

**СТРЕМИТЕЛЬНЫЙ ДЕБЮТ СД I ТИПА РЕБЕНКА 8 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

История болезни

**Балакирева Е.А.<sup>1,\*</sup>, Семькина А.М.<sup>2</sup>, Пономарева П.Н.<sup>3</sup>, Гомес А.Н.<sup>4</sup>, Легизамон Н.В.<sup>5</sup>, Матвиенко Е.В.<sup>6</sup>, Попова В.С.<sup>7</sup>, Сарычева М.В.<sup>8</sup>, Кизилова И.В.<sup>9</sup>, Шальнева Т.В.<sup>10</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-3919-7045;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-3057-6153;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-7731-2438;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0003-1411-6111;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-8198-9639;

<sup>6</sup> ORCID : 0000-0002-0609-6889;

<sup>7</sup> ORCID : 0000-0001-8931-8880;

<sup>8</sup> ORCID : 0000-0002-3618-5284;

<sup>9</sup> ORCID : 0000-0002-1744-2468;

<sup>10</sup> ORCID : 0000-0003-2321-6843;

<sup>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</sup> Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет, Белгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный исследовательский университет БелГУ, Белгород, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (balakireva26[at]mail.ru)

**Аннотация**

Сахарный диабет - группа эндокринных заболеваний, связанных с нарушением усвоения глюкозы и развивающихся вследствие абсолютной или относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина, в результате чего развивается гипергликемия — стойкое увеличение содержания глюкозы в крови. Данное заболевание возникает у детей разных возрастных групп из-за генетической предрасположенности, воздействия факторов окружающей среды и других причин. СД требует различных терапевтических подходов к лечению. В статье представлен обзор литературы, посвященный вопросам диагностики и лечения сахарного диабета I типа, и клиническое наблюдение пациента с дебютом сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет I типа, дети, стадийность, дебют, β –клетки, аутоантитела.

**RAPID DEBUT OF TYPE I DIABETES IN AN 8-YEAR-OLD CHILD. CLINICAL CASE**

Case study

**Balakireva Y.A.<sup>1,\*</sup>, Semykina A.M.<sup>2</sup>, Ponomareva P.N.<sup>3</sup>, Gomes A.N.<sup>4</sup>, Legizamon N.V.<sup>5</sup>, Matvienko Y.V.<sup>6</sup>, Popova V.S.<sup>7</sup>, Saricheva M.V.<sup>8</sup>, Kizilova I.V.<sup>9</sup>, Shalneva T.V.<sup>10</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-3919-7045;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-3057-6153;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-7731-2438;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0003-1411-6111;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-8198-9639;

<sup>6</sup> ORCID : 0000-0002-0609-6889;

<sup>7</sup> ORCID : 0000-0001-8931-8880;

<sup>8</sup> ORCID : 0000-0002-3618-5284;

<sup>9</sup> ORCID : 0000-0002-1744-2468;

<sup>10</sup> ORCID : 0000-0003-2321-6843;

<sup>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research University BelSU, Belgorod, Russian Federation

\* Corresponding author (balakireva26[at]mail.ru)

**Abstract**

Diabetes mellitus is a group of endocrine diseases associated with impaired glucose uptake and developed due to absolute or relative (impaired interaction with target cells) insufficiency of the hormone insulin, resulting in hyperglycemia - a persistent increase in blood glucose content. This disease occurs in children of different age groups due to genetic predisposition, environmental factors and other reasons. DM requires different therapeutic approaches to treatment. The article presents a literature review on the diagnosis and treatment of type I diabetes mellitus and a clinical observation of a patient with the debut of diabetes mellitus.

**Keywords:** type I diabetes mellitus, children, staging, debut, β -cells, autoantibodies.

**Введение**

Сахарный диабет (СД) – группа сложных метаболических заболеваний, характеризующаяся хронической гипергликемией, обусловленной дефицитом инсулина, в результате нарушения его секреции клетками островкового аппарата поджелудочной железы или нарушением его действия.

Недостаточность образования инсулина или его действия приводит к нарушению воздействия его на ткани-мишени, что в свою очередь вызывает нарушение всех видов обмена (углеводного, жирового, белкового). У одного и того же больного могут наблюдаться одновременно, как дефект секреции инсулина, так и нарушения его действия.

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний с эпидемическими темпами роста распространенности. По последним данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), численность больных с сахарным диабетом в мире достигло цифр в 463 млн., собственно, что превзошло ранее предполагаемые темпы прироста на 10-12 лет, а к 2045 году прогнозируется увеличение на 51% [1].

В целом, ежегодно у 96 тысяч детей во всем мире до подросткового возраста диагностируется сахарный диабет 1 типа [2], [3].

Наивысшая точка заболеваемости сахарным диабетом 1 типа у юношей выявляется на 2 года раньше, чем у девочек, и приходится на период раннего пубертата, а к концу данного периода у обоих полов заболеваемость в разы снижается [4], [5], [6].

В большинстве стран, включая РФ, отмечается рост заболеваемости СД 1 у детей, особенно в развивающихся странах и странах с высоким экономическим ростом. В некоторых странах отмечается диспропорциональный рост СД 1 у детей младше 5 лет [1].

Выделяют:

- СД 1 типа (деструкция  $\beta$ -клеток, приводящая обычно к абсолютной недостаточности инсулина:

1. Аутоиммунный

2. Идиопатический;

- СД 2 типа (с колебаниями от инсулинорезистентности с относительной недостаточностью инсулина до нарушения секреции инсулина с ИР); - другие специфические типы СД:

1. Генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток (мутации хромосом 12,7,20,13,17,2, митохондриальной ДНК);

2. Генетические дефекты действия инсулина (инсулинорезистентность типа А, лепречаунизм, липоатрофический диабет);

3. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы (панкреатит, травмы, опухоли, гемохроматоз).

- гестационный СД (возникает во время беременности, включает нарушенную толерантность к глюкозе и СД) [7], [8].

СД I типа - это форма сахарного диабета, обусловленная агрессией собственного иммунитета против островкового аппарата поджелудочной железы [9].

СД I является многофакторным заболеванием и составляет гетерогенную группу, хотя конкретный механизм воздействия генетической предрасположенности, факторы окружающей среды и состояние иммунной системы остаются неясными.

До настоящего времени точно не установлено, что именно запускает аутоиммунный процесс, вызывающий развитие СД 1 типа.

На сегодняшний день основным из этиологических факторов является генетическая предрасположенность, доказанная ассоциация между наличием специфических аллелей HLA II класса и развитием СД I [10].

Однако конкордантность заболевания среди монозиготных близнецов составляет менее 50%, что предполагает участие факторов окружающей среды в патогенезе заболевания, таких как вирусы, токсины, пищевые привычки, стрессы.

Триггеры экологической природы (инфекционные, алиментарные или химические), провоцирующие разрушение  $\beta$ -клеток, остаются нераспознанными. Известно, что перенесенная во время беременности, либо в раннем детстве энтеровирусная инфекция, связана с появлением островкового аутоиммунитета и СД 1 [11].

Исследования показали, что у лиц с риском развития СД 1 типа, заболевание имеет неразрывный процесс, который последовательно прогрессирует через различные идентифицируемые стадии до появления клинических симптомов, что поспособствовало выделению нескольких стадий СД 1.

Стадия 1: Аутоиммунный процесс. На этой стадии отсутствуют клинические проявления и повышение уровня глюкозы в крови. Она характеризуется клеточным аутоиммунным процессом, который определяется по наличию в крови аутоантител. Длительность первой стадии может составлять месяцы или годы.

Стадия 2: Дисгликемия. На этой стадии к клеточному аутоиммунному процессу присоединяется нарушение углеводного обмена, что проявляется нестойкой гипергликемией, но клинические проявления еще отсутствуют.

Стадия 3: Клинический СД 1. Третья стадия проявляется классической клинической картиной заболевания, включающей полиурию, полидипсию, потерю веса и другие симптомы.

Стадия 4: Сформировавшийся СД. [12].

Клиника СД может варьировать от незначительных проявлений до диабетического кетоацидоза (ДКА), а в некоторых случаях до коматозного состояния. Скорость прогрессирования заболевания от первых клинических проявлений до развития ДКА у пациентов различно, её продолжительность у детей 2 лет может составлять несколько дней, тогда как у подростков до нескольких месяцев.

Характерными жалобами для СД 1 в дебюте заболевания являются полиурия и жажда, слабость и утомляемость, полифагия с потерей веса, периодическое нарушение зрения, ночной энурез, нарушения со стороны наружных половых органов. При появлении данных жалоб, развитие ДКА возможно в сроки от нескольких дней до нескольких месяцев.

Для диагностики ранней доклинической фазы важно иммунологическое обследование. При появлении положительных аутоантител риск развития СД1 повышается до 40–70% [13], [14].

В настоящее время при скрининге определяют следующие виды аутоантител: островково-клеточные цитоплазматические аутоантитела – ICA, аутоантитела к инсулину – IAA, аутоантитела к глютаматдекарбоксилазе – GAD, тирозинфосфатазе – IA-2A. Считается, что эти антитела появляются за несколько лет до манифестации заболевания и выявляются с частотой от 50 до 90% в дебюте СД1 против 1% – в популяции. Относительно недавно были выявлены новые аутоантитела к транспортеру цинка 8, который является также одним из антигенов β-клеток. Считается, что эти антитела могут обнаруживаться у 26% больных СД1, с отрицательным результатом к другим 3 видам аутоантител. При развитии сниженной инсулиновой секреции риск заболевания составляет 70–90% в течение 10-летнего периода наблюдения [15], [16], [17].

Доказано, что инсулинозависимая форма сахарного диабета является хроническим заболеванием, но правильная поддерживающая и своевременно подобранная терапия позволяет сохранить высокое качество жизни больных [18].

После установления диагноза и начала инсулинотерапии СД 1 типа имеет хроническое течение с периодами компенсации углеводного обмена и фазами декомпенсации с явлениями кетоза/ДКА или без них. Декомпенсация заболевания может быть обусловлена как нарушениями в контроле заболевания со стороны пациента (редкий контроль гликемии, несоблюдение рекомендаций по питанию и режиму инсулинотерапии), прекращением подачи инсулина при использовании инсулиновой помпы по различным причинам, так и вследствие возникновения интеркуррентных заболеваний.

Примерно у 80% детей с СД 1 вскоре после начала инсулинотерапии наблюдается частичная ремиссия СД 1, или «медовый месяц», продолжительность которого составляет от нескольких недель до полугода. Ремиссия СД является временной и не означает излечения СД.

Прогнозирование СД является первым этапом в разработке профилактических мероприятий, которые наиболее эффективны на ранних доклинических стадиях.

### Клинический случай

Девочка Д., 8 лет во время школьных каникул, находясь у бабушки, почувствовала слабость, повышенную утомляемость, потерю аппетита, жажду. До этого момента никакой симптоматики у ребенка ранее не наблюдалось, девочка чувствовала себя здоровой, посещала школу, оздоровительные занятия в бассейне 3 раза в неделю.

Бабушка, обеспокоенная снижением аппетита девочки, начала кормить ее дробно (6 раз в день) небольшими порциями, но состояние ребенка в динамике ухудшалось - вялость, рассеянность, потеря массы тела (с 24 кг до 21.2 кг) нарастали. Ответы на вопросы были односложны и монотонны.

Утром следующего дня открылась рвота фонтаном. Рвотные массы состояли из остатков непереваренной пищи предыдущего дня. Состояние ребенка ухудшалось, появилась отдышка, и мать незамедлительно вызвала бригаду скорой медицинской помощи (СМП).

Предварительный диагноз – острая кишечная инфекция (ОКИ). Рекомендовано: адсорбенты и обильное питье. На следующие сутки у девочки появились разлитые абдоминальные боли, задержка стула и она полностью отказывалась от приема пищи и воды, открылась повторная рвота.

Бригадой СМП ребенок был доставлен в приемное отделение ДОКБ с диагнозом: острый аппендицит неуточненный? ОКИ?

Жалобы при поступлении: боли в животе, рвота, повышение температуры тела до 37,1, запах ацетона изо рта.

Проведено комплексное клиничко-лабораторно-функциональное обследование.

Соматический статус: общее состояние тяжелое по заболеванию, самочувствие страдает: слабость, вялость, адинамия. Сознание ясное. Аппетит снижен. Телосложение правильное, резко пониженного питания. Рост=132 см. Вес-21,2 кг. ИМТ=12,1(белково-энергетическая недостаточность I степени). Кожный покров сухой при пальпации, тургор ткани снижен, отеков и пастозности нет. Лимфатические узлы пальпаторно не увеличены. Костно-мышечная система без видимой патологии. Дыхание шумное, выдох удлинён. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД=38 в мин. Сердечно-сосудистая система: тоны приглушены, ритмичные, тахикардия. Перкуторно границы сердца в пределах возрастной нормы. ЧСС=128 в мин., АД: 99/60 мм.рт.ст. Органы пищеварения: язык густо обложен беложелтым налётом, сухой, губы сухие. Выраженный запах ацетона изо рта. Живот запавший, чувствует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Стул после клизмы. Мочевыделение свободное, безболезненное.

Неврологический статус: в сознании, заторможена, на вопросы отвечает односложно, гиподинамия, фотореакция живая, судорог на момент осмотра нет.

Изменения в лабораторных и инструментальных обследованиях:

- Общий анализ крови (Hb 142 г/л, Гематокрит 39.7%, Эр 4,95 x 10<sup>12</sup>/л, Лейкоциты 24.9 x 10<sup>9</sup>/л, Тромбоциты 296 x 10<sup>9</sup>/л, Лимфоциты 26.5% Нейтрофилы палочкоядерные 15%, сегментоядерные 73% Моноциты 2,8%, Эозинофилы 8,2%, Базофилы 1%).

- Биохимический анализ крови (глюкоза в динамике 4,1 ммоль/л; 11.1 ммоль/л; 21,5 ммоль/л; лактат 2,2 ммоль/л).

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (реактивные изменения печени и поджелудочной железы).

Клинический диагноз: СД I типа. Кетоацидоз.

По тяжести состояния госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Назначена инсулинотерапия через линеомат (0.1 ЕД/кг/час) препаратом «Актропид» и посиндромная терапия.

Состояние ребенка улучшилось, уровень глюкозы опустился до 3,85 ммоль/л, в связи с этим девочка была переведена в специализированное профильное отделение для дальнейшего лечения и динамического наблюдения.

Данный клинический случай демонстрирует сложности в диагностике СД I типа на начальных этапах его проявления, так как симптоматика данного заболевания возникает только тогда, когда подавляющее большинство β-клеток погибает и возникает абсолютная недостаточность инсулина. Клинические признаки сахарного диабета I типа

чаще всего сходны с симптоматикой кишечной инфекции или хирургической патологии, что также усложняет диагностику данного заболевания.

### Выводы

1) Обязательное проведение экспресс-диагностики с использованием тест-систем на дому не решит проблему глобально, но сократит время на постановку клинического диагноза.

2) Скрининг, определяющий аутоантитела к клеткам островкового аппарата поджелудочной железы при диспансеризации условно здоровых детей, может помочь выделить группу риска по дебюту СД I типа и начать лечение на втором доклиническом этапе, когда еще есть вероятность сохранности большинства клеток островков Лангерганса.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. IDF Diabetes Atlas. – Brussels : International Diabetes Federation, 2019. – URL: <https://www.diabetesatlas.org/en> (accessed 07.02.2022)
2. Dabelea D. Etiological Approach to Characterization of Diabetes Type: The SEARCH for Diabetes in Youth Study / D. Dabelea et al. // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – № 7. – P. 1628-1633.
3. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Vol. 19. – P. 28-46.
4. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality / Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – № 1. – P. 45-53.
5. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort / Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group // *JAMA ophthalmology*. – 2016. – Vol. 134. – № 2. – P. 137-145.
6. Дедов И.И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2011 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К.Викулова и др. –URL: [https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12759?locale=ru\\_RU](https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12759?locale=ru_RU) (дата обращения: 07.02.2022)
7. Базарбекова Р.Б. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета / Р.Б. Базарбекова, М.Е. Зельцер, Ш.С. Абубакирова. – Алматы, 2011 – 36 с.
8. Дедов И.И. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов и др. // *Сахарный диабет*. – 2011. – №1. – С. 95-105.
9. Гарднер Д. Базисная клиническая эндокринология / Д. Гарднер, Д. Шобек // *Сах.диаб.* – 2019. – С. 269.
10. Fillppi C.M. Viral trigger for type 1 diabetes / C.M. Fillppi, M.G. von Herrath // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2863-2871
11. Olkarinen M. Detection of enteroviruses in Intenstine of type 1 diabetic patients / M. Olkarinen, S. Tauriainen, T. Honkanen et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 151. – P. 71-75.
12. Insel R.A. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association / R.A. Insel et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – № 10. – P. 1964-1974.
13. Ziegler A.G. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children / A.G. Ziegler et al. // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309. – № 23. – P. 2473.
14. Пекарева Е.В. Маркеры апоптоза у больных сахарным диабетом 1-го типа в дебюте заболевания / Е.В. Пекарева, Т.В. Никонова, В.А. Горельшева и др. // *Сах. диабет*. – 2009. – № 2 (4). – С. 86-89.
15. Bingley P.J. The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. Progression to type 1 diabetes in islet cell antibodypositive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk / P.J. Bingley, E.A.M. Gale // *Diabetologia*. – 2006. – № 49. – P. 881-890.
16. Winter W.E. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1 diabetes / W.E. Winter, N. Harris, D. Schatz // *Clinical Diabetes*. – 2002 – Vol. 20(4). – P. 183-191.
17. Wenzlau J.M. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes / J.M. Wenzlau, K. Juhl, L. Yu et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences (U.S.)*. – 2007. – Vol. 104(43). – P. 17040-17045.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 2017.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. IDF Diabetes Atlas. – Brussels : International Diabetes Federation, 2019. – URL: <https://www.diabetesatlas.org/en> (accessed 07.02.2022)
2. Dabelea D. Etiological Approach to Characterization of Diabetes Type: The SEARCH for Diabetes in Youth Study / D. Dabelea et al. // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – № 7. – P. 1628-1633.

3. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Vol. 19. – P. 28-46.
4. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality / Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – № 1. – P. 45-53.
5. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort / Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group // *JAMA ophthalmology*. – 2016. – Vol. 134. – № 2. – P. 137-145.
6. Dedov I.I. Jepidemiologicheskie harakteristiki saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym registra saharnogo diabeta na 01.01.2011 [Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the diabetes registry as of 01.01.2011] / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.K. Vikulova [et al.] – URL: [https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12759?locale=ru\\_RU](https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12759?locale=ru_RU) (accessed: 07.02.2022) [in Russian]
7. Bazarbekova R.B. Konsensus po diagnostike i lecheniju saharnogo diabeta [Consensus on the diagnosis and treatment of diabetes mellitus] / R.B. Bazarbekova, M.E. Zel'cer, Sh.S. Abubakirova. – Almaty, 2011 – 36 p. [in Russian]
8. Dedov I.I. Proekt "Konsensus soveta jekspertov Rossijskoj asociacii jendokrinologov (RAJe) po iniciacii i intensivacii saharosnizhajushhej terapii SD 2 tipa" [Project "Consensus of the Council of Experts of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) on the initiation and intensification of hypoglycemic therapy for type 2 diabetes"] / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.S. Ametov et al. // *Saharnyj diabet [Diabetes]*. – 2011. – №1. – P. 95-105. [in Russian]
9. Gardner D. Bazisnaja klinicheskaja jendokrinologija [Basic clinical endocrinology] / D. Gardner, D. Shobek // *Sah.diab. [Diabetes]*. – 2019. – P. 269. [in Russian]
10. Fillppi C.M. Viral trigger for type 1 diabetes / C.M. Fillppi, M.G. von Herrath // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2863-2871
11. Olkarinen M. Detection of enteroviruses in Intenstine of type 1 diabetic patients / M. Olkarinen, S. Tauriainen, T. Honkanen et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 151. – P. 71-75.
12. Insel R.A. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association / R.A. Insel et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – № 10. – P. 1964-1974.
13. Ziegler A.G. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children / A.G. Ziegler et al. // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309. – № 23. – P. 2473.
14. Pekareva E.V. Markery apoptoza u bol'nyh saharnym diabetom 1-go tipa v debjute zabojevanija [Markers of apoptosis in patients with type 1 diabetes mellitus at the onset of the disease] / E.V. Pekareva, T.V. Nikonova, V.A. Gorelysheva et al. // *Sah. diab. [Diabetes]*. – 2009. – № 2 (4). – P. 86-89. [in Russian]
15. Bingley P.J. The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. Progression to type 1 diabetes in islet cell antibodypositive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk / P.J. Bingley, E.A.M. Gale // *Diabetologia*. – 2006. – № 49. – P. 881-890.
16. Winter W.E. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1 diabetes / W.E. Winter, N. Harris, D. Schatz // *Clinical Diabetes*. – 2002 – Vol. 20(4). – P. 183-191.
17. Wenzlau J.M. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes / J.M. Wenzlau, K. Juhl, L. Yu et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences (U.S.)*. – 2007. – Vol. 104(43). – P. 17040-17045.
18. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus] / Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Ju. Majorov. – 2017. [in Russian]