

doi : 10.52485/19986173_2022_3_18

УДК:616-008.62

Быков Ю.В., Батурин В.А., Волков Е.Е.

УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К ДОФАМИНОВЫМ И NMDA РЕЦЕПТОРАМ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017,
г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

Цель исследования. Оценить и проанализировать уровень аутоантител (ААТ) к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза (ДКА).

Материалы и методы. В исследование включено 76 детей, из них 38 детей (группа исследования) составили пациенты с сахарным диабетом (СД) 1-го типа на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) и 38 условно здоровых детей (группа контроля). Дети из группы исследования, были разделены на три подгруппы: ДКА 1 степени (n=22); ДКА 2 степени (n=12); ДКА 3 степени (n=4). Выполнено определение ААТ в сыворотке крови к дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) и к глутаматергическим рецепторам первого типа (NMDAR1). 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 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 ($p=0,000$) и 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 степени). Показана корреляционная связь между высокими значениями ААТ и нарушениями уровня сознания.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении глутаматергической и дофаминергической систем при ДКА у детей с СД 1-го типа, что указывает на наличие мозговой дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, аутоантитела, дофаминовые рецепторы, NMDA рецепторы, дети.

Bykov Yu.V., Baturin V. A., Volkov E. E.

LEVELS OF AUTOANTIBODIES AGAINST DOPAMINE AND NMDA RECEPTORS IN CHILDREN DEPENDING ON THE SEVERITY OF DIABETIC KETOACIDOSIS

Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

The aim of the research. To measure and analyze the levels of autoantibodies (AAB) against dopamine and NMDA receptors in children in relation to the severity of diabetic ketoacidosis (DKA).

Materials and methods. The study included 76 children, of which 38 children (study group) had type 1 diabetes mellitus (DM) and diabetic ketoacidosis (DKA) and 38 were apparently healthy children (control group). The study group children were divided into three subgroups: grade 1 DKA (n=22); grade 2 DKA (n=12); and grade 3 DKA (n=4). Blood serum samples were analyzed to measure the levels of AAB to type 2 dopamine receptors (DAR2) and type 1 glutamatergic receptors (NMDAR1). Statistical data were processed using the Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, and Spearman's rank correlation coefficient. The statistical significance level was specified as $p < 0.05$.

Results. The largest clinical impairments in the level of consciousness and biochemical parameters were discovered in children with grade 3 DKA. All patients with DKA had elevated mean levels of AAB against both NMDAR1, amounting to 3.82 [3.0-5.59] U/mL compared with 1.12 [0.65-1.64] U/mL ($p=0.000$) in apparently healthy children, and DAR2, amounting to 7.24 [3.84-12.19] U/mL compared with 2.13 [1.45-

3.15] U/mL ($p=0.000$) in the control group patients. The elevation of the levels of AAB against NMDAR1 and DAR2 was discovered to depend on the clinical severity of DKA (with the maximal concentrations found in grade 3 DKA). A correlation was shown to exist between elevated levels of AAB and consciousness impairments.

Conclusion. The obtained results indicate the impairment of the glutamatergic and dopaminergic systems in DKA in children with type 1 DM, which points at the presence of brain dysfunction.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, autoantibodies, dopamine receptors, NMDA receptors, children.

Сахарный диабет (СД) 1 типа является наиболее частым хроническим аутоиммунным заболеванием в детском и подростковом возрасте, его распространенность неуклонно растет, особенно у детей младшего и дошкольного возраста [1]. Данное заболевание 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 типа, который диагностируется до 60% случаев у детей и подростков с данной эндокринопатией [1]. ДКА может иметь тяжелые последствия для детского организма, в первую очередь за счет поражения центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Недавние исследования показали, что максимально ранний скрининг аутоантител (ААТ) к β -клеткам поджелудочной железы у детей на «преддиабетической» стадии СД 1 типа, может снизить риски проявления ДКА, что в свою очередь приведет к уменьшению частоты госпитализаций и их стоимости [1].

В связи с выраженностью нарушений в ЦНС на фоне ДКА, особую актуальность приобретает своевременная диагностика мозговой дисфункции при данном осложнении [4]. Известно, что глутаматергические рецепторы (NMDAR) участвуют в синаптической пластичности головного мозга (память, обучение), а также в процессах выживания и гибели нейронов [5]. ААТ к NMDAR, по-видимому, являются одними из наиболее распространенных и клинически значимых аутоиммунных ААТ, выявленных за последние десятилетия [6]. Недавнее исследование продемонстрировало, что повышенное содержание ААТ к NMDAR может вызывать повреждение нейронов головного мозга путем усиления процессов эксайтотоксичности, за счет гиперстимуляции рецепторов к глутамату [6]. Дофамин является важнейшим нейромедиатором, и именно дофаминергическая дисфункция лежит в основе многообразной патологии при поражении головного мозга [7]. Дофаминовые рецепторы 1-го и 2-го классов (DAR1 и DAR2) считаются наиболее изученными, приводятся данные, что высокое содержание ААТ к DAR2 может провоцировать мозговую дисфункцию, так как именно данный класс рецепторов к дофамину тесно связан с контролем поведения [8].

В наших предыдущих исследованиях было обнаружено максимальное увеличение ААТ к NMDAR и DAR2 именно у детей с хроническим течением СД 1 типа на фоне ДКА, по сравнению с детьми на фоне дебюта данного заболевания [9]. Обнаруженное нами высокое содержание ААТ к рецепторам глутамата и дофамина было выявлено у детей и подростков на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций с проявлениями ДКА [9]. В этой работе нам представилось интересным проследить уровень ААТ к NMDAR и DAR2 на этапе ДКА, в зависимости от клинической тяжести данного осложнения при СД 1 типа в детском возрасте.

Цель исследования: оценить и проанализировать уровень ААТ к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести ДКА.

Материал и методы. В открытое слепое контролируемое исследование вошло 76 детей (40 мальчиков и 36 девочек, средний возраст $11,06 \pm 0,48$ лет), из них 38 детей (группа исследования) составили пациенты с СД 1 типа и 38 условно здоровых детей (группа контроля), находившиеся на лечении в детской городской клинической больнице им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя. В группу исследования вошли 19 мальчиков и 18 девочек (средний возраст – $10,89 \pm 0,74$ лет), в группу контроля – 21 мальчик и 18 девочек (средний возраст – $11,2 \pm 0,64$ лет). 16 детей (22,2%) из группы исследования составили дети с впервые выявленным СД 1 типа и 22 ребенка (57,8%) – с ранее диагностированным СД 1 типа. В

контрольную группу были включены дети, которые были госпитализированы в плановом порядке в гастроэнтерологическое отделение, с проявлениями хронического гастрита и гастродуоденита (вне стадии обострения), для коррекции поддерживающей терапии.

Критерии включения в группу исследования:

1. Пациенты с диагнозом СД 1 типа, подтвержденным клинико-лабораторными критериями.
2. Проявления ДКА слабой, средней или тяжелой степени тяжести (ДКА 1, 2 и 3 степени).
3. Возраст детей от 4-х лет (для информативной оценки по шкале ком Глазго – ШКГ).

Критерии исключения из группы исследования:

1. Наличие любой психоневрологической сопутствующей патологии.
2. Отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Отсутствие любой острой патологии или обострения хронических заболеваний.
2. Возраст детей от 4-х лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

1. Наличие любой психоневрологической сопутствующей патологии.
2. Отказ родителей или законных представителей от участия детей в исследовании.

Все пациенты из группы исследования были экстренно госпитализированы в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) с проявлениями ДКА. Степень тяжести ДКА определяли в соответствии с выраженностью клинических проявлений (таблица 1), согласно отечественной классификации [10], адаптированной к западным критериям градации ДКА – «International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)» (2009 год) [11]. По степени тяжести, пациенты из группы исследования были подразделены на три подгруппы: первая – ДКА 1 степени (n=22); вторая – ДКА 2 степени (n=12); и третья – ДКА 3 степени (n=4). У всех пациентов из третьей подгруппы были диагностированы проявления отека головного мозга (ОГМ).

Таблица 1

Клинические критерии тяжести ДКА

ДКА 1 степени (ДКА слабой степени по критериям ISPAD)	ДКА 2 степени (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD)	ДКА 3 степени (тяжелый ДКА по критериям ISPAD)
- оглушение; - тахипноэ; - гипорефлексия; - тахикардия; - тошнота, рвота; - боли в животе, - запах ацетона изо рта; - полиурия.	- сопор; - глубокое шумное дыхание (одышка Куссмауля); - выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония; - выраженная тахикардия; - артериальная гипотония; - многократная рвота; - запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии.	- отсутствие сознания (кома); - арефлексия; - частый нитевидный пульс; - резкая дегидратация; - «мраморность» или серая окраска кожи; - пастозность и отеки голеней; - рвота цвета кофейной гущи; - олигоанурия; - глубокое шумное дыхание (дыхание Куссмауля) или периодическое дыхание (дыхание Чейна—Стокса).

Оценку нарушения уровня сознания проводили по ШКГ [12], с интерпретацией: 15 баллов – сознание ясное; 13-14 баллов – умеренное оглушение; 11-12 баллов – глубокое оглушение; 9-10 баллов – сопор; менее 8 баллов – кома. Всем пациентам с СД 1 типа было проведено лабораторно-инструментальное обследование и лечение согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2021)» [13]. Показатели глюкозы крови, гликированного гемоглобина, биохимических показателей и кетонов в моче определяли по стандартным методикам. Все пациенты при поступлении были проконсультированы эндокринологом, педиатром и окулистом.

Сразу при поступлении в ПРИТ пациенты получали лечение: инфузионная терапия (кристаллоидные растворы: 0,9% NaCl, 10% глюкоза) из расчета суточной физиологической

потребности + 20-50 мл/кг/сут исходя из степени дегидратации; раствор 4% KCl в/в капельно на базе инфузионной терапии, в дозе 3-6 мэкв/кг/сут (в зависимости от выраженности гипокалиемии); инсулины короткого действия (Актрапид) в средней дозе 1 ЕД/кг/сут в/в через инфузомат, со скоростью зависящей от уровня гликемии. При диагностике отёка головного мозга (ОГМ) к лечению были добавлены противоотечная терапия (15% р-р маннита 1-1,5 гр/кг в/в капельно, фуросемид 1мг/кг/сут в/в); глюкокортикостероиды (преднизолон) 2-3 мг/кг/сут в/в в 4 введения. Двум детям с проявлениями ОГМ потребовалась интубация трахеи и последующий перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Пробы венозной крови на ААТ к дофаминовым и глутаматергическим рецепторам брали всем пациентам непосредственно при поступлении в стационар. Детям из группы исследования (пациенты с СД) забор крови проводился в круглосуточном режиме, детям из контрольной группы – в утренние часы, в день планового поступления. Количественное определение ААТ в сыворотке крови (ЕД/мл) у исследуемых детей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Методика определения уровня ААТ (IgG) к дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) и к глутаматергическим рецепторам первого типа (NMDAR1), основывалась на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и человеческими рекомбинантными антигенами (производство Cloud-Clone Corp, США) в ИФА тест-системах. Определение ААТ проводилось в лаборатории «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии», г. Ставрополь (руководитель профессор Батулин В. А.). Сотрудники лаборатории были ослеплены при определении концентрации ААТ в группе исследования и контроля.

Все родители детей или их законные представители давали письменное согласие на участие в исследовании. На данное исследование было получено одобрение со стороны локального этического комитета Ставропольского Государственного Медицинского Университета.

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoftInc., США) 10.0. Данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$). С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (Me 25–75%), для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Для изучения взаимосвязей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости (p-value) был принят за $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В зависимости от клинической степени ДКА, дети из группы исследования имели различия в клинико-лабораторных показателях (таблица 2 и 3). Так, нарушение уровня сознания было максимально выражено при ДКА 3 степени, по сравнению с пациентами с ДКА 2 степени; дети с ДКА 1 степени имели минимальные нарушения.

Таблица 2

Нарушение уровня сознания по ШКГ у детей с СД 1-го типа на этапе декомпенсации заболевания в зависимости от степени ДКА (n=38)

Клиническая степень ДКА	ДКА 1 степени (n=22)	ДКА 2 степени (n=12)	ДКА 3 степени (n=4)
Средние баллы по ШКГ	15,0 [14,0; 15,0]	14,0 [12,5; 14,5]	11,5 [10,5; 13,0]*

Примечание: * – статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса между тремя подгруппами исследования в зависимости от тяжести течения ДКА ($p=0,019$).

Если говорить о лабораторных показателях, то и здесь максимальные изменения были диагностированы в третьей подгруппе пациентов с СД 1-го типа с ДКА 3 степени (таблица 3).

Например, выявлены статистически значимые различия между биохимическими показателями у пациентов с ДКА 3 степени, по сравнению с ДКА 2 и 1 степени тяжести: по гипергликемии ($p=0,009$), гипокалиемии ($p=0,0037$), гипонатриемии ($p=0,02$) и повышенному уровню креатинина ($p=0,003$). Отличия между пациентами трех подгрупп были обнаружены и по высоким значениям HbA1c: 8,6 [8,1; 9,1]% при ДКА 3 степени; 7,3 [6,9; 7,8]% при ДКА 2 степени; 6,6 [6,2; 6,9]% при ДКА 1 степени ($p=0,043$). По содержанию кетоновых тел в моче статистически значимых различий между подгруппами пациентов выявлено не было.

Таким образом, мы наблюдали ухудшение неврологических и лабораторных показателей по ходу клинического утяжеления течения ДКА, что было отмечено и другими авторами в педиатрической практике [14].

Таблица 3

Лабораторные показатели у детей с СД 1-го типа на этапе декомпенсации заболевания в зависимости от степени ДКА

Лабораторный показатель	ДКА 1 степени (n=22)	ДКА 2 степени (n=12)	ДКА 3 степени (n=4)	Норма (по показателям локальной лаборатории)
Глюкоза крови (ммоль/л)	18,8 [14,3; 20,1]	23,5 [19,2; 25,4]	28,1 [24,6; 31,0] ^А	3,9–5,9
Ацетон мочи (ммоль/л)	15 [8; 15]	15,2 [11,5; 15]	15 [15; 15]	0
HbA1c (%)	6,6 [6,2; 6,9]	7,3 [6,9; 7,8]	8,6 [8,1; 9,1] ^Б	<6
K ⁺ (ммоль/л)	4,35 [4,2; 4,7]	4,2 [3,9; 4,4]	3,35 [3,15; 3,55] ^В	3,6–5
Na ⁺ (ммоль/л)	135,5 [133,0; 137,0]	134,5 [129,0; 136,0]	128,5 [127,0; 129,5] ^Г	135–144
Креатинин (мкмоль/л)	59,35 [58,2; 63,2]	66,75 [63,4; 68,8]	71,2 [70,25; 71,4] ^Д	37–63

Примечание: статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса между тремя подгруппами исследования в зависимости от тяжести течения ДКА: А – $p=0,009$ (глюкоза крови); Б – $p=0,043$ (HbA1c); В – $p=0,0037$ (K⁺); Г – $p=0,02$ (Na⁺); Д – $p=0,003$ (креатинин).

У пациентов с СД 1 типа (группа исследования) было диагностировано повышение средних значений ААТ как к рецепторам глутамата, так и к дофаминовым рецепторам. Так, средние показатели ААТ к NMDAR1 у детей на стадии декомпенсации с проявлениями ДКА на фоне СД 1-го типа были практически в 3 раза выше, по сравнению с условно здоровыми детьми: 3,82 [3,0; 5,59] ЕД/мл и 1,12 [0,65; 1,64] ЕД/мл, соответственно ($p=0,000$). При этом минимальные показатели ААТ к NMDAR1 в группе исследования составили 2,11 ЕД/мл, а максимальные – 17,44 ЕД/мл. У условно же здоровых детей минимальные показатели ААТ к рецепторам глутамата определялись на уровне 0,14 ЕД/мл, максимальные на уровне 2,32 ЕД/мл (рисунок 1). Что касается ААТ к DAR2, то они так же были существенно выше у пациентов с СД 1-го типа с проявлениями ДКА – 7,24 [3,84; 12,19] ЕД/мл, по сравнению с пациентами из группы контроля – 2,13 [1,45; 3,15] ЕД/мл ($p=0,000$). Минимальные значения ААТ к дофаминовым рецепторам у пациентов с СД 1-го типа составили 1,8 ЕД/мл, максимальные 178,3 (!) ЕД/мл, у детей из группы контроля минимальные показатели составили 0,23 ЕД/мл, максимальные – 4,16 ЕД/мл. Интересно, что средние показатели ААТ к рецепторам глутамата (3,82 [3,0; 5,59] ЕД/мл) и дофаминовым рецепторам (7,24 [3,84; 12,19] ЕД/мл) в группе пациентов с СД 1 типа не имели достоверных различий.

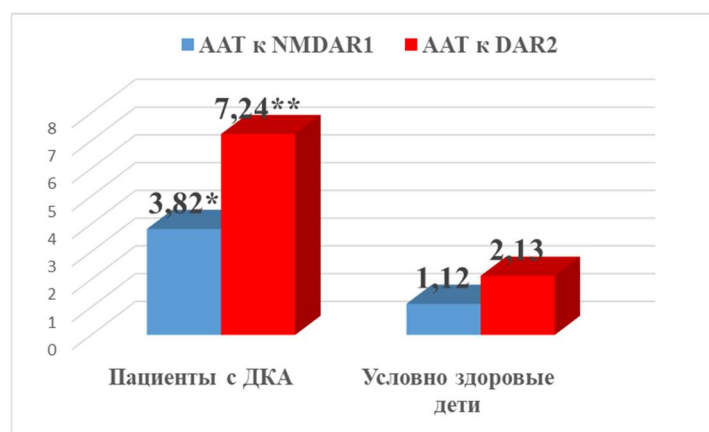


Рис. 1. Сравнительный анализ ААТ к NMDAR1 и DAR2 (ЕД/мл) у детей на фоне декомпенсации заболевания (n=38) и условно здоровых детей (n=38)

Примечание: статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни между двумя группами исследования: * – $p=0,000$ (ААТ к NMDAR1); ** – $p=0,000$ (ААТ к DAR2)

Таким образом, у детей с СД 1 типа на этапе ДКА обнаружена мозговая дисфункция, за счет нарушения в глутаматергической и дофаминергической системах.

При разделении основной группы исследования, на три подгруппы в зависимости от клинической тяжести течения ДКА, обращает на себя внимание, что максимальные средние значения ААТ как к глутаматергическим, так и дофаминовым рецепторам были зафиксированы именно у пациентов с ДКА 3 степени ($p=0,000$, рисунок 2). Так, средние значения ААТ к NMDAR1 при ДКА 3 степени составили 15,92 [12,98; 18,7] ЕД/мл (минимальное значение – 11,57 ЕД/мл, максимальное – 18,9 ЕД/мл). При ДКА 2 степени отмечалось почти трехкратное уменьшение средних показателей ААТ к NMDAR1 – 5,6 [4,06; 7,7] ЕД/мл (минимальное значение – 3,2 ЕД/мл, максимальное значение – 12,11 ЕД/мл), а при ДКА 1 степени эти значения были минимальные 3,08 [2,24; 4,91] ЕД/мл (минимальное значение – 1,64 ЕД/мл, максимальное значение – 6,49 ЕД/мл). Схожая картина по динамике отмечалась и по ААТ к дофаминовым рецепторам. Максимальные показатели средних значений ААТ к DAR2 были выявлены именно при ДКА 3 степени – 15,95 [13,81; 95,78] ЕД/мл (минимальное значение – 12,1 ЕД/мл, максимальное – значение 175,1 ЕД/мл). Затем отмечалось регрессия средних показателей: при ДКА 2 степени – 10,66 [7,24; 15,33] ЕД/мл (минимальное значение – 2,2 ЕД/мл, максимальное значение – 17,5 ЕД/мл), при ДКА 1 степени 3,98 [2,67; 4,85] ЕД/мл (минимальное значение – 1,8 ЕД/мл, максимальное значение – 8,49 ЕД/мл).

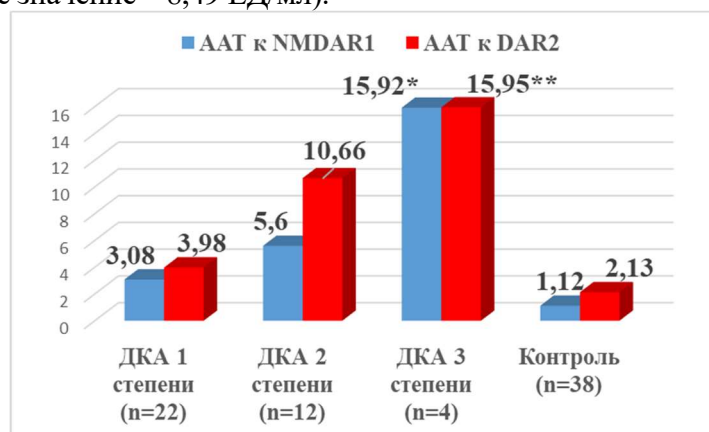


Рис. 2. Сравнительный анализ ААТ к NMDAR1 и DAR2 (ЕД/мл) в зависимости от тяжести ДКА.

Примечание: статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса между тремя подгруппами исследования в зависимости от тяжести течения ДКА: * – $p=0,000$ (ААТ к NMDAR1); ** – $p=0,000$ (ААТ к DAR2).

Можно сделать вывод, что степень мозговой дисфункции, за счет нарушения в глутаматергической и дофаминергической системах, зависит от выраженности клинических проявлений ДКА.

При анализе взаимосвязей (коэффициент Спирмена) между средними значениями ААТ к глутаматергическим и дофаминовым рецепторам и клинико-лабораторными показателями (таблица 2 и 3), у пациентов с ДКА 3 степени ($n=4$) статистически значимой корреляции между изучаемыми признаками выявлено не было. У пациентов с ДКА 2 степени ($n=12$) положительная корреляция была выявлена между ААТ к NMDAR1 и к DAR2 ($r=0,68$, $p=0,014$), между нарушениями уровня сознания по ШКГ и средними значениями ААТ к NMDAR1 ($r=0,88$, $p=0,002$) и ААТ к DAR2 ($r=0,68$, $p=0,023$). Между другими изучаемыми лабораторными признаками у пациентов с ДКА 2 степени значимой связи обнаружено не было. Что касается взаимосвязи между выявленными признаками у детей из подгруппы с ДКА 1 степени ($n=22$), то и в данном случае, выявлена положительная корреляционная связь между ААТ к NMDAR1 и к DAR2 ($r=0,47$, $p=0,02$), а также между нарушениями сознания по ШКГ и ААТ к DAR2 ($r=0,59$, $p=0,003$). Других статистически значимых корреляционных связей между изучаемыми признаками у детей с ДКА 1 степени обнаружено не было.

Таким образом, обнаруженные нами высокие показатели уровня ААТ к NMDAR у пациентов с СД 1-го типа на этапе ДКА могут свидетельствовать о повреждении нейронов головного мозга в результате процессов эксайтоксичности, 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 приводит к церебральной недостаточности [8]. Полученные нами 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.

Данное исследование имело определенные ограничения: отсутствие рандомизации и двойного слепого контроля. В связи с этим в будущем требуются дальнейшие исследования в данной области, с более строгими критериями доказательной медицины.

Заключение. Результаты исследования показали, что у детей с СД 1 типа на этапе декомпенсации заболевания (ДКА), имеются проявления нарушения ЦНС, за счет глутаматергической и дофаминергической дисфункции. Выраженность церебральной недостаточности, по результатам повышенного содержания ААТ к рецепторам дофамина и глутамата, зависела от клинической тяжести течения ДКА. С учетом того факта, что повышение ААТ к DAR2 и NMDAR1 является процессом постепенным [6], можно предположить, что максимально ранняя диагностика на данный спектр ААТ у детей с СД 1-го типа может предсказать и предотвратить как клинические проявления ДКА, так и нарушения в ЦНС по ходу развития этого осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу. Быков Ю.В. (60%) – разработка дизайна исследования, литературный поиск и анализ по заявленной теме, сбор материала, оценка соответствия критериям включения/исключения, написание текста статьи. Батурин В.А. (20%) – коррекция дизайна исследования, дополнения по выводам, утверждение окончательного варианта. Волков Е.В. (20%) – статистическая обработка материала.

Список литературы:

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. DOI: 10.1159/000525824. Online ahead of print.

2. Pasi R., Ravi K.S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic. *J Family Med Prim Care*. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_975_21
3. Raghunathan V., Jevalikar G., Dhaliwal M., Singh D., Sethi S.K., Kaur P., Singhi S.C. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med*. 2021. 25(12). 1446-1451. DOI: 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. DOI: 10.17458/per.vol17.2019.le.bwwmw. 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. DOI: 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. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000554
7. Klein M.O., Battagello D.S., Cardoso A.R., Hauser D.N., Bittencourt J.C., Correa R.G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019. 39(1). 31-59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3
8. Dale R.C., Merheb V., Pillai S., Wang D., Cantrill L., Murphy T.K., Ben-Pazi H., Varadkar S., Aumann T.D., Horne M.K., Church A.J., Fath T., Brilot F. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012. 135(11). 3453-68. DOI: 10.1093/brain/aws256
9. Быков Ю.В., Батулин В.А., Углова Т.А. 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. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80
10. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М. Практика. 2014. 442.
11. Hanas R., Donaghue K.C., Klingensmith G., Swift P.G. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatr Diabetes*. 2009. 10(12). 1-2. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x
12. Braine M.E., Cook N. The Glasgow Coma Scale and evidence-informed practice: a critical review of where we are and where we need to be. *J Clin Nurs*. 2017. 26(1-2). 280-293. DOI: 10.1111/jocn.13390
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). М. 2021. DOI: 10.14341/DM12802
14. Burcul I., Arambasic N., Polic B., Kovacevic T., Bartulovic I., Catipovic Ardalic T., Markic J. Medicina (Kaunas). Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. 2019. 55(7). 362. DOI: 10.3390/medicina55070362

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. DOI: 10.1159/000525824. Online ahead of print.
2. Pasi R., Ravi K.S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic. *J Family Med Prim Care*. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_975_21
3. Raghunathan V., Jevalikar G., Dhaliwal M., Singh D., Sethi S.K., Kaur P., Singhi S.C. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med*. 2021. 25(12). 1446-1451. DOI: 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. DOI: 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. DOI: 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. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000554
7. Klein M.O., Battagello D.S., Cardoso A.R., Hauser D.N., Bittencourt J.C., Correa R.G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2019. 39(1). 31-59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3
8. Dale R.C., Merheb V., Pillai S., Wang D., Cantrill L., Murphy T.K., Ben-Pazi H., Varadkar S., Aumann T.D., Horne M.K., Church A.J., Fath T., Brilot F. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain.* 2012. 135(11). 3453-68. DOI: 10.1093/brain/aws256
9. Bykov Yu.V., Baturin V.A., Uglova T.A. Estimating the levels of autoantibodies to NMDA and dopamine receptors in children with diabetes mellitus type I, subject to the condition severity. *Medicine.* 2020. 8(2). 73-80. in Russian. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80
10. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Edited by I.I. Dedov and V.A. Peterkova. M. Praktika. 2014. 442. in Russian.
11. Hanas R., Donaghue K.C., Klingensmith G., Swift P.G. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatr Diabetes.* 2009. 10(12). 1-2. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x
12. Braine M.E., Cook N. The Glasgow Coma Scale and evidence-informed practice: a critical review of where we are and where we need to be. *J Clin Nurs.* 2017. 26(1-2). 280-293. DOI: 10.1111/jocn.13390
13. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th issue (expanded). M. 2021. in Russian. DOI: 10.14341/DM12802
14. Burcul I., Arambasic N., Polic B., Kovacevic T., Bartulovic I., Catipovic Ardalic T., Markic J. Medicina (Kaunas). Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. 2019. 55(7). 362. DOI: 10.3390/medicina55070362