

По следам V Всероссийского Съезда Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

FOLLOWING THE V ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Анализ уровня аутоантител при диабетическом кетоацидозе в педиатрической практике

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>**Ю. В. Быков^{1,2}, В. А. Батурин¹**¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, улица Мира, 310, Россия² ГБУЗ ГК «Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского», 355002, г. Ставрополь, улица Пономарева, 5, Россия**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, аутоантитела, дофаминовые рецепторы, NMDA рецепторы.**Для цитирования:** Быков ЮВ, Батурин ВА. Анализ уровня аутоантител при диабетическом кетоацидозе в педиатрической практике. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 44–46. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>

Analysis the level of autoantibodies in diabetic ketoacidosis in pediatric practice

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>**Yu. V. Bykov^{1,2}, V. A. Baturin¹**¹ Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Mira str., 310, Russia² Children's City Clinical Hospital named G. K. Filippsky, 355002, Stavropol, Ponomareva str., 5, Russia**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, autoantibodies, dopamine receptors, NMDA receptors.**For citation:** Bykov YuV, Baturin VA. Analysis the level of autoantibodies in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 44–46. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — одно из наиболее частых хронических аутоиммунных заболеваний в детском и подростковом возрасте [1]. Данная эндокринопатия характеризуется резким снижением или полным отсутствием выработки эндогенного инсулина из-за аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы [2]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) является острым и наиболее опасным осложнением СД 1-го типа [1]. ДКА имеет тяжелые последствия для детского организма, в первую очередь за счет поражения центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Научные исследования продемонстрировали, что максимально ранний скрининг аутоантител (ААТ) к β -клеткам

поджелудочной железы у детей на преддиабетической стадии СД 1-го типа может существенно снизить риски проявления ДКА, что приведет к уменьшению частоты госпитализаций при данном осложнении [1].

Учитывая выраженность нарушений в ЦНС на фоне ДКА, большую актуальность принимает своевременная диагностика мозговой дисфункции при данном осложнении [4]. Показано, что глутаматергические рецепторы (NMDAR) участвуют в синаптической пластичности головного мозга, а также в процессах выживания и гибели нейронов [5]. ААТ к NMDAR являются одними из наиболее распространенных и клинически значимых аутоим-

мунных ААТ, обнаруженных в последние годы [6]. Некоторыми авторами показано, что повышенное содержание ААТ к NMDAR вызывает повреждение нейронов головного мозга путем усиления процессов эксайтотоксичности, в первую очередь, за счет гиперстимуляции рецепторов к глутамату [6]. С другой стороны, известно, что дофаминергическая дисфункция лежит в основе многообразной патологии головного мозга [7]. Дофаминовые рецепторы 1-го и 2-го классов (DAR1 и DAR2) считаются наиболее изученными. Доказано, что высокое содержание ААТ к DAR2 вызывает мозговую дисфункцию, так как именно данный класс рецепторов к дофамину тесно связан с контролем поведения [8].

В наших предыдущих работах было показано максимальное увеличение ААТ к NMDAR и DAR2 у детей с хроническим течением СД 1-го типа на фоне ДКА, по сравнению с детьми с ДКА на фоне впервые выявленной формы данного заболевания [9]. Обнаруженное нами высокое содержание ААТ к рецепторам дофамина и глутамата было выявлено у детей и подростков на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций с проявлениями ДКА [9].

Цель исследования — провести анализ уровня ААТ к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от клинической степени тяжести ДКА.

Материалы и методы. В открытое слепое контролируемое исследование вошло 76 детей (40 мальчиков и 36 девочек, средний возраст $11,06 \pm 0,48$ года), из них 38 детей (I группа исследования) составили пациенты с СД 1-го типа и 38 условно здоровых детей (II контрольная группа). Пациенты из группы исследования были разделены на три подгруппы: ДКА 1-й степени ($n = 22$); ДКА 2-й степени ($n = 12$); ДКА 3-й степени ($n = 4$). Степень тяжести ДКА определяли в соответствии с выраженностью клинических проявлений, согласно отечественной классификации, адаптированной к западным критериям градации ДКА — «International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)» (2009 год). Произведено определение ААТ в сыворотке крови

к дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) и к глутаматергическим рецепторам первого типа (NMDAR1). Количественное определение ААТ в сыворотке крови (ЕД/мл) у исследуемых детей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. При обработке статистических данных использовался критерий Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был принят за $p < 0,05$.

Результаты. Максимальные клинические нарушения уровня сознания и биохимических показателей выявлены у детей с ДКА 3-й степени. У всех пациентов с ДКА диагностировано повышение средних значений ААТ как к NMDAR1 — $3,82 [3,0-5,59]$ ЕД/мл, по сравнению с условно здоровыми детьми — $1,12 [0,65-1,64]$ ЕД/мл ($p = 0,000$), так и к ААТ к DAR2 — $7,24 [3,84-12,19]$ ЕД/мл, по сравнению с пациентами из группы контроля — $2,13 [1,45-3,15]$ ЕД/мл ($p = 0,000$). Обнаружено, что степень повышения ААТ к NMDAR1 и DAR2 зависела от клинической тяжести ДКА (максимальные концентрации выявлены при ДКА 3-й степени). Показана положительная корреляционная связь между высокими значениями ААТ и нарушениями уровня сознания.

Заключение. Выявленные нами высокие показатели ААТ к NMDAR у пациентов с СД 1-го типа на фоне ДКА могут свидетельствовать о повреждении нейронов головного мозга в результате процессов эксайтотоксичности, за счет гиперстимуляции глутаматергической системы, что было отмечено и другими авторами [6]. Повышенные значения ААТ к DAR2 могут быть следствием дофаминергической дисфункции, за счет возможной активации дофаминовых рецепторов, что может приводить к церебральной недостаточности [8]. Полученные результаты могут иметь практическое значение, а именно — максимально ранний скрининг на ААТ к рецепторам глутамата и дофамина у пациентов с СД 1-го типа даст возможность как можно раньше выявить и предотвратить поражения ЦНС у данного контингента пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chiarelli F, Rewers M, Phillip M. Screening of Islet Autoantibodies for Children in the General Population: a Position Statement endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr*. 2022. <https://doi.org/10.1159/000525824>. Online ahead of print.

2. Pasi R, Ravi KS. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic. *J Family Med Prim Care*. 2022; 11 (1): 27–31. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_975_21.
3. Raghunathan V, Jealikal G, Dhaliwal M, Singh D, Sethi SK, Kaur P, Singhi SC. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med*. 2021; 25 (12): 1446–1451. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24038>.
4. Baszyńska-Wilk M, Wysocka-Mincewicz M, Wajda-Cuszlag M, Świercz A, Szalecki M. Letter to the Editor: Central Nervous System Complications in Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019; 17 (1): 47–49. <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2019.le.bwwmwc.nervouscomplicationsdiabetic>.
5. Gardoni F, Stanic J, Scheggia D, Benussi A, Borroni B, Di Luca M. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. *Cells*. 2021; 10 (1): 77. <https://doi.org/10.3390/cells10010077>.
6. Arinuma Y. Antibodies and the brain: anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31 (3): 294–299. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000554>.
7. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019; 39 (1): 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.
8. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, Ben-Pazi H, Varadkar S, Aumann TD, Horne MK, Church AJ, Fath T, Brilot F. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012; 135 (11): 3453–3468. <https://doi.org/10.1093/brain/aws256>.
9. Быков ЮВ, Батурин ВА, Углова ТА. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина*. 2020; 8 (2): 73–80. [Bykov YuV, Baturin VA, Uglova TA. Ocenka urovnej autoantitel k NMDA i dofaminovym receptoram u detej bol'nyh saharnym diabetom I tipa v zavisimosti ot tyazhesti techeniya zabolevaniya. *Medicina*. 2020; 8 (2): 73–80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80>.