DOI: https://doi.org/10.17816/medjrf702071 EDN: IYLOQZ

Роль статуса аутоантител во взаимосвязи HLA-маркеров с риском сахарного диабета 1-го типа у детей

К.Г. Корнева

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Несмотря на ведущую роль HLA-маркеров в генетической предрасположенности к сахарному диабету 1-го типа (СД1), их прогностическая ценность при индивидуальной оценке риска ограничена. Роль аутоантительного статуса как возможного посредника или независимого фактора во взаимосвязи HLA-маркеров с развитием СД1 у детей изучена недостаточно.

Цель. Оценить роль аутоантительного статуса как опосредующего фактора во взаимосвязи HLA-маркеров с риском развития СД1 у детей.

Методы. В исследование включены 423 участника: 257 пациентов с впервые выявленным СД1 в возрасте 0–17 лет и 166 их здоровых родных братьев и сестёр. Медианный возраст в группах составил 8 лет, доля лиц мужского пола — 58%. Всем участникам определяли островковые аутоантитела (ААТ) GADA, IA-2A, IAA, ZnT8A, ICA и выполняли HLA-типирование аллелей генов в локусах HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ и -DP. Забор крови у пациентов с СД1 проводили в течение 1–2 дней после госпитализации, у здоровых сибсов — амбулаторно.

Результаты. У пациентов с СД1 отмечались более высокая частота выявления и концентрация ААТ, особенно ZnT8A, IA-2A и GADA. Классические гаплотипы высокого риска DR3-DQ2 и DR4-DQ8 чаще наблюдались у пациентов с СД1. Аллель HLA-B*08:01 и гаплотип DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 чаще выявлялись у пациентов с СД1, тогда как аллель DPB1*04:02 был характерен для здоровых сибсов. Показано, что часть HLA-маркеров связана с СД1 независимо от статуса ААТ, тогда как для других маркеров наиболее часто связь с заболеванием выявлялась при наличии ААТ.

Заключение. Полученные данные показывают, что вклад HLA-маркеров в развитие СД1 может реализовываться через различные механизмы: с участием аутоантительного ответа и независимо от него. Совместная оценка HLA-генетических маркеров и статуса ААТ позволяет уточнить риск развития заболевания и может повысить эффективность раннего скрининга у детей.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; HLA-маркеры; островковые аутоантитела; иммуногенетическая гетерогенность; доклинический скрининг.

Как цитировать:
Корнева К.Г. Роль статуса аутоантител во взаимосвязи HLA-маркеров с риском сахарного диабета 1-го типа у детей // Российский медицинский журнал. 2026. Т. 32, № 3. С. 230–238. DOI: 10.17816/medjrf702071 EDN: IYLOQZ

Рукопись получена: 02.02.2026 **Рукопись одобрена:** 30.04.2026 **Опубликована online:** 05.07.2026

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2026

DOI: https://doi.org/10.17816/medjrf702071 EDN: IYLOQZ

The Role of Islet Autoantibody Status in the Association Between HLA Markers and the Risk of Type 1 Diabetes in Children

Kseniya G. Korneva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the leading role of HLA markers in genetic susceptibility to type 1 diabetes (T1D), their prognostic value for individual risk assessment remains limited. The role of autoantibody status as a potential mediator or an independent factor in the association between HLA markers and the development of T1D in children remains understudied.

AIM: To evaluate the role of islet autoantibody status as a mediating factor in the association between HLA markers and the risk of T1D in children.

METHODS: The study included 423 participants: 257 patients aged 0–17 years with newly diagnosed T1D and 166 of their healthy biological siblings. The median age in both groups was 8 years, and males accounted for 58% of the participants. All individuals were tested for islet autoantibodies (AAbs) (GADA, IA-2A, IAA, ZnT8A, and ICA) and underwent HLA genotyping of alleles un the HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, and -DP loci. Blood samples were collected within 1–2 days of admission in patients with T1D and on an outpatient basis in healthy siblings.

RESULTS: Patients with T1D showed higher frequencies and concentrations of AAbs, particularly ZnT8A, IA-2A, and GADA. Classical high-risk haplotypes DR3-DQ2 and DR4-DQ8 were more frequently observed in patients with T1D. The HLA-B*08:01 allele and the DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 haplotype were more common in patients with T1D, whereas the DPB1*04:02 allele was more characteristic of healthy siblings. Some HLA markers were associated with T1D independently of AAb status, whereas for others, the association with the disease was primarily observed in the presence of AAbs.

CONCLUSION: These findings suggest that the contribution of HLA markers to T1D development may be mediated through distinct mechanisms, some involving the autoantibody response and others independent of it. Combined assessment of HLA genotypes and AAb status may improve risk stratification and increase the effectiveness of early screening in children.

Keywords: type 1 diabetes; HLA markers; islet autoantibodies; immunogenetic heterogeneity; preclinical screening.

To cite this article:
Korneva KG. The Role of Islet Autoantibody Status in the Association Between HLA Markers and the Risk of Type 1 Diabetes in Children. *Russian Medicine.* 2026;32(3):230–238. DOI: 10.17816/medjrf702071 EDN: IYLOQZ

Submitted: 02.02.2026 **Accepted:** 30.04.2026 **Published online:** 05.07.2026

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2026

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — аутоиммунное заболевание, обусловленное генетической предрасположенностью и аутоиммунными механизмами, приводящими к разрушению β-клеток поджелудочной железы. Ведущую роль в генетической предрасположенности к СД1 играют гены главного комплекса гистосовместимости (human leukocyte antigens, HLA) класса II, прежде всего классические гаплотипы DR3-DQ2 и DR4-DQ8. Однако наличие данных гаплотипов не означает обязательного развития заболевания, что ограничивает прогностическую ценность HLA-маркеров при оценке индивидуального риска развития СД1 [1]. Ключевым признаком текущего аутоиммунного поражения β-клеток при СД1 являются островковые аутоантитела (ААТ). Они выявляются у большинства детей на момент клинической манифестации заболевания и могут определяться задолго до её начала. Комплексная оценка профиля ААТ позволяет судить об активности аутоиммунного процесса и используется для определения стадии заболевания, а также оценки риска развития клинического СД1 [2]. Вместе с тем современные данные показывают, что связь HLA-маркеров с развитием СД1 не ограничивается только появлением ААТ. Одни HLA-маркеры связаны с развитием заболевания в сочетании с ААТ, тогда как другие остаются значимыми даже при их отсутствии, включая маркеры HLA класса II и отдельные аллели, такие как DPB1 [3]. Это позволяет предположить, что разные HLA-маркеры могут участвовать в разных механизмах развития аутоиммунного процесса при СД1. Какие HLA-маркеры связаны с развитием СД1 при наличии ААТ, а какие сохраняют связь с заболеванием независимо от них, изучено недостаточно.

ЦЕЛЬ

Оценить роль статуса ААТ как опосредующего фактора во взаимосвязи HLA-маркеров с риском развития СД1 у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное поперечное когортное исследование было проведено в трёх регионах: Нижегородская область, Чувашская Республика и Республика Марий Эл.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено в период с ноября 2017 по ноябрь 2020 г. В исследование включены пациенты с впервые выявленным СД1, госпитализированные в эндокринологические отделения областных больниц: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», Бюджетное учреждение «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии, Государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Детская республиканская клиническая больница», а также их здоровые родные братья и сестры, обследованные амбулаторно.

Критерии соответствия (отбора)

Критерии включения: для пациентов с СД1 — возраст от 0 до 17 лет и установленный диагноз СД1 в соответствии с диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения (1999–2013); для здоровых сибсов — наличие брата или сёстры с СД1, потомков одних родителей; концентрация глюкозы крови и гликированного гемоглобина ниже диагностических пороговых значений, установленных для диагноза «сахарный диабет».

Критерий исключения для группы пациентов с СД1: наличие других типов сахарного диабета.

Описание критериев соответствия. В исследование включены дети в возрасте 0–17 лет с впервые выявленным СД1, а также их здоровые родные братья и сёстры при отсутствии диагностических критериев СД1.

Подбор участников в группы. Индивидуальный или частотный подбор пар не применяли; сопоставимость групп обеспечивалась семейным дизайном исследования за счёт включения здоровых родных братьев и сестёр пациентов с СД1, имеющих общих родителей. При анализе учитывали возраст и семейную принадлежность участников; соотношение численности групп составило приблизительно 1,5:1.

Описание вмешательства

Забор образцов крови у пациентов с СД1 осуществляли в течение 1–2 дней с момента госпитализации, у здоровых сибсов — амбулаторно в течение 1–2 нед. Образцы крови доставляли в централизованную независимую лабораторию, сертифицированную в соответствии с европейскими стандартами, с соблюдением всех необходимых правил транспортировки. Концентрации ААТ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия). Определяли антитела IgG к инсулину — IAA (Orgentec, Германия), тирозинфосфатазе — IA-2A (Medipan, Германия), транспортеру цинка 8 — ZnT8A (Medipan, Германия), β-клеткам поджелудочной железы — ICA (Biomerica, США), глутаматдекарбоксилазе — GADA (Euroimmun AG, Германия). Пороговые значения положительных ААТ соответствовали рекомендациям производителей: GADA >4 МЕ/мл, IA-2 >10 МЕ/мл, ZnT8A >15 Ед./мл, IAA >10 Ед./мл, ICA >0 КП (коэффициент позитивности).

HLA-типирование выполняли с использованием метода мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции с последующим высокопроизводительным секвенированием. Венозную кровь собирали в пробирки PAXgene Blood RNA Tubes (BD Biosciences, США) и хранили при –80 °C до проведения анализа. Выделение РНК, синтез комплементарной ДНК, амплификацию

аллелей генов в локусах HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP, а также индексирование ампликонов и парноконцевое секвенирование (2×300 нуклеотидов) на платформе MiSeq (Illumina, США) выполняли в соответствии со стандартными протоколами. Для каждого образца получали около 100 000 прочтений. Аллельную идентификацию проводили с использованием базы данных IMGT/HLA v. 3.58.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Оценка клинических исходов не предусматривалась.

Дополнительные исходы исследования. Оценка дополнительных исходов не предусматривалась.

Методы регистрации исходов. Использование методов регистрации исходов не предусматривалось.

Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ проводили в подгруппах, сформированных по наличию или отсутствию положительных ААТ, а также по отдельным HLA-аллелям и гаплотипам.

Статистические процедуры

Запланированный размер выборки. Предварительный расчёт размера выборки не проводили; размер выборки определялся доступностью участников в период проведения исследования.

Статистические методы. Статистический анализ данных выполняли с использованием программного пакета SPSS Statistics v. 26 (IBM, США). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов — *n*/%. Для сравнения частот категориальных признаков между группами применяли критерий χ^2 Пирсона, а при наличии ожидаемых частот менее 5 — точный метод Фишера. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q25; Q75]. Для сравнения количественных переменных между группами использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Взаимосвязи HLA-маркеров с ААТ-статусом анализировали с использованием таблиц сопряжённости. Многофакторный анализ осуществляли с применением обобщённых уравнений оценки с биномиальным распределением и логит-функцией связи, что позволяло учитывать внутрисемейную корреляцию наблюдений. Результаты представлены в виде отношения шансов (Exp(B) с 95% доверительными интервалами. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

Формирование выборки осуществляли последовательно. В исследование включали детей с впервые выявленным СД1 после госпитализации, установления диагноза и подписания информированного согласия. После включения пациента в исследование проводили набор его здоровых родных братьев и сестёр (при наличии согласия на участие). Все участники, подписавшие информированное согласие и прошедшие запланированное обследование, были включены в анализ.

Характеристики выборки

В исследование были включены 423 участника, из них 257 пациентов (61%) с впервые выявленным СД1, госпитализированных в стационар, и 166 (39%) — их здоровые братья и сёстры (сибсы). Медиана возраста пациентов с СД1 составила 8 [5; 11] лет, здоровых сибсов — 8 [4; 14] лет (p >0,05). В обеих группах доля лиц мужского пола была одинаковой и составила 58%.

Основные результаты исследования

Сравнительная характеристика ААТ и HLA генов и гаплотипов. На первом этапе исследования проведено сравнение характеристики ААТ и распределения HLA-маркеров у пациентов с СД1 и их здоровых сибсов. Анализ включал частоту выявления положительных ААТ, их концентрации, а также распространённость отдельных HLA-аллелей и гаплотипов. Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 1.

Пациенты с СД1 характеризовались ожидаемо более высокой частотой выявления положительных ААТ по сравнению со здоровыми сибсами. Наиболее выраженные различия отмечены для ZnT8A, IA-2A и GADA, положительные результаты которых регистрировали более чем у 70% пациентов, тогда как среди сибсов их частота не превышала 20%. Концентрации ZnT8A, IA-2A, GADA и IAA также были статистически значимо выше у пациентов с СД1. Анализ HLA-генетических маркеров показал более частое выявление классических генотипов высокого риска развития СД1 (DR4-DQ8 и DR3-DQ2) у пациентов с СД1. Вместе с тем отсутствие генотипов высокого риска наблюдалось у части обследованных: среди пациентов с СД1 — у 14%, среди здоровых сибсов — у 32%. При этом в группе сибсов данный вариант встречался статистически значимо чаще. Дополнительный анализ отдельных аллелей и гаплотипов выявил, что аллель HLA-B*08:01 и гаплотип DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 значительно чаще встречались у пациентов с СД1, тогда как аллель DPB1*04:02 — в группе здоровых сибсов.

Ассоциации HLA-маркеров с отдельными типами ААТ в группах пациентов СД1 и здоровых сибсов. На втором этапе проведён анализ взаимосвязей HLA-маркеров с отдельными типами ААТ в изучаемых группах с целью оценить роль HLA-генетических факторов в формировании ААТ при СД1. Задачей этапа было определить, ассоциированы ли отдельные HLA-аллели и гаплотипы с наличием различных типов ААТ независимо от клинической манифестации заболевания (табл. 2). В результате анализа выявлены отдельные связи

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей аутоантител и HLA-маркеров у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (*n*=257) и здоровых сибсов (*n*=166)

Показатель	Дети с СД1		Сибсы		*p*
	n/%	Me [Q25; Q75]	*n*/%	Me [Q25; Q75]	
ZnT8A, Ед./мл	180/70	216 [11; 481,7]	11/6,6	5 [3,79; 6,91]	<0,0001
IA-2A, МЕ/мл	187/72,8	200 [7,52; 455,9]	27/16,3	6,06 [5,11; 7,22]	<0,0001
GADA, МЕ/мл	231/89,9	135,6 [34,2; 405,3]	31/18,7	1,4 [1,15; 2,04]	<0,0001
IAA, Ед./мл	21/8,2	2,27 [1,41; 3,78]	3/1,8	1,91 [1,26; 2,85]	0,005[1]/0,015[2]
ICA, КП	33/12,8	—	20/12	—	>0,05
HLA-B*08:01	83/71	—	34/46	—	0,007
DPB1*03:01	74/66,1	—	35/42,9	—	0,073
DPB1*04:02	38/14,8	—	43/25,9	—	0,005
DR4-DQ8	143/55,9	—	59/35,5	—	<0,001
DR3-DQ2	105/91	—	45/27,1	—	0,004
Отсутствие гаплотипов высокого риска*	35/13,7	—	53/31,9	—	<0,001
DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02	17/40,5	—	9/16,1	—	0,007

Примечание: КП — коэффициент позитивности; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; IAA — антитела к инсулину; ZnT8A — антитела к транспортеру цинка 8; IA-2A — антитела к тирозинфосфатазе; GADA — антитела к глутаматдекарбоксилазе; ICA — антитела к островковым клеткам, >0;
[1] — сравнение частоты, [2] — сравнение концентрации; * отсутствие гаплотипов высокого риска DR4-DQ8, DR3-DQ2, аллелей DRB1*04, DRB1*03:01.

Таблица 2. Ассоциации HLA-маркеров со статусом аутоантител у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и здоровых сибсов (регрессионный анализ)

HLA-маркер	Тип ААТ	СД1, ОШ (95% ДИ)	p_1	Сибсы, ОШ (95% ДИ)	p_2
HLA-A*03:01	IAA	4,29 (1,72–10,68)	0,002	—	—
DPB1*02:01	IAA	0,24 (0,06–1,07)	0,046	—	—
HLA-B*15:01	ICA	2,88 (1,28–6,5)	0,013	—	—
HLA-C*07:02	IAA	—	—	0,25 (0,19–0,32)	0,016
HLA-A*02:01	ICA	—	—	4,43 (1,58–11,99)	0,003
HLA-B*15:01	ZnT8A	—	—	5,04 (1,41–17,93)	0,018
HLA-B*18:01	IA-2A	—	—	3,14 (1,30–7,57)	0,019
HLA-C*12:03	IA-2A	—	—	2,66 (1,02–6,93)	0,049
DR4-DQ8	IA-2A	—	—	2,70 (1,17–6,25)	0,027

Примечание: СД1 — сахарный диабет 1-го типа; ААТ — аутоантитела положительные; IAA — антитела к инсулину; ZnT8A — антитела к транспортеру цинка 8; IA-2A — антитела к тирозинфосфатазе; ICA — антитела к островковым клеткам; ОШ — отношения шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; p_1 — для пациентов с СД1; p_2 — для сибсов.

HLA-маркеров с различными типами ААТ. У пациентов с СД1 аллели HLA-A*03:01 и HLA-B*15:01 были связаны с присутствием положительных IAA и ICA соответственно, тогда как аллель DRB1*02:01 демонстрировал защитную ассоциацию с IAA. У здоровых сибсов аллель HLA-C*07:02 был связан с более низкой вероятностью регистрации положительных IAA. Кроме того, аллели HLA-A*02:01, HLA-B*15:01, HLA-B*18:01, HLA-C*12:03 и гаплотип DR4–DQ8 характеризовались присутствием положительных ICA, ZnT8A и IA-2A. Выявленные ассоциации носили избирательный характер. При этом HLA-маркеры в сочетании с отдельными типами ААТ не демонстрировали устойчивой связи с общим статусом ААТ (наличие ≥1 любого ААТ) или риском развития СД1. Поэтому эти маркеры не включали в последующие многофакторные модели, направленные на оценку общего и возможного опосредованного влияния HLA-маркеров на риск заболевания.

Оценка опосредованной роли статуса ААТ во взаимосвязи HLA-маркеров с СД1. Для оценки возможной опосредованной роли статуса ААТ между HLA-маркерами и развитием СД1 последовательно были построены три многофакторные модели (A–C). Все модели корректировались по возрасту детей и учитывали семейную принадлежность участников (идентификатор семьи). Статус ААТ рассматривали как возможный посредник между HLA-маркерами и развитием СД1 и определяли как наличие одного или нескольких положительных ААТ. Такой подход позволял зафиксировать факт начала аутоиммунного процесса независимо от стадии заболевания и оценить связь генетических маркеров с формированием

Таблица 3. Многофакторный анализ ассоциации HLA-маркеров с сахарным диабетом 1-го типа и статусом аутоантител

HLA-маркер	Модель A ОШ (95% ДИ)	p_1	Модель B ОШ (95% ДИ)	p_2	Модель C ОШ (95% ДИ)	p_3
HLA-B*08:01	0,15 (0,01–1,64)	0,119	0,12 (0,01–1,25)	0,077	0,64 (0,07–5,77)	0,687
DPB1*04:02	0,1 (0,01–0,63)	0,015	0,38 (0,14–1,01)	0,053	0,28 (0,04–1,78)	0,177
DR4-DQ8	0,94 (0,19–4,51)	0,933	1,6 (0,31–8,35)	0,575	0,38 (0,05–2,65)	0,326
DR3-DQ2	—	—	—	—	—	—
DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02	3,54 (1,2–10,41)	0,022	1,23 (0,42–3,57)	0,710	7,64 (2,27–25,78)	0,001
Возраст	1,01 (0,96–1,07)	0,723	1 (0,93–1,08)	0,991	16,33 (2,47–107,95)	0,004
AAT >1	NA	NA	NA	NA	1,11 (1,01–1,22)	0,026

Примечание: Модель A — ассоциация HLA-маркеров с сахарным диабетом 1-го типа без учёта статуса аутоантител; Модель B — ассоциация HLA-маркеров с наличием аутоантител; Модель C — ассоциация HLA-маркеров с сахарным диабетом 1-го типа после учёта статуса аутоантител; p_1 — для модели A; p_2 — для модели B; p_3 — для модели C.

AAT (табл. 3). В анализ включали заранее выбранные HLA-маркеры, известные как факторы генетического риска (DR3-DQ2, DR4-DQ8), а также HLA-маркеры, для которых в данной выборке были выявлены частотные различия между пациентами с СД1 и здоровыми сибсами в описательном анализе.

Модель A использовали для оценки связи HLA-аллелей и гаплотипов с риском СД1 без учёта статуса AAT. Это позволило выявить HLA-маркеры, связанные с заболеванием независимо от присутствия AAT. Модель B применяли для анализа связи HLA-маркеров с наличием положительных AAT. Она позволяла оценить роль HLA-маркеров в формировании AAT-ответа. Модель C использовали для оценки связи HLA-маркеров с СД1 после включения статуса AAT в модель. Сравнение величины и статистической значимости моделей A и C позволило определить, сохраняется ли связь HLA-маркеров с заболеванием после учёта статуса AAT, что может указывать на прямой или опосредованный характер этой связи.

Модель A показала, что ряд HLA-аллелей и гаплотипов ассоциированы с риском СД1 независимо от возраста ребёнка и семейной принадлежности. Аллель DPB1*04:02 демонстрировал защитный эффект, тогда как гаплотип DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 был связан с повышенным риском заболевания. Гаплотип DR3-DQ2 значительно чаще выявлялся у пациентов с СД1 и редко встречался у здоровых сибсов, что подтверждает его известную роль как одного из ключевых генетических факторов риска развития СД1. Связи возраста ребёнка с риском развития СД1 в данной модели не зарегистрировано. Модель B не выявила независимых ассоциаций большинства исследованных HLA-маркеров с наличием AAT после поправки на возраст и учёта семейной принадлежности участников. Исключение составил гаплотип DR3-DQ2, который показал наиболее выраженную связь с присутствием AAT. После включения статуса AAT в модель C статистически значимая связь с СД1 сохранялась для гаплотипа DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02, что может указывать на его независимую ассоциацию с заболеванием. Защитный эффект аллеля DPB1*04:02, выявленный в модели A, после учёта статуса AAT статистической значимости не сохранял. Возраст ребёнка в модели C оставался статистически значимо ассоциированным с риском СД1, однако величина эффекта была умеренной. Это может свидетельствовать о его роли преимущественно в модификации сроков клинической манифестации, а не в определении самого риска развития заболевания. Сравнение моделей A и C показало, что гаплотип DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 сохранял связь с диагнозом СД1 независимо от присутствия положительных AAT, тогда как ассоциация аллеля DPB1*04:02 с заболеванием ослабевала после учёта статуса AAT.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные исходы исследования не предусматривались.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления и побочные реакции не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

В исследовании показано, что роль HLA-маркеров в развитии СД1 у детей неодинакова. Часть из них связана с заболеванием независимо от статуса AAT, тогда как для других такая ассоциация наблюдается только при наличии AAT. В частности, гаплотип DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 сохранял связь с СД1 независимо от присутствия AAT. Полученные результаты показывают, что при оценке риска развития СД1 у детей целесообразно учитывать как HLA-гаплотип, так и статус AAT.

Интерпретация результатов исследования

В настоящем исследовании проведена оценка взаимосвязи HLA-маркеров и статуса AAT у детей с СД1 и их здоровых сибсов. Результаты показали, что ассоциации HLA-маркеров с заболеванием наблюдаются

как в присутствии ААТ, так и независимо от них. В нашей выборке подтверждена высокая частота обнаружения положительных ААТ у детей с впервые диагностированным СД1, что соответствует данным предыдущих исследований [4, 5]. При этом наличие нескольких ААТ чаще наблюдалось у пациентов более младшего возраста, что может отражать активное течение аутоиммунного процесса. Как и ожидалось, гаплотипы высокого риска DR3-DQ2 и DR4-DQ8 чаще выявлялись у пациентов с СД1. Однако их отсутствие у части пациентов и их наличие у здоровых сибсов демонстрируют, что HLA-маркеры сами по себе не позволяют точно прогнозировать развитие заболевания [6–8].

Дополнительный анализ показал, что вклад в вариабельность генетического риска могут вносить и другие аллели за пределами классических DR-DQ-гаплотипов. В частности, аллель DPB1*04:02 чаще встречался у здоровых сибсов, что может указывать на его возможную защитную роль. Подобные наблюдения также описаны в отдельных популяционных исследованиях [1, 9]. Анализ факторов, связанных с формированием ААТ, показал, что большинство HLA-маркеров не демонстрируют независимой связи с наличием ААТ после поправки на возраст ребёнка и семейную принадлежность участников. Исключение составил гаплотип DR3-DQ2, который чаще встречался у пациентов с положительными ААТ. Это согласуется с его известной ролью как одного из ключевых генетических факторов предрасположенности к СД1.

При анализе отдельных типов ААТ также отмечены различия в ассоциациях HLA-маркеров. У пациентов с СД1 аллель HLA-A*03:01 был связан с наличием IAA, тогда как HLA-B*15:01 чаще встречался у пациентов с несколькими типами ААТ. У здоровых сибсов аллель HLA-C*07:02 чаще обнаруживался у лиц без IAA, что может указывать на его возможную защитную роль и различия в участии HLA класса I в развитии аутоиммунного процесса [1, 10]. Кроме того, у сибсов носительство DR4-DQ8 сочеталось с наличием IA-2A. Поскольку IA-2A рассматривается как маркер более поздней стадии аутоиммунного повреждения β-клеток, его выявление у носителей DR4-DQ8 может указывать на высокий риск последующего развития заболевания [11].

Многофакторный анализ показал, что наличие ААТ является независимым фактором, связанным с диагнозом СД1. Это подтверждает их значение как маркеров уже развившегося аутоиммунного процесса [4]. Важным результатом исследования является то, что связь отдельных HLA-маркеров с заболеванием изменяется после учёта статуса ААТ. Так, защитная роль аллеля DPB1*04:02, выявленная в модели A без учёта ААТ, уменьшалась после включения статуса ААТ в модели C. В то же время гаплотип DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 сохранял статистически значимую связь с СД1 независимо от наличия ААТ. Это указывает на то, что часть генетических факторов может участвовать в развитии заболевания через механизмы, не полностью связанные с формированием ААТ. Возраст ребёнка в модели C с учётом ААТ также оставался статистически значимо связанным с риском СД1, однако эта связь была умеренной, что может отражать возрастные особенности клинической манифестации заболевания [12, 13].

Отдельного внимания заслуживает динамика ассоциации гаплотипа DR4-DQ8. В модели A без учёта ААТ он демонстрировал выраженную связь с риском СД1, однако после включения в модель C ААТ эта связь ослабевала. Это позволяет предположить, что роль DR4-DQ8 во многом связана с формированием ААТ и активацией аутоиммунного процесса (согласуется с данными других исследований) [1, 3]. В то же время сохранение связи гаплотипов DR3-DQ2 и DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 с СД1 после учёта ААТ может указывать на существование дополнительных иммуногенетических механизмов развития заболевания. Полученные результаты показывают, что в развитии СД1 могут участвовать как HLA-маркеры класса II, так и HLA класса I, подтверждая неоднородность иммуногенетических механизмов заболевания [3, 6]. Таким образом, результаты исследования показывают, что разные HLA-маркеры могут быть связаны с различными путями развития аутоиммунного процесса при СД1.

Полученные результаты демонстрируют неодинаковую связь отдельных HLA-маркеров с заболеванием, которая изменяется после учёта ААТ. Это указывает на необходимость совместной оценки генетических и иммунологических показателей при анализе риска развития СД1 у детей. Полученные данные позволяют предположить, что механизмы развития СД1 могут быть разными. В одних случаях заболевание связано с формированием ААТ, тогда как в других могут играть роль генетические факторы без значимого повышения концентрации ААТ. Определение HLA-маркеров наиболее информативно на ранних этапах наблюдения, особенно у клинически здоровых сибсов из семей, где уже имеется больной СД1, поскольку это позволяет выявить генетическую предрасположенность ещё до появления ААТ. Однако отсутствие HLA-гаплотипов высокого риска не исключает развития аутоиммунного СД1 и не может рассматриваться как признак низкого риска без оценки ААТ. Определение ААТ имеет ключевое значение при динамическом наблюдении, так как их появление отражает начало аутоиммунного процесса и связано с риском клинической манифестации СД1. Полученные результаты дают основание предполагать, что сочетание генетических факторов риска, например носительство HLA-гаплотипов высокого риска, и наличия ААТ может указывать на более высокую вероятность развития СД1.

Ограничения исследования

Исследование носило наблюдательный характер, что не позволяет оценить временную последовательность формирования ААТ и клинической манифестации СД1. В многофакторных моделях ААТ учитывались как бинарный показатель (наличие ≥1 ААТ) без оценки их спектра

и количества. Анализ отдельных HLA-маркеров проводился в подгруппах с ограниченной численностью, что требует осторожной интерпретации результатов. Не у всех пациентов была сформирована парная семейная группа, поскольку включение в исследование не зависело от наличия здоровых братьев или сестёр. Это увеличило общий объём выборки, но могло ограничить сопоставимость групп при семейном анализе. В то же время использование семейного дизайна и методов, учитывающих семейную принадлежность, повышало надёжность оценок; основные результаты сохранялись после учёта этого фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показано, что значение HLA-маркеров в развитии СД1 у детей зависит от статуса ААТ и может реализовываться через различные механизмы. Часть маркеров сохраняют связь с заболеванием независимо от наличия ААТ, тогда как для других эта связь преимущественно наблюдается при их наличии, что указывает на опосредующую роль ААТ-ответа. В частности, гаплотип DRB1*08:01-DQA1*04:01-DQB1*04:02 сохранял связь с СД1 независимо от наличия ААТ, тогда как ассоциация DR4-DQ8 ослабевала после их учёта. Установлено, что аллель DPB1*04:02 чаще выявляется у здоровых сибсов и способен обладать защитной ролью. Полученные результаты могут быть использованы для более обоснованного динамического наблюдения детей, в том числе в семьях с СД1, и служить основой для дальнейших исследований в области ранней диагностики заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. К.Г. Корнева — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Автор одобрил рукопись (версию для публикации), а также согласился нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Благодарности. Автор выражает признательность Г.В. Шаронову, старшему научному сотруднику Научно-исследовательского института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, за организацию и проведение генетического исследования; Е.В. Колбасиной, заведующей эндокринологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; М.В. Будылиной, заведующей отделением детской эндокринологии, гастроэнтерологии и педиатрии БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии; Н.В. Макеевой, заведующей эндокринологическим отделением ГБУ Республики Марий Эл «Детская республиканская клиническая больница», за помощь в наборе участников исследования (согласие на упоминание в этой работе получено).

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (протокол № 30 от 06.10.2017). Законные представители участников исследования подписали форму добровольного информированного согласия до включения в исследование. Протокол исследования не публиковался.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные) не использовались.

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящей работе, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. Технологии искусственного интеллекта использовались для языкового и стилистического редактирования отдельных фрагментов текста.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали член редакционного совета, внешний рецензент и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: K.G. Korneva: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, writing—original draft, writing—review & editing. The author approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments: The author expresses her gratitude to G.V. Sharonov, senior research fellow at the Research Institute of Translational Medicine at Pirogov Russian National Research Medical University, for arranging and conducting the genetic study; to E.V. Kolbasina, head of the Endocrinology Department of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; to M.V. Budylina, head of the Department of Pediatric Endocrinology, Gastroenterology, and Pediatrics of the Chuvash Republican Children's Clinical Hospital; and to N.V. Makeeva, head of the Endocrinology Department of the Children's Republican Clinical Hospital of the Mari El Republic, for their assistance in recruiting study participants (all gave their consent for mentioning them in this work).

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital (protocol No. 30 of October 6, 2017). Patient's legal guardian signed a voluntary informed consent form prior to enrollment. The study protocol was not published.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The author have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this article.

Data availability statement: All data obtained in the present study are available in the article.

Generative AI: Artificial intelligence technologies were used for streamlining language and style of selected fragments in the text.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved a member of the Editorial Council, an external reviewer, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Noble JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: history, current knowledge, and future directions. *Front Immunol*. 2024;15:1457213. doi: 10.3389/fimmu.2024.1457213 EDN: GBYFJS

2. Felton JL, Redondo MJ, Oram RA, et al. Islet autoantibodies as precision diagnostic tools to characterize heterogeneity in type 1 diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):66. doi: 10.1038/s43856-024-00478-y EDN: PUOMMH

3. Evans-Molina C, Dor Y, Lernmark Å, et al. The heterogeneity of type 1 diabetes: implications for pathogenesis, prevention, and treatment—2024 Diabetes, Diabetes Care, and Diabetologia Expert Forum. *Diabetologia*. 2025;68(9):1859–1878. doi: 10.1007/s00125-025-06462-y EDN: IFLQSA

4. Ross C, Ward ZJ, Gomber A, et al. The prevalence of islet autoantibodies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a global scoping review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:815703. doi: 10.3389/fendo.2022.815703 EDN: VOLZGE

5. Thomas NJ, Walkey HC, Kaur A, et al. The relationship between islet autoantibody status and the genetic risk of type 1 diabetes in adult-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(2):310–320. doi: 10.1007/s00125-022-05823-1 EDN: LDZLUC

6. Michalek DA, Tern C, Robertson CC, et al. HLA-focused type 1 diabetes genetic risk prediction in populations of diverse ancestry. *Diabetologia*. 2026;69(1):146–156. doi: 10.1007/s00125-025-06563-8 EDN: MHWSKA

7. Laptev DN, Eremina IA, Shubina ES, et al. Allelic variants of genes of the main histocompatibility complex in children with type 1 diabetes mellitus who became ill at preschool age. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):313–320. doi: 10.14341/DM13101 EDN: SZEAOC

8. McGrail C, Chiou J, Elgamal R, et al. Genetic discovery and risk prediction for type 1 diabetes in individuals without high-risk HLA-DR3/DR4 haplotypes. *Diabetes Care*. 2025;48(2):202–211. doi: 10.2337/dc24-1251 EDN: PUVQMN

9. Arhire AI, Ioacara S, Papuc T, et al. Association of HLA haplotypes with autoimmune pathogenesis in newly diagnosed type 1 Romanian diabetic children: a pilot, single-center cross-sectional study. *Life (Basel)*. 2024;14(6):781. doi: 10.3390/life14060781 EDN: ICTCYW

10. Pollock NR, Harrison GF, Norman PJ. Immunogenomics of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) and HLA class I: coevolution and consequences for human health. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1763–1775. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.036 EDN: VSSOGM

11. Sims EK, Cuthbertson D, Ferrat LA, et al. IA-2A positivity increases risk of progression within and across established stages of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2025;68(5):993–1004. doi: 10.1007/s00125-025-06382-x EDN: XPVUDB

12. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226–238. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7 EDN: MTIHQK

13. Ogle GD, Wang F, Haynes A, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: results from the International Diabetes Federation Atlas, 11th edition, and the T1D Index version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;225:112277. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112277 EDN: ZOKHFQ

ОБ АВТОРЕ

Корнева Ксения Георгиевна, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;
ORCID: 0000-0003-3293-4636;
eLibrary SPIN: 5945-3266;
e-mail: ksenkor@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Kseniya G. Korneva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 10/1 Minin and Pozharsky sq, Nizhny Novgorod, Russia, 603000;
ORCID: 0000-0003-3293-4636;
eLibrary SPIN: 5945-3266;
e-mail: ksenkor@mail.ru