

## ДЛИТЕЛЬНОЕ ПЕРСИСТИРОВАНИЕ МАРКЕРОВ АУТОИММУННОЙ ДЕСТРУКЦИИ $\beta$ -КЛЕТОК И ОСТАТОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ С-ПЕПТИДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА



© М.Р. Рагимов\*, О.С. Деревянко, Н.М. Малышева, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Т.В. Никонова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Ранее считалось, что маркеры аутоиммунного процесса, а именно аутоантитела (АТ) к  $\beta$ -клеткам у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), сохраняются только в течение первых 5 лет заболевания. Вопреки устоявшемуся мнению, у части пациентов с длительно протекающим СД1 выявлялись высокие уровни маркеров аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток, а также остаточная инсулинсекреторная функция, определяемая по уровню С-пептида натощак. По разным данным, распространенность таких наблюдений составляет от 12 до 48%.

**ЦЕЛЬ.** Оценка длительности персистенции маркеров аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток, остаточной секреции С-пептида и их взаимосвязи с длительностью СД1 и возрастом его дебюта.

**МЕТОДЫ.** В исследование были включены 237 пациентов с СД1, разделенных на 4 группы по длительности заболевания: «А» — до 1 года, 69 (29%), «Б» — 1–5 лет, 52 (22%), «В» — 5–10 лет, 57 (24%), «Г» — более 10 лет, 59 (25%). Всем пациентам проведено исследование уровня антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), транспортеру цинка 8 (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA2) при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). Исследовались уровни С-пептида натощак и гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** АТ к антигенам компонентов  $\beta$ -клеток выявлены у 26 (37%) пациентов в группе «А», у 17 (33%) — в группе «Б», у 15 (29%) — в группе «В» и у 14 (23%) — «Г».

В группе контроля ( $n=19$ ) АТ не выявлены. Уровни С-пептида натощак составили: в группе «А» — 0,86 нг/мл [0,53; 1,4], «Б» — 0,65 нг/мл [0,27; 0,98], «В» — 0,19 нг/мл [0,17; 0,33], «Г» — 0,01 нг/мл [0,01; 0,01]. Однако у 13 (22%) пациентов в группе «Г» уровни С-пептида натощак составляли более 0,09 нг/мл.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствуют о длительном персистировании маркеров аутоиммунного процесса у пациентов с СД1. В группах с длительным (более 5 лет) течением СД1 отмечались уровни С-пептида натощак более 30 пмоль/л (0,09 нг/мл или 0,03 нмоль/л) в 39 (33,6%) случаях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; аутоантитела; длительный аутоиммунитет; остаточная секреция инсулина

## LONG-TERM $\beta$ -CELLS AUTOIMMUNE DESTRUCTION MARKERS PERSISTENCE AND RESIDUAL C-PEPTIDE SECRETION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Magomedkerim R. Ragimov\*, Olga S. Derevyanko, Natalia M. Malysheva, Zamira T. Zuraeva, Larisa V. Nikankina, Tatiana V. Nikonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** It believed that autoimmune process maintained only during the first 5 years of diabetes mellitus type 1 (T1D). Recently scientists discovered the high levels of islet autoantibodies (Ab) in long-standing T1D and some of these patients had residual insulin secretion, determined by the level of C-peptide. According to various sources, the prevalence of such observations ranges from 12 to 48%.

**AIMS:** The aim of our study was to assess the duration of autoimmune  $\beta$ -cells destruction markers persistence and residual fasting C-peptide secretion in the long-standing T1D, as well as to determine the possible causes and patterns of these processes.

**MATERIALS AND METHODS:** In the study included 237 patients (91 men, 146 women) with T1D. Patients divided in 4 groups, according to disease duration: a — up to 1 year,  $n=69$  (29%); b — 1–5 years, 52 (22%); c — 5–10 years, 57 (24%); d — more than 10 years, 59 (25%). Ab to glutamic acid decarboxylase (GADA), tyrosine phosphatase-like IA-2 (IA2) and zinc T8 (ZnT8A) were detected by Enzyme Immunoassay. Also detected C-peptide levels and retrospectively  $HbA_{1c}$ .

**RESULTS:** Antibodies to antigens of  $\beta$ -cell components were detected in 26 (37%) patients in group A, in 17 patients (33%) in group B, in 15 (29%) in group C and in 14 (23%) — G.

In the control group (n = 19), an increased level of antibodies was not revealed. Fasting C-peptide levels were as follows: in group «A» — 0.86 ng / ml [0.53; 1.4], «B» — 0.65 ng / ml [0.27; 0.98], « B «- 0.19 ng / ml [0.17; 0.33],» D «- 0.01 ng / ml [0.01; 0.01]. However, in 13 (22%) patients in group D, fasting C-peptide levels were more than 0.09 ng / ml.

**CONCLUSION:** The data obtained indicate a long-term persistence of markers of the autoimmune process in patients with T1DM. In groups with a long (more than 5 years) course of T1DM, levels of fasting C-peptide more than 30 pmol/L (0.09 ng / ml or 0.03 nmol / L) were noted in 39 (33.6%) cases.

**KEYWORDS:** Diabetes mellitus type one;  $\beta$ -cells autoantibodies; long-standing autoimmunity; residual insulin secretion

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, обусловленное аутоиммунной деструкцией  $\beta$ -клеток островков Лангерганса и, как следствие, развитием абсолютного дефицита инсулина [1]. Сформировалось мнение, что симптомы СД1 обычно проявляются при потере 90–95%  $\beta$ -клеток. Тем не менее, как показали последние исследования, развитие клинической симптоматики заболевания наблюдалось и при сохранении большего числа инсулинсекретирующих клеток, чем предполагалось ранее.

СД1 ассоциирован с появлением аутоантител (АТ) к компонентам островковых клеток за много месяцев или лет до проявления клинической симптоматики. Характерными АТ, которые можно обнаружить при СД1, являются АТ к цитоплазматическим структурам  $\beta$ -клеток (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA2), транспортеру цинка 8 (ZnT8A) [2].

Остаточная масса островковых клеток, не подверженных аутоиммунному разрушению, с характерными признаками пролиферации  $\beta$ -клеток, апоптоза и инфильтрации Т-клеток определялась у пациентов с длительным анамнезом СД1 и высокими уровнями АТ [3].

В исследовании J.J. Meier и соавт. показано, что остаточные инсулинсекретирующие  $\beta$ -клетки присутствуют у большинства пациентов (88%) с СД1 и количество этих клеток не связано с продолжительностью заболевания, возрастом дебюта диабета и смерти пациентов [4].

Однако в другом исследовании [5] в более позднем возрасте дебюта заболевания выявляли более высокие уровни С-пептида натощак спустя 5–15 лет.

## ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования являлась оценка длительности персистенции маркеров аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток, остаточной секреции С-пептида и их взаимосвязи с длительностью СД1 и возрастом его дебюта.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное сравнительное нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения и исключения для СД1.*

#### Критерии включения:

1. СД1;
2. возраст от 18 до 55 лет;
3. ИМТ от 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup>.

#### Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ);
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации.

*Критерии включения и исключения для группы здоровых лиц.*

#### Критерии включения:

1. отсутствие ранее известных нарушений углеводного обмена;
2. возраст от 18 до 55 лет;
3. ИМТ от 18,5 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>.

#### Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации;
4. уровни АТ к компонентам  $\beta$ -клеток (ZnT8, IA-2, GAD) выше значений референсного интервала (более 10 Ед/мл);
5. выявление нарушений углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) более 5,8%).

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, со сплошным включением пациентов отделения «Референс-центра обучения» Института диабета, соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие.

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 05.2017 по 05.2019 гг.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проведен забор крови из периферической вены для проведения иммунологического исследования, включавшего определение АТ к GADA, IA2, ZnT8A и гормонального анализа уровня С-пептида натощак. Также оценивались клинические и лабораторные данные, в том числе возраст манифестации и длительность СД1, уровень HbA<sub>1c</sub>.

### Основной исход исследования

Определены длительное персистенция маркеров аутоиммунного процесса (положительный титр АТ к GAD, IA-2, ZnT8) и минимальная остаточная секреторная функция  $\beta$ -клеток (С-пептид более 0,09 нг/мл) у пациентов с СД1 старше 18 лет.

### Дополнительные исходы исследования

Выявлена взаимосвязь между остаточным уровнем С-пептида у пациентов с длительностью СД1 более 10 лет с возрастом дебюта заболевания.

### Анализ в подгруппах

В зависимости от длительности заболевания пациенты были разделены на 4 группы: «А» — до 1 года, «Б» — 1–5 лет, «В» — 5–10 лет, «Г» — более 10 лет.

В зависимости от возраста дебюта СД1 (до и после 18 лет) пациенты из групп «В» и «Г» были разделены на 2 группы.

### Методы регистрации исходов

Исследование антител к IA2, ZnT8, GAD проводилось твердофазным иммуноферментным методом (ИФА) ELISA (АТ к GAD — EUROIMMUN, Германия; АТ к ZnT8 — Medipan, Германия; АТ к IA2 — Medipan, Германия) в лаборатории клинической иммунологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Определение уровня С-пептида натощак проводилось на иммунохимическом автоматическом анализаторе Cobas 6000 методом ИФА. HbA<sub>1c</sub> был определен с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Референсные значения для АТ к компонентам островковых клеток составляли 0–10 Ед/мл, для С-пептида — 1,1–4,4 нг/мл. Исходя из ряда иных исследований, в нашей работе за минимальную остаточную инсулинсекреторную функцию, определяемую по уровню С-пептида натощак, выбран уровень 0,09 нг/мл, или 0,03 нмоль/л.

### Этическая экспертиза

Все пациенты или их законные представители, которым проводились медицинские манипуляции в рамках исследования, подписали информированное согласие.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Заключение ЛЭК №17 от 27.09.2017.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки.

Минимальный размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA (StatSoft inc., США, версия 13.0). Распределение количественных данных пациентов представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Распределение качественных признаков описано абсолютными (n) и относительными частотами (%).

Сравнение между группами проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса с 3 и более группами сравнения и U-теста Манна–Уитни для сравнения 2 групп. Различия признавались статистически значимыми

при  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 237 пациентов с СД1 старше 18 лет (91 мужчина, 146 женщин). Медиана (Me) возраста пациентов составила 28 лет [23; 36], Me возраста дебюта диабета — 19 лет [11; 25]. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (без нарушения углеводного обмена) в возрасте от 23 до 52 лет (9 мужчин, 11 женщин).

Диагноз СД1 ставился на основании рекомендаций (критериев) ВОЗ 2019.

Группу «А» составили 69 (29%) пациентов, «Б» — 52 (22%), «В» — 57 (24%) и «Г» — 59 лиц (25%).

В ходе исследования зависимости уровня С-пептида и АТ к компонентам островковых клеток от возраста дебюта заболевания пациенты групп «В» и «Г» были разделены на 2 подгруппы — дебют СД1 до и после 18 лет. Подгруппу до 18 лет составили 54 пациента (46,6%), а после 18 лет — 62 (53,4%).

### Основные результаты исследования

Положительный титр хотя бы одного из исследованных АТ выявлен у 72 (30,4%) обследованных пациентов. Частота определения и уровни АТ в каждой из обследованных групп представлены в табл. 1. Взаимосвязи характера выявленных АТ с уровнем С-пептида не отмечено. Взаимосвязь наблюдалась лишь в более частом определении комбинаций ZnT8+IA2 в группах «А» и «Б». У пациентов с двумя и более видами выявленных АТ чаще встречались комбинации ZnT8+IA2 (73%). Обследованные группы значительно отличались по уровню С-пептида ( $p=0,0013$ ) и возрасту дебюта СД1 ( $p=0,0034$ ), однако в данном случае стоит учесть отсутствие среди обследованных нами лиц пациентов с длительностью СД1 менее 3 лет и возрастом менее 18 лет. Значимых различий уровней HbA<sub>1c</sub>, ИМТ и АТ выявлено не было. В группе контроля у 1 обследованного выявлен уровень АТ к ZnT8 и IA2 более 10 Ед/мл, в связи с чем он исключен из исследования. У остальных 19 обследованных лиц из группы контроля АТ к антигенам компонентов  $\beta$ -клеток не выявлены, уровни HbA<sub>1c</sub> и С-пептида соответствовали показателям популяции без нарушений углеводного обмена (табл. 2).

В группе «Г» у 13 (22%), а в «В» — у 26 (45,6%) из числа обследованных пациентов уровень С-пептида натощак составил более 0,09 нг/мл. В группах «А» и «Б» уровень С-пептида более 0,09 нг/мл был выявлен у 46 (66,7%) и 29 (55,8%) пациентов соответственно.

С целью оценки влияния возраста дебюта СД1 на уровни АТ и остаточную секрецию С-пептида при длительности СД более 5 лет (группы «В» и «Г») пациенты были разделены на 2 подгруппы (табл. 3).

В группе дебюта СД1 после 18 лет выявлено 28 (77,8%) пациентов с уровнем С-пептида более 0,09 нг/мл, а в группе до 18 лет — 11 (22,2%). Подгруппы достоверно различались по уровню С-пептида. Статистически значимых различий по уровню АТ в данных подгруппах выявлено не было.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Длительность СД1, лет	Группа «А» (n=69)	Группа «Б» (n=52)	Группа «В» (n=57)	Группа «Г» (n=59)	P, ANOVA K-W
Возраст участников, лет	28 [23; 32]	28 [24; 33]	26 [22; 31]	32 [27; 38]	P=0,1167
Возраст дебюта СД1, лет	27 [23; 31]	23,5 [19; 30]	22 [19; 25]	11 [7; 13]	<b>P=0,0034</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 [19,3; 23,5]	23,1 [21,6; 24,1]	23,3 [20,2; 24,6]	22,5 [20,2; 23,9]	P=0,4601
С-пептид, нг/мл	0,86 [0,53; 1,4]	0,65 [0,27; 0,98]	0,19 [0,17; 0,23]	0,01 [0,01; 0,01]	<b>P=0,0013</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	10,7 [8,4; 13,3]	8,1 [7,3; 8,6]	8,2 [7,1; 9,8]	7,5 [6,9; 8,3]	P=0,0942
ZnT8A, Ед/мл	249,5 [56,0; 526,5]	285,6 [83,2; 489,0]	156,3 [33,4; 289,5]	79,3 [46,9; 239,5]	P=0,0267
IA2, Ед/мл	263,5 [234,2; 366,2]	245,7 [104,4; 374,6]	107,1 [39,2; 268,3]	49,4 [33,5; 215,3]	P=0,0723
GADA, Ед/мл	384,4 [60,2; 1526,1]	93,4 [49,0; 251,2]	84,6 [43,3; 359,2]	83,5 [45,2; 227,0]	P=0,1254
Наличие 1 антитела, %	37%	33%	29%	23%	
Наличие 2 антител, %	13%	14%	12%	5%	

Примечание. Пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони (ПБ) 0,05/8=0,0062; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Показатели группы контроля — здоровых лиц без сахарного диабета и иных форм нарушений углеводного обмена

Группа контроля (n=19)	Значения
Возраст участников, лет	26 [24; 43]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,8 [20,4; 25,7]
С-пептид, нг/мл	1,99 [1,78; 3,21]
HbA <sub>1c</sub> , %	5,1 [4,8; 5,3]
ZnT8A, Ед/мл	3,7 [1,2; 6,4]
IA2, Ед/мл	1,4 [1,0; 2,8]
GADA, Ед/мл	0,39 [0,27; 0,4]
Наличие 1 антитела, %	<b>0, ДИ 0–17%</b>
Наличие 2 антител, %	<b>0, ДИ 0–17%</b>

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3. Уровни С-пептида натощак, антител к транспортеру цинка Т8, тирозинфосфатазе и глутаматдекарбоксилазе в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета в группах «В» и «Г»

	Дебют после 18 лет n=62	Дебют до 18 лет n=54	P, M-W U-test
С-пептид, нг/мл	0,19 [0,01; 0,4]	0,01 [0,01; 0,01]	<b>p=0,0027</b>
ZnT8A, Ед/мл	7,6 [6,2; 51]	9,3 [5,1; 56,3]	p=0,0312
IA2, Ед/мл	22,3 [4,2; 119]	6,7 [4,1; 87,8]	p=0,1607
GADA, Ед/мл	0,8 [0,4; 131]	0,4 [0,3; 3,7]	p=0,1018

Примечание. Пороговый уровень значимости после применения ПБ 0,05/4= 0,0125.

### Нежелательные явления

Изначально объем группы контроля составлял 20 человек. Однако у одного из обследованных были выявлены положительные уровни АТ к ZnT8 и IA2 — 21,3 и 19,9 Ед/мл соответственно. Нарушение углеводного обмена не выявлено, уровень HbA<sub>1c</sub> составил 5,2%, глюкоза натощак (при дополнительном обследовании) — 4,9 ммоль/л. Учитывая выявленные уровни АТ к компонентам β-клеток, участник был исключен из группы контроля.

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Положительный титр АТ к компонентам островковых клеток выявлен у 72 (30,4%) обследованных пациентов. Распределение положительного уровня АТ по группам составило: «А» — 26 (37%), «Б» — 17 (33%), «В» — 15 (29%) и «Г» — 14 (23%). Уровень С-пептида натощак более 0,09 нг/мл был выявлен у 46 (66,7%) пациентов в группе «А», у 29 (55,8%) — в «Б», 26 (45,6%) — «В» и 13 (22%) — «Г».

У пациентов с дебютом СД1 после 18 лет отмечались более высокие уровни С-пептида, нежели у лиц, заболевших до достижения данного возраста.

#### Обсуждение основного результата исследования

Положительный уровень АТ к антигенам компонентов островковых клеток определялся как в дебюте заболевания, так и спустя 10 лет и более. Исходя из результатов проведенного нами исследования можно подтвердить факт наличия длительно сохраняющегося персистирующего маркера аутоиммунного процесса у пациентов с СД1, характеризующийся отсутствием корреляции между уровнями АТ и длительностью заболевания. Аналогичные результаты были отмечены также и в некоторых зарубежных исследованиях [1, 6–9]. Например, в исследовании Н.А. Кеенап и соавт. среди 411 пациентов с длительностью СД1 более 50 лет у 29,7% (n=111) определялось по крайней мере одно из исследованных АТ [6].

Распространение данного явления носит повсеместный характер, так, в 2018 г. учеными из Китая были опубликованы материалы обследования 95 пациентов с длительным анамнезом СД1 (более 30 лет). АТ к GAD, IA-2 и ZnT8 были обнаружены у 17,1, 5,7 и 1,4% участников соответственно [7]. Данное исследование отражает длительное персистирование маркеров аутоиммунного процесса у лиц с СД1 не только в европейской или американской популяции, но и у пациентов стран азиатского континента.

Все чаще учеными отмечаются случаи, когда при длительном течении СД1 сохраняется и остаточная секреция инсулина  $\beta$ -клетками [5, 6, 8]. Мы выявили 13 (22%) пациентов в группе «Г» и 26 (45,6%) — в группе «В», у которых уровень С-пептида натощак был более 0,09 нг/мл, что может свидетельствовать о наличии минимальной остаточной секреции данного гормона. В группах «А» и «Б» уровень С-пептида более 0,09 нг/мл был выявлен у 46 (66,7%) и 29 (55,8%) пациентов соответственно.

Данные, опубликованные в 2019 г., показали, что из 1019 обследованных пациентов с длительным анамнезом СД1 (более 50 лет) у 32% был обнаружен уровень С-пептида  $>0,05$  нг/мл, что является минимальным определяемым уровнем в данном исследовании, в то время как 44% из них имели положительный титр АТ к GAD и IA2 [9].

В публикации [5] авторы заявляют о 29% (900 обследованных лиц) случаев выявления определяемого уровня С-пептида натощак, составляющего более 0,017 нмоль/л, или 17 пмоль/л, или 0,05 нг/мл. По нашему мнению, данный уровень С-пептида не следует расценивать как наличие остаточной секреции инсулина, однако ученые также заявляли о положительном ответе уровня С-пептида в ходе проведения теста ММТТ (Mixed Meal Tolerance Test – тест со смешанной пищей) в 40% случаев. В этом же исследовании было установлено, что в 78% случаев диагноз был поставлен в возрасте старше 18 лет, а в 46% до достижения данного возраста, что также подтверждается результатами нашего исследования и рядом других работ [10–12].

В исследовании [13] были предложены иные пиковые уровни С-пептида в ходе ММТТ, отображающие остаточную секрецию: как ее отсутствие — при уровне

менее 0,02 нг/мл, низкие — 0,05–0,6 нг/мл, средние — 0,6–1,2 нг/мл и высокие — более 1,2 нг/мл.

В другой опубликованной работе [14] приведены иные варианты классификации остаточной секреции С-пептида, а именно высокий уровень остаточной секреции определялся как более 0,6 нг/мл, средний — от 0,09 нг/мл до 0,6 нг/мл и низкий — от 0,009 нг/мл до 0,09 нг/мл.

Сохранение остаточного уровня С-пептида в когорте пациентов с длительным течением СД1 может говорить об ошибочной диагностике заболевания и возможном наличии диабета типа MODY, а именно вариантах моногенного диабета *HNF1a* и *HNF4a*. Однако в одном из недавних исследований [15] типов диабета MODY сообщалось о минимальных уровнях С-пептида — 1,087 нг/мл, что значительно выше тех уровней, что определялись в ряде ранних исследований [5, 10–12], включая наше.

В исследовании The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study авторы также выявили взаимосвязь между высокими уровнями АТ у пациентов с более чем 30-летним анамнезом СД1 и более поздним возрастом дебюта заболевания [16].

В одной из работ были обследованы 3668 пациентов с СД1 различных возрастных групп. С целью оценки уровня С-пептида натощак в зависимости от возраста дебюта заболевания пациенты были разделены на 4 группы: менее 5 лет (n=344); 5–10 лет (n=668); 10–18 лет (n=991) и более 18 лет (n=1655). Полученные результаты, по мнению ученых, отражали прямую зависимость более высоких уровней С-пептида натощак в зависимости от более позднего возраста дебюта СД1 [11].

Полученные нами результаты также свидетельствуют о взаимосвязи между более поздним возрастом дебюта СД1 и наличием более высоких уровней АТ и уровня С-пептида натощак у пациентов с длительностью СД1 более 5 лет (табл. 3). Нами установлено, что из 116 пациентов с длительностью СД1 более 5 лет остаточная секреция С-пептида на уровне более 0,09 нг/мл была сохранена у 28 (77,8%) пациентов в группе дебюта СД1 после 18 лет и у 11 (22,2%) в группе до 18 лет.

В настоящее время все чаще отмечается возможная взаимосвязь остаточной секреции С-пептида и частоты эпизодов гипогликемии. В одном из крупнейших исследований шотландской популяции, состоящей из 6076 пациентов с СД1, выявлено, что уровни С-пептида 0,09–0,6 нг/мл были ассоциированы с низкой распространенностью эпизодов гипогликемии, низкими дозами инсулина и, как следствие, более адекватной компенсацией углеводного обмена в сравнении с теми пациентами, чей уровень С-пептида находился вне спектра определения — менее 0,01 нг/мл [17]. Эти данные противоречат исследованию [18], где было заявлено о более высоких (более 0,39 нг/мл) минимальных уровнях С-пептида, благотворно влияющих на снижение частоты эпизодов гипогликемии. По данным [14], уровень С-пептида более 0,09 нг/мл был также связан с более низкой распространенностью эпизодов тяжелой гипогликемии и, как следствие, развития микрососудистых осложнений СД1. Нами подобных исследований проведено не было, однако они имеют определенную практическую ценность.

Сохранение остаточных инсулинпродуцирующих островковых клеток демонстрируют и данные материалов аутопсии. В публикациях [6, 9] было проведено исследование 68 гистологических препаратов материалов аутопсии ПЖ, и во всех исследованных образцах были выявлены секретирующие  $\beta$ -клетки: а) только рассеянные синглеты/дублеты ( $n=9$ ); б) рассеянные и несколько инсулинсекретирующих клеток в некоторых островках ( $n=45$ ); в) рассеянные и некоторые отдельные дольки с большим количеством инсулинсекретирующих клеток в островках ( $n=14$ ).

В течение более чем 10-летнего наблюдения за 73 пациентами с ежегодными измерениями уровня С-пептида и  $HbA_{1c}$  выявлено, что определяемые (или остаточные) уровни С-пептида более характерны для лиц женского пола и тех, у кого показатель уровня  $HbA_{1c}$  был ниже в течение первых 3 лет от дебюта СД1 [19]. Подобной взаимосвязи нами отмечено не было, однако в нашем случае это было однократное измерение, а не длительное наблюдение в течение 5–10 лет. Возможно, лучший контроль углеводного обмена у пациентов с СД1 может быть следствием, а не причиной сохранной инсулинсекреторной функции клеток.

#### Ограничения исследования

В проведенном нами исследовании пациенты из группы «А» всегда были старше 18 лет, в связи с чем исследование различных показателей в зависимости от возраста дебюта СД1 в данной группе не представлялось возможным.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное персистирование маркеров аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток отмечается при различной длительности СД1, отражая данный факт выявлением в группах «В» и «Г» высоких уровней АТ к компонентам островковых клеток (ZnT8, IA2 и GAD) в 29 и 23% соответственно.

Нами было подтверждено мнение о более высокой, чем было установлено ранее, сохранности остаточной секреции С-пептида как отражение минимальной активности  $\beta$ -клеток у людей с различной длительностью СД1. По полученным данным определено, что при дебюте СД1 после 18 лет уровни С-пептида выше, чем у лиц, заболевших до достижения данного возраста.

Однако остается не до конца установленным, является ли остаточная секреция инсулина доказательством образования новых клеток либо не все клетки подвержены аутоиммунному разрушению и, следовательно, сохраняют остаточную секреторную функцию.

Таким образом, существует множество гипотез и предположений о природе остаточной секреторной функции  $\beta$ -клеток и длительном персистировании маркеров аутоиммунной деструкции островковых клеток, их взаимосвязи и влиянии на течение заболевания.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Участие авторов.** Рагимов М.Р., Деревянко О.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Малышева Н.М., Зураева З.Т., Никанкина Л.В. — выполнение лабораторных исследований; Никонова Т.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

**Благодарности.** Выражаем благодарность пациентам за участие в исследовании, а также всем докторам и сотрудникам клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Williams G, Long A, Wilson I, et al. Beta cell function and ongoing autoimmunity in long-standing, childhood onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(12):2722-2726. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4087-0>
- Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Richardson C, Dromey J, McLaughlin K, et al. High frequency of autoantibodies in patients with long duration type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56:2538-2540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3017-7>
- Meier J, Bhushan A, Butler A, et al. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia*. 2005;48(11):2221-2228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1949-2>
- Davis A, DuBose S, Haller M, et al. Prevalence of Detectable C-Peptide According to Age at Diagnosis and Duration of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care Mar*. 2015;38(3):476-481. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1952>
- Keenan H, Sun J, Levine J, et al. Residual Insulin Production and Pancreatic  $\beta$ -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846-2853. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0676>
- Liu W, Han X, Wang Y, et al. Characteristics and Ongoing Autoimmunity of Patients With Long-standing Type 1 Diabetes Living in China. *Diabetes Care*. 2018;41(6):e97-e98. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0046>
- Ziegler A, Bonifacio E. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2472-x>
- Yu MG, Pezzolesi MG, Keenan HA, et al. 61-OR: ADA Presidents' Select Abstract: Characterization of Beta-Cell Function with Autoantibodies, Islet Pathology, and Genetics after 50 Years of Insulin Dependence. *Diabetes*. 2019;68(S1):61-OR. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-61-OR>
- Oram R, McDonald T, Shields B, et al. Most People With Long-Duration Type 1 Diabetes in a Large Population-Based Study Are Insulin Microsecretors. *Diabetes Care*. 2015;38(2):323-328. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0871>
- Barker A, Lauria A, Schloot N, et al. Age-dependent decline of  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):262-267. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12216>

12. Kuhlreiter W, Washer S, Hsu E, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32:1346-1353. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12850>
13. Rickels MR, C. Evans-Molina, HT Bahnson, et al. High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. *J. Clin. Invest*. 2020;130:1850-1862. doi: <https://doi.org/10.1172/jci134057>
14. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. Residual  $\beta$  cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia. *J Clin Invest*. 2021;131(3). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI143011>
15. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):237-250. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa710>
16. Miller R, Yu L, Becker D, et al. Older age of childhood type 1 diabetes onset is associated with islet autoantibody positivity >30 years later: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetic Medicine*. 2020;37(8):1386-1394. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14261>
17. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications. *Diabetes Care*. 2021;44(2):390-398. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>
18. Effect of Intensive Therapy on Residual  $\beta$ -Cell Function in Patients with Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):517. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00001>
19. Grönberg A, Espes D, Carlsson P-O. Better HbA1c during the first years after diagnosis of type 1 diabetes is associated with residual C peptide 10 years later. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000819. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000819>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Рагимов Магомедкерим Разинович [Magomedkerim R. Ragimov, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>; eLibrary SPIN: 8445-6795; e-mail: [tga.endocrine@gmail.com](mailto:tga.endocrine@gmail.com)

**Деревянко Ольга Сергеевна**, к.м.н. [Olga S. Derevyanko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3222-6990>;  
eLibrary SPIN: 9977-7856; e-mail: [olgader14@mail.ru](mailto:olgader14@mail.ru)

**Мальшева Наталья Михайловна**, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: [natalya.m@list.ru](mailto:natalya.m@list.ru)

**Зураева Замира Тотразовна**, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>;

eLibrary SPIN: 6002-0455; e-mail: [zuraeva\\_zamira@mail.ru](mailto:zuraeva_zamira@mail.ru)

**Никанкина Лариса Вячеславовна**, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3485-6983>;

eLibrary SPIN: 4679-9356; e-mail: [lnikankina@mail.ru](mailto:lnikankina@mail.ru)

**Никонова Татьяна Васильевна**, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>;

eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: [tatiana\\_nikonova@mail.ru](mailto:tatiana_nikonova@mail.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Деревянко О.С., Мальшева Н.М., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Никонова Т.В. Длительное персистирование маркеров аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток и остаточная секреция С-пептида при сахарном диабете 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 433-439. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10347>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Derevyanko OS, Malysheva NM, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Nikonova TV. Long-term  $\beta$ -cells autoimmune destruction markers persistence and residual C-peptide secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):433-439. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10347>