sup>,  
Agarova I. V.<sup>2</sup>, Muginova A. I.<sup>1</sup>, Khasanova G. R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Russia

<sup>2</sup> City Children's Hospital № 1, Kazan, Russia

Проведено ретроспективное описательное исследование 10 случаев неонатального клебсиеллезного сепсиса.

Основным проявлением неонатального сепсиса стало развитие геморрагического синдрома, который был диагностирован у 7 детей. Тромбоцитопения разной степени выраженности выявлена у всех детей. Различную органную патологию наблюдали у семерых, в 3 случаях заболевание протекало в форме септицемии (у одно-