

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 3.— С. 26—34.

Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Розділ 2. Стадії діабету 1 типу у дітей і підлітків¹

Jennifer J. Couper, Michael J. Haller, Carla J. Greenbaum, Anette-Gabriele Ziegler, Diane K. Wherrett, Mikael Knip, Maria E. Craig

Ключові слова: Настанови ISPAD, діти, цукровий діабет 1 типу, стадії.

Ця стаття є новою главою у Консенсусі керівних настанов з клінічної практики ISPAD. Повний перелік рекомендацій можна знайти для безкоштовного завантаження на веб-сайті www.ispad.org. Система оцінки доказів, яку використовують у настановах ISPAD, така сама, як і в Американській діабетичній асоціації (див. с. 3 у компендіумі Консенсусу керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2014; *Pediatric Diabetes* 2014;15(suppl. 20):1–3).

1. ЩО НОВОГО

- «Фази» діабету перейменовано на «стадії» відповідно до нової класифікації стадій від 1 до 3.
- До чинників прогнозування цукрового діабету 1 типу (ЦД1 типу) віднесено оцінку його генетичного ризику.
- Оновлено інформацію щодо інтервенційних досліджень, зокрема первинної профілактики, а також на 1-й та 2-й стадіях діабету.

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПРИНЦИПИ

- Особи, в яких родичі першої лінії хворіють на ЦД 1 типу, мають майже в 15 разів вищий відносний ризик його розвитку [1–3]. (А)
- Індивідууми, в яких виявлено два острівцевих антитіла чи більше, належать до тих, хто має 1-шу стадію ЦД 1 типу [4, Американська діабетична асоціація]. (А)
- Діти, в яких є різні види острівцевих антитіл, мають вищий ризик розвитку ЦД 1 типу протягом наступних 15 років порівняно з 10 % тих, хто має один вид острівцевих антитіл [5]. (А)

- Скринінг і втручання до вияву симптомів ЦД 1 типу слід проводити згідно з рекомендаціями певних досліджень. (Е)
- Особи, які перевіряють позитивні генетичні або імунологічні маркери ЦД 1 типу, повинні мати доступ до відповідної інформації про поточні профілактичні дослідження. (Е)
- Ознаки, котрі передбачають діагностику ЦД 2 типу або моногенного, мають включати (але не обмежуватись) сімейний анамнез щодо діабету у родичів першої лінії, наявність ожиріння, acanthosis nigricans, належність до расової або етнічної групи високого ризику зазначених форм діабету і відсутність острівцевих антитіл. (Е)

3. СТАДІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Діабет 1 типу характеризується чотирма стадіями (рис. 1).

Стадія 1. Множинні острівцеві антитіла, нормальний рівень глюкози в крові, відсутність симптомів діабету.

¹Jennifer J Couper, Michael J Haller, Carla J Greenbaum, Anette-Gabriele Ziegler, Diane K Wherrett, Mikael Knip, Maria E Craig ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:20-27. PMID: 30051639 doi: 10.1111/pedi.12734.

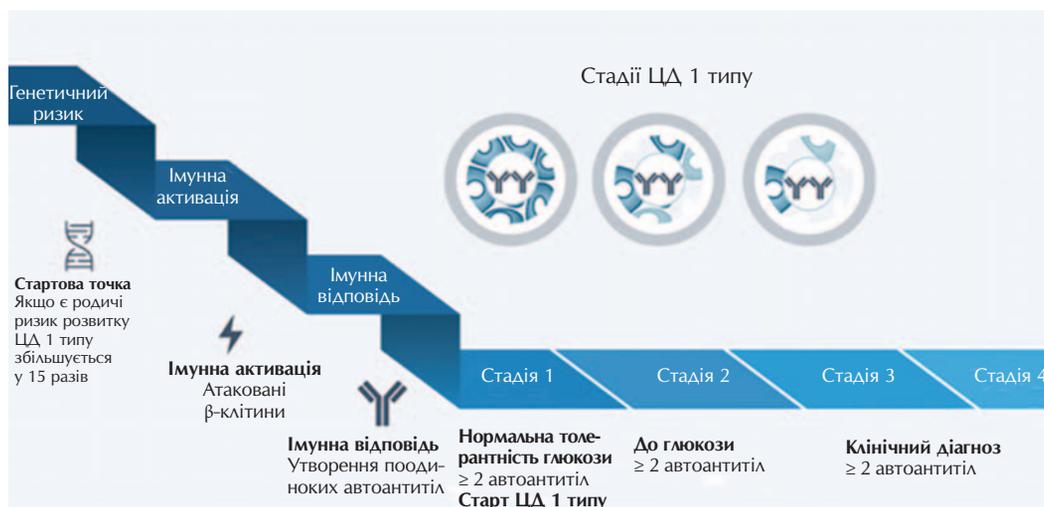


Рис. 1. Стадії цукрового діабету 1 типу (DiabetesTrialNet.org)

Стадія 2. Множинні острівцеві антитіла, підвищений рівень глюкози в крові, відсутність симптомів діабету.

Стадія 3. Автоімунітет острівців, підвищений рівень глюкози в крові, наявність симптомів діабету.

Стадія 4. Тривалий ЦД 1 типу.

4. РИЗИК

Індивідууми з родичами першої лінії, які хворіють на ЦД 1 типу, мають майже в 15 разів вищий відносний ризик його виникнення порівняно з особами без спадковості щодо діабету [1, 3, 6].

В осіб з підвищеним генетичним ризиком ЦД 1 типу мають місце швидке прогресування активації імунітету та розвиток автоімунітету острівців. Утворення двох або більше острівцевих антитіл (стадія 1) в кінцевому підсумку прогресує до дисглікемії (стадія 2), а потім — до симптоматичного ЦД 1 типу (стадія 3).

Однак, принаймні 85 % дітей, у яких розвивається ЦД 1 типу, не мають у сімейному анамнезі цього типу діабету. Частота виникнення ЦД 1 типу в загальній популяції у віці до 20 років становить близько 0,3 %, а серед тих, у кого родичі першої лінії хворіють на ЦД 1 типу, — 5,0 %. Згідно з результатами генетичного дослідження, > 60 різних генетичних варіацій можуть бути ідентифіковані з ЦД 1 типу [7]. На генотип людського лейкоцитарного антигена (HLA) припадає близько 50 % генетичного ризику виникнення ЦД 1 типу [8, 9]. Специфічні комбінації алелей DR і DQ у локусах HLA зумовлюють підвищений або знижений ризик [10]. Гаплотипи з найвищим ризиком — DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 та DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (також визначають як DR3/DR4 або DQ2/DQ8, які є однаковими за значенням). У загальній популяції гетерозиготи за DR3/DR4 (DQ2/DQ8) мають у 30 разів вищий ризик виникнення автоантитіл до острів-

цевих клітин та ЦД 1 типу [11]. У родичів першої лінії, котрі мають генотип DR3/DR4 (DQ2/DQ8), ризик збільшується за наявності інших чинників, не пов'язаних з HLA-ризиком [12]. Найвищий не HLA-генетичний ризик виникнення ЦД 1 типу асоціюється з генами *INS*, *PTPN22*, *CTLA4* та *IL2RA* [13]. Є гени, які не пов'язані з HLA, але підвищують ризик активації автоімунітету острівцевих клітин і виникнення ЦД 1 типу [14, 15]. Також існують дискретні генетичні маркери без HLA, котрі збільшують ризик прогресування від автоімунітету інсулярних острівців до клінічного ЦД 1 типу [16–18].

5. ІМУННА АКТИВАЦІЯ ТА ОСТРІВЦЕВИЙ (β-КЛІТИННИЙ) АВТОІМУНІТЕТ

Стадії 1 і 2, які є доклінічними виявами ЦД 1 типу, коли виявляють два острівцевих антитіла чи більше, асоційованих із секреторними гранулами в β-клітинах, можуть тривати від декількох місяців до декількох років. Наведені нижче автоантитіла можуть бути маркерами β-клітинного автоімунітету [19]: автоантитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти 65 (GAD), антитіла до тирозинфосфатазоподібного інсуліномного антигена-2, інсулінові автоантитіла та β-клітинні специфічні автоантитіла до транспортера цинку 8.

Острівцевий автоімунітет і дисфункція β-клітин починаються за місяці та роки до встановлення діагнозу ЦД 1 типу. Антитіла до острівців підшлункової залози зазвичай з'являються у ранньому віці. Понад 90 % дітей, у яких ЦД 1 типу розвинувся до статевого дозрівання, мали острівцеві антитіла протягом 5 років. Ретроспективні дослідження показали, що майже в усіх осіб з двома острівцевими антитілами або більше розвивається ЦД 1 типу, який

діагностують щорічно у близько 11 % пацієнтів [20]. Діти, в яких виявлено два види острівцевих антитіл або більше, мають на 10 % більший ризик розвитку ЦД 1 типу протягом наступних 15 років, ніж ті, у кого один вид острівцевих антитіл. Прогресування у дітей з множинними острівцевими антитілами настає швидше, якщо сероконверсія до острівцевого автоімунітету відбувається до 3-річного віку та у дітей з генотипом [5]. Важливо відзначити, що антитіла можуть з'явитися і пізніше. Таким чином, особи з групи генетичного ризику (члени сім'ї), в яких не виявлено антитіл при первинному скринінгу, мають щорічно проводити тести з їх визначення до дорослого віку (DiabetesTrialNet.org).

Втрата функції β -клітин часто є ступінчастою і нелінійною. Крім імунних і генетичних маркерів, ризик ЦД 1 типу можна встановити за допомогою вимірювання функції β -клітин у вигляді вивільнення інсуліну у відповідь на внутрішньовенне глюкозне навантаження (внутрішньовенний глюкозотолерантний тест (ВВГТТ)). Порушення першої фази виділення інсуліну при ВВГТТ (вивільнення інсуліну в кількості < 10-ї перцентилі щодо віку та статі) асоціюється із 60 % ризиком розвитку ЦД 1 типу протягом наступних 5 років [21]. Це свідчить про те, що ВВГТТ не додає прогностичної інформації щодо ризику виникнення ЦД 1 типу. Проведення 2-годинного перорального глюкозотолерантного тесту антитіл-позитивним родичам першої лінії з нормальною толерантністю до глюкози в дослідженні з профілактики ЦД 1 типу Diabetes Prevention Trial-Type 1 продемонструвало більшу точність щодо прогнозу прогресування ЦД 1 типу [22]. В осіб з аномальною толерантністю до глюкози комбінація 2-годинного перорального глюкозотолерантного тесту, піку і кривої вмісту С-пептиду значно поліпшила точність прогнозу порівняно з визначенням одного показника [23]. Чутливішими предикторами функції β -клітин є підвищення величини співвідношення проінсуліну та С-пептиду в сироватці крові [24]. Цікаво, що особи з наявністю антитіл можуть відчувати епізоди гіпоглікемії, ймовірно, через асинхронне вивільнення інсуліну у відповідь на прийом їжі [25]. Безперервний моніторинг глюкози виявляє підвищену варіабельність рівня глюкози у крові до початку інсулінотерапії та прогресування симптоматичної дисглікемії [26, 27].

6. РОЛЬ ДОВКІЛЛЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Глобальне зростання захворюваності на ЦД 1 типу за останні 30 років одночасно зі зменшенням частки осіб з високим ризиком з гаплотипами HLA [28–30] підтверджує роль сучасного довкілля в патогенезі ЦД 1 типу, ймовірно, через складну

взаємодію генних чинників та довкілля [31]. Існує підвищений інтерес до взаємозв'язків між довкіллям та біологічними системами (зокрема мікробіомом і метаболомом), які можуть регулювати імунну толерантність. Уроджена краснуха — це давно визнаний екологічний тригер [32, 33]. Іншими передбачуваними чинниками впливу є ентеровірусні інфекції під час вагітності та в дитинстві [34, 35], введення множинних чужорідних антигенів у раціон немовляти [36–38]. У дітей з групи ризику одночасне годування грудним молоком під час введення зернових може мати захисний ефект [37]. Омега-3-жирні кислоти можуть знизити ризик виникнення ЦД 1 типу [39]. Роль метаболізму вітаміну D не визначено [40–42]. Сучасне довкілля зумовлює надлишкове харчування матерів під час вагітності, що призводить до швидкого росту та збільшення маси тіла у дітей у ранньому віці на тлі зниження чутливості до інсуліну. Це може прискорити розвиток автоімунітету до острівцевого апарату і прогресування ЦД 1 типу [43–45]. Міжнародні спільноти досліджують зазначені питання, які стосуються дітей з підвищеним генетичним ризиком під час вагітності або пологів [5, 46, 47].

7. ПРОФІЛАКТИКА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ ТА ЗАХОДИ ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ФУНКЦІЇ β -КЛІТИН

Необхідно проводити спостереження за дітьми, які мають інші автоімунні захворювання (ювенільний ідіопатичний артрит тощо). Ці діти належать до групи ризику виникнення ЦД 1 типу. Рекомендовані дії щодо збереження функції β -клітин на різних стадіях діабету наведено у клінічних дослідженнях: виявлення автоантитіл до острівців підшлункової залози (престадія 1, первинні профілактичні дослідження), після розвитку острівцевого автоімунітету до появи симптомів ЦД (стадії 1 і 2), незабаром після перших клінічних виявів та при вперше виявленому діабеті (стадія 3).

Ні скринінг будь-якої популяції, ні втручання у доклінічну фазу не повинні відбуватися поза контекстом визначених досліджень.

Особи, в яких перевіряють позитивні генетичні або імунологічні маркери ЦД 1 типу, повинні мати доступ до своєчасної медичної консультації та інформації про відповідні клінічні дослідження.

Сім'ї, в яких є діти з групи ризику, зазвичай з ентузіазмом беруть участь у таких клінічних дослідженнях. Вони розуміють, що можуть отримати повноцінну діагностику діабету в їх дитини та подальші рекомендації [48]. Наша позиція ґрунтується на тому, що методи лікування, які не мають певного рівня доказовості, на думку медичних та дослідницьких спільнот, але мають клінічний потенціал, слід призначати пацієнтам лише в

контексті ретельно контрольованих клінічних випробувань. Ефективність та безпечність усіх методів лікування слід ретельно оцінити, пріоритет має захист пацієнта.

8. ПЕРВИННІ ПРОФІЛАКТИЧНІ ДІЇ

Первинні профілактичні дії у маленьких дітей з підвищеним генетичним ризиком ЦД 1 типу зазвичай слід починати до розвитку острівцевого автоімунітету. У разі будь-яких призначень більшості генетично ідентифікованих учасників з метою припинення прогресування патогенезу ЦД 1 типу слід оцінити необхідність цих втручань та визначити рівень їх безпечності.

- Дослідження BABYDIET не показало жодної користі від затримки впливу глютену у 150 дітей до 12-місячного віку з групи ризику [49].
- Дослідження FINDIA, в якому взяли участь 1104 дитини з генетичним ризиком ЦД 1 типу, виявило, що відлучення від коров'ячого молока, формула якого не містила бичачого інсуліну, зменшило частоту і відстрочило виникнення острівцевих автоантитіл на 3 роки [50].
- Міжнародне плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження TRIGR за участю 2160 дітей з групи ризику не показало жодної користі в разі відлучення від інтенсивно гідролізованої молочної суміші щодо відстрочення розвитку острівцевих автоантитіл до 6-річного віку або розвитку ЦД 1 типу до 11-річного віку [51–53].
- Пілотне дослідження Pre-POINT продемонструвало імунну відповідь на високі дози перорального інсуліну у невеликій кількості дітей з групи ризику [54]. Два дослідження вивчають вплив високих доз перорального інсуліну: одне перевіряє, чи індукує пероральний інсулін імунну відповідь у антитіл-позитивних родичів (TrialNet Імунні ефекти перорального інсуліну Trial; Clinicaltrials.gov NCT02580877); інше (дослідження POINT) — те, чи призводить пероральний інсулін як антиген до толерантності слизової у дітей з підвищеним генетичним ризиком [55].
- У майбутньому цілями первинної профілактики, які нині розглядаються, буде розробка вакцин, які індукують імунну толерантність у β -клітинах, ентеровірусної вакцини [56] і використання складових мікробіоти та їх продуктів (пребіотиків або пробіотиків) для індукції імунної регуляції.

9. ВТРУЧАННЯ НА СТАДІЯХ 1 ТА 2 ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Втручання застосовують після розвитку автоімунітету острівців до початку симптоматичних виявів ЦД 1 типу. Оскільки в осіб з множинними антитілами розвивається клінічний діабет 1 типу,

втручання можна розглядати як відстрочення раннього виникнення діабету. Багато хто вважає, що дії на цій стадії повинні мати декілька цілей і бути комбінованими з визначенням декількох підходів до втручання в різні ланки патогенезу ЦД 1 типу, а саме на етапі запалення острівців та їх автоімунного руйнування, та впливу на функцію і метаболізм β -клітин.

- Дослідження з ЦД 1 типу TrialNet надає міжнародну мережу інтервенційних випробувань для участі з метою збереження функції β -клітин на різних стадіях [57, 58]. У дослідженні TrialNet Path to Prevention проводять скринінг та спостереження за родичами дітей, залучених у дослідження. Пероральний інсулін, CTLA-4 Ig (Abatacept) і anti-CD3 моноклональні антитіла (теплізумаб) нині досліджують на стадії 1 та 2 діабету.
- Європейське плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження впливу нікотинаміду на перебіг діабету ($n = 552$) продемонструвало, що нікотинамід не затримує і не запобігає виникненню ЦД 1 типу у родичів першого ступеня з високим ризиком [59].
- Згідно з висновком Національного інституту досліджень з профілактики діабету в галузі охорони здоров'я, ні низькодозова підшкірна, ні оральна інсулінова терапія не затримували або не запобігали виникненню клінічного діабету у пацієнтів як з високим ($n = 339$), так і з проміжним ризиком ($n = 372$) [21, 60]. Однак за результатами подальшого аналізу відзначено, що в осіб, які мають високі титри автоантитіл до інсуліну, пероральний інсулін затримує прогресування ЦД 1 типу [60]. Це спостереження проспективно повторно перевірено в дослідженні TrialNet Oral Insulin [61]. Зроблено висновок, що застосування перорального інсуліну не запобігало розвитку ЦД 1 типу. В іншій незалежній когорті (55 осіб зі зниженим вивільненням інсуліну у першій фазі) виявлено затримку прогресування ЦД 1 типу (неопубліковані дані).
- Австралійське дослідження інтраназального інсуліну II за участю 110 антитіл-позитивних пацієнтів, яке також переслідувало мету індукувати толерантність слизової оболонки [62, 63], не виявило жодної користі щодо затримки прогресування ЦД 1 типу.
- Поточне дослідження adAPT* перевірить, чи може метформін уповільнити прогресування клінічного діабету у дітей з автоімунітетом острівців [64].
- У дослідженні CoRD, яке триває за участі антитіл-позитивних дітей, установлено, що автологічне переливання пуповинної крові не дає користі при вперше виявленому ЦД 1 типу [65].

*adAPT study — Type 1 Diabetes Prevention Trial (прим. перекладача).

10. МОЖЛИВІ ДІЇ НА СТАДІЇ 3 ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Ці випробування рееструють дітей зазвичай протягом 100 днів після встановлення діагнозу. Мета полягає в тому, щоб зберегти деяку функцію β-клітин для потенційної затримки ускладнень ЦД 1 типу. Циклоспорин тимчасово зберігав функцію β-клітин у дослідженні, проведеному декілька десятиліть тому [66], але його не призначали через токсичність, пов'язану з тривалим використанням. Рандомізовані контрольовані випробування вакцини GAD-alum дали суперечливі результати. Байєсівський метааналіз показав високу ймовірність того, що вакцина GAD-alum, яку вводять двічі при діабеті 3 стадії, зменшує втрату C-пептиду на 15–20 % через 1 рік після лікування [67].

Короткочасне проведення імуномодульованої терапії, яка може затримати втрату функції β-клітин (швидкість зниження рівня C-пептиду) у пацієнтів з недавнім початком ЦД 1 типу, передбачає введення анти-CD3 моноклональних антитіл (Теплізумаб [68] та Отеліксізумаб, Абатацепт (CTLA4-Ig) [69, 70], Алефацепт [71]) і анти-CD20 моноклональних антитіл (Ритуксімаб) [72, 73]. Діти і підлітки, які були учасниками цих досліджень, у цілому мали кращу відповідь C-пептиду на певні дії, ніж дорослі.

Комбінована імунна терапія за допомогою автологічної немієлоабляційної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин була найефективнішою щодо відновлення функції β-клітин за короткий час [74]. Метою досліджень була розробка схем терапії з найменш можливими профілями ризику з використанням антитімоцитарного глобуліну (ATG) і гранулоцитарної колонії стимуляційного фактора (GCSF). У пілотному дослідженні комбінована терапія ATG і GCSF зберігала функцію β-клітин протягом не менше ніж 12 міс і стабілізувала ЦД 1 типу в усіх досліджуваних групах [75]. Нині триває рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження низької дози ATG і ATG/GCSF порівняно з плацебо при вперше виявленому ЦД 1 типу. Попередні результати через 1 рік свідчать про значне зниження рівня HbA1c в обох групах дослідження та збереження вмісту C-пептиду в групі з низькою дозою ATG (clinicaltrials.gov ідентифікатор Nct02215200) [76].

Інші методи лікування (антигенотерапія [77], застосування протизапальних агентів [78], агоністів GLP-1 сітагліптину в поєднанні з інгібітором протонної помпи [79], комбінації мікофеналату і даклізумабу [80] тощо), протестовані в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях фази 2 за участю осіб з недавнім встановленим діагнозом, результати яких повністю оброблено, не продемонстрували жодного впливу на збереження функції β-клітин. Однак, маючи певні знання про те, що контроль імунної системи необхідний для збереження функції β-клітин, деякі препарати вивчають та розглядають окремо або в комбінації, зокрема агенти, схвалені для викорис-

тання при інших автоімунних захворюваннях у дітей. Протестовано також агенти, спрямовані на стимуляцію репарації та регенерації β-клітин.

Зрештою, ймовірно, найефективнішим буде цільовий та комбінований підхід з індивідуальним лікуванням відповідно до генетичного складу пацієнта та інших біомаркерів відповіді [81, 82].

11. КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ ЦД 1 ТИПУ

Проспективне спостереження за особами з високим ризиком показало, що діагноз ЦД 1 типу може бути встановлений до появи персистуючої гіперглікемії та симптомів діабету [21], і що ризик діабетичного кетоацидозу у пацієнтів на цій стадії діабету значно знижений [83, 84]. Особи з острівцевим автоімунітетом, які наближаються до клінічного ЦД 1 типу з нижчим рівнем HbA1c, мають також низький ризик виникнення діабетичного кетоацидозу [84–86]. Докази того, що діти з діабетичним кетоацидозом мають нижчий тривалий контроль [87], зумовили проведення скринінгу на виявлення острівцевого автоімунітету у дитячій популяції, зокрема в Німеччині [88] і США, з метою отримати доказову базу економічної ефективності та користі та стимулювати визначення стратегічних дій на досимптомних стадіях ЦД 1 типу.

У дитини, яка має класичні вияви ЦД 1 типу, а саме поліурію, полідипсію та втрату маси тіла протягом 2–6 тиж (стадія 3), встановити діагноз нескладно. Однак нездатність запідозрити виникнення діабету або помітити атипові вияви діабету може призвести до пізньої його діагностики та підвищеного ризику діабетичного кетоацидозу [89]. У деяких дітей швидко з'являються характерні симптоми діабету, які наявні тривало на тлі діабетичного кетоацидозу. Для інших осіб характерна повільна поява симптомів (протягом декількох місяців). Клінічна картина діабету може варіювати від незначних виявів до тяжкого зневоднення, шоку та діабетичного кетоацидозу (таблиця).

Сечовий тест на глюкозурію і кетонурію або вимірювання рівня глюкози та кетонів у крові з використанням глюкометра забезпечує прості та чутливі критерії для заперечення латентного діабету. Вимірювання рівня глюкози у крові (> 11,1 ммоль/л або 200 мг/дл) підтверджує діагноз ЦД 1 типу. Воно має ґрунтуватися на лабораторній оцінці глюкозооксидази, а не на капілярному вимірюванні глюкози.

Якщо у дитини є симптоми діабету, то слід негайно направити її в центр з досвідом догляду за такими дітьми, тому що швидка діагностика і лікування діабету у дітей мають важливе значення для запобігання швидкому наростанню кетоацидозу. Тяжкий перебіг кетоацидозу за відсутності вчасно наданої допомоги може призвести до летального наслідку. Терапія є невідкладною. Направлення до

спеціалізованих медичних служб має важливе значення (див. Розділ 10) [90].

12. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ, 2 ТИПУ І МОНОГЕННОГО ДІАБЕТУ

Ознаки ЦД 2 типу відрізняються від виявів ЦД 1 типу, який проявляється такими характеристиками:

острівцевих автоантител підтверджує діагноз ЦД 1 типу і необхідність інсулінотерапії. Деякі расові або етнічні групи мають вищий ризик діабетичного кетоацидозу при вияві ЦД 1 типу.

13. ФАЗА ЧАСТКОВОЇ РЕМИСІЇ АБО МЕДОВОГО МІСЯЦЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

У близько 80 % дітей і підлітків потреба в інсу-

Клінічні характеристики при маніфестації цукрового діабету 1 типу

Некритичні вияви
Нещодавній початок енурезу у дитини, яка раніше не мала такої проблеми, може бути неправильно діагностований як інфекція сечовивідних шляхів.
Вагінальний кандидоз, особливо у препубертатних дівчаток.
Хронічна втрата маси тіла або нездатність набрати вагу у дитини, яка росте.
Дратівливість і зниження успішності навчання.
Шкірні інфекції, рецидивують.
Екстремні вияви (діабетичний кетоацидоз або гіперосмолярна гіперглікемія) [90]
Помірне або сильне зневоднення.
Часте блювання, іноді — біль у животі, який може бути неправильно діагностовано як гастроентерит.
Тривала поліурія, незважаючи на наявність зневоднення.
Зниження маси тіла через втрату рідини, м'язів і жиру.
Почервоніння щік внаслідок кетоацидозу.
Запах ацетону при диханні.
Гіпервентиляція діабетичного кетоацидозу (дихання Куссмауля), що характеризується збільшенням частоти дихання та великим дихальним об'ємом кожного вдиху, що надає йому якості зітхання.
Розладнаний сенсорій (дезорієнтація, напівкома або зрідка кома).
Шок (швидка частота пульсу, погана периферична циркуляція з периферичним ціанозом).
Гіпотензія (дуже пізня і рідкісна ознака у дітей з діабетичним кетоацидозом).
Діагностичні труднощі, які можуть затримати діагностику
Маленькі діти можуть швидко ввійти у стан тяжкого кетоацидозу за рахунок вираженішого дефіциту інсуліну, якщо діагноз не встановлено вчасно.
Гіпервентиляція при кетоацидозі може бути неправильно діагностована як пневмонія або астма (кашель і задишка відрізняють ці стани від діабетичного кетоацидозу). У разі астми, якщо дитина отримувала глюкокортикоїди, то посилюється тяжкість гіперглікемії.
Біль у животі, пов'язаний з кетоацидозом, може імітувати гострий живіт і спричинити госпіталізацію в хірургічне відділення.
Поліурія та енурез можуть бути неправильно діагностовані як інфекція сечовивідних шляхів.
Полідипсія може вважатися психогенною.
Блювання може бути неправильно діагностоване як гастроентерит або сепсис.
Надмірна маса тіла або ожиріння.
Вік понад 10 років.
Стойка спадковість за діабетом 2 типу.
Фсanthosis nigricans.
Расові або етнічні групи високого ризику.
Невизначені острівцеві автоантитела.

Епідемія ожиріння в багатьох країнах призвела до того, що у третини дітей з надмірною масою тіла при діагностиці ЦД 1 типу [91–93] є супутньою резистентність до інсуліну. Високий титр

ліні тимчасово знижується після початку застосування інсуліну [94]. Відбувається часткове відновлення β -клітин зі збільшенням секреції інсуліну та поліпшенням периферичної чутливості

доти, доки не почнеться повторно зниження секреції інсуліну [95, 96]. Дітей з ЦД 1 типу та їх батьків слід проконсультувати щодо того, що фаза ремісії діабету є тимчасовою і не свідчить про повну ремісію діабету. В даний час невідомо жодної терапії для відновлення функції β-клітин протягом тривалого періоду часу. Однак будь-яке збереження функції β-клітин знижує ризик розвитку судинних ускладнень і тяжкої гіпоглікемії [97, 98], тому це питання залишається важливою метою дослідження.

Деякі автори визначають часткову ремісію як потребу в інсуліні < 0,5 ОД/кг маси тіла на добу і HbA1c < 7 % [94]. Фаза починається впродовж декількох днів або тижнів після початку інсуліно-терапії та може тривати тижні або роки. Однак незвично тривала «фаза медового місяця» має змусити лікаря запідозрити можливість форми моногенного діабету (MODY) або легшої маніфестації генів, зазвичай відповідальних за неонатальний ЦД (див. розділ про моногенні форми діабету). Протягом цього періоду рівень глюкози в крові часто стабільний в межах референтних

значень, незважаючи на коливання в дієті і фізичних навантаженнях. Наявність кетоацидозу при виявленні діабету [99] і молодший вік при його маніфестації зменшують ймовірність фази ремісії [100, 101].

14. ХРОНІЧНА ФАЗА ДОВІЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНСУЛІНУ

Перехід від фази часткової ремісії до хронічної фази залежності від екзогенного інсуліну зазвичай являє собою поступове зниження залишкової функції β-клітин. Швидкість втрати секреції С-пептиду аналогічна у дітей і підлітків та є більшою, ніж у дорослих. Невелика кількість дітей і підлітків мають значну залишкову функцію β-клітин протягом 4 років після клінічної маніфестації ЦД 1 типу [102]. Однак надчутливі аналізи визначення С-пептиду показують, що тривала продукція невеликої кількості ендogenous інсуліну зберігається у 75 % пацієнтів [103]. Кількість С-пептиду при тривалому захворюванні діабету набагато менша у хворих, яким діагноз встановлено в дитинстві [104].

ЛІТЕРАТУРА

- Pociot F., Norgaard K., Holboth N. et al. A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood // *Diabetologia*. — 1993. — Vol. 36(9). — P. 870-5.
- Nistico L., Iafusco D., Galderisi A. et al. Emerging effects of early environmental factors over genetic background for type 1 diabetes susceptibility: evidence from a Nationwide Italian Twin Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97(8). — P. E1483-E1491.
- Warram J. H., Krolewski A. S., Gottlieb M. S., Kahn C. R. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 311 (3). — P. 149-52.
- Insel R. A., Dunne J. L., Atkinson M. A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes. — P. a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38 (10). — P. 1964-74.
- Ziegler A. G., Rewers M., Simell O. et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309 (23). — P. 2473-9.
- Harjutsalo V., Reunanen A., Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55 (5). — P. 1517-24.
- Barrett J. C., Clayton D. G., Concannon P. et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41 (6). — P. 703-7.
- Noble J. A., Valdes A. M., Cook M. et al. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 59 (5). — P. 1134-48.
- Lambert A. P., Gillespie K. M., Thomson G. et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89 (8). — P. 4037-43.
- Nguyen C., Varney M. D., Harrison L. C., Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62 (6). — P. 2135-40.
- Erich H., Valdes A. M., Noble J. et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57 (4). — P. 1084-92.
- Aly T. A., Ide A., Jahromi M. M. et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2006. — Vol. 103 (38). — P. 14074-9.
- Pociot F., Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes // *Lancet*. — 2016. — Vol. 387 (10035). — P. 2331-9.
- Winkler C., Krumsiek J., Buettner F. et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57 (12). — P. 2521-9.
- Steck A. K., Wong R., Wagner B. et al. Effects of non-HLA gene polymorphisms on development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in a population with high-risk HLA-DRDQ genotypes // *Diabetes*. — 2012. — Vol. 61 (3). — P. 753-8.
- Bonifacio E., Krumsiek J., Winkler C. et al. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion // *Acta Dia-betol.* — 2014. — Vol. 51 (3). — P. 403-11.
- Steck A. K., Xu P., Geyer S. et al. Can non-HLA single nucleotide polymorphisms help stratify risk in TrialNet relatives at risk for type 1 diabetes? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 102 (8). — P. 2873-80.
- Oram R. A., Patel K., Hill A. et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (3). — P. 337-44.
- Watkins R. A., Evans-Molina C., Blum J. S., Dimeglio L. A. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review // *Transl. Res.* — 2014. — Vol. 164. — P. 110-21.
- Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38 (6). — P. 989-96.
- DPT-1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346 (22). — P. 1685-91.
- Xu P., Wu Y., Zhu Y. et al. Prognostic performance of metabolic indexes in predicting onset of type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33 (12). — P. 2508-13.
- Xu P., Beam C. A., Cuthbertson D. et al. Prognostic accuracy of immunologic and metabolic markers for type 1 diabetes in a high-risk population: receiver operating characteristic analysis // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35 (10). — P. 1975-80.
- Sims E. K., Chaudhry Z., Watkins R. et al. Elevations in the fasting serum proinsulin-to-C-peptide ratio precede the onset of type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (9). — P. 1519-26.
- Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346 (22). — P. 1685-91.
- Steck A. K., Dong F., Taki I. et al. Early hyperglycemia detected by continuous glucose monitoring in children at risk for type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37 (7). — P. 2031-3.

27. Van Dalem A., Demeester S., Balti E. V. et al. Relationship between glycaemic variability and hyperglycaemic clamp-derived functional variables in (impending) type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2015. — Vol. 58 (12). — P. 2753-64.
28. Gillespie K. M., Bain S. C., Barnett A. H. et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364 (9446). — P. 1699-700.
29. Fourlanos S., Varney M. D., Tait B. D. et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31 (8). — P. 1546-9.
30. Hermann R., Knip M., Veijola R. et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46 (3). — P. 420-5.
31. Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes // *Lancet*. — 2016. — Vol. 387 (10035). — P. 2340-8.
32. McIntosh E. D., Menser M. A. A fifty-year follow-up of congenital rubella // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340 (8816). — P. 414-5.
33. Takasu N., Ikema T., Komiya I., Mimura G. Forty-year observation of 280 Japanese patients with congenital rubella syndrome // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28 (9). — P. 2331-2.
34. Yeung G., Rawlinson W. D., Craig M. E. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus — a systematic review of molecular studies // *Br. Med. J.* — 2011. — Vol. 342. — P. d35.
35. Allen D. W., Kim K. W., Rawlinson W. D., Craig M. E. Maternal virus infections in pregnancy and type 1 diabetes in their offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies // *Rev. Med. Virol.* — 2018. — Vol. 28 (3). — P. e1974.
36. Akerblom H. K., Virtanen S. M., Ilonen J. et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48 (5). — P. 829-37.
37. Norris J. M., Barriga K., Klingensmith G. et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290 (13). — P. 1713-20.
38. Ziegler A. G., Schmid S., Huber D. et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290 (13). — P. 1721-8.
39. Norris J. M., Yin X., Lamb M. M. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298 (12). — P. 1420-8.
40. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A., Hamzaoui K. Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: systematic review of case-control studies and meta-analysis // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2014. — Vol. 143. — P. 240-9.
41. Simpson M., Brady H., Yin X. et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54 (11). — P. 2779-88.
42. Raab J., Giannopoulos E. Z., Schneider S. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57 (5). — P. 902-8.
43. Couper J. J., Beresford S., Hirte C. et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32 (1). — P. 94-9.
44. Fourlanos S., Narendran P., Byrnes G. B. et al. Insulin resistance is a risk factor for progression to type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47 (10). — P. 1661-7.
45. Ferrara C. T., Geyer S. M., Liu Y. F. et al. Excess BMI in childhood: a modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes Care*. — 2017. — Vol. 40 (5). — P. 698-701.
46. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study // *Ann. N. YAcad. Sci.* — 2008. — Vol. 1150. — P. 1-13.
47. Penno M. A., Couper J. J., Craig M. E. et al. Environmental Determinants of Islet Autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at-risk of type 1 diabetes // *BMC Pediatr.* — 2013. — Vol. 13 (1). — P. 124.
48. Smith L. B., Liu X., Johnson S. B. et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (5). — P. 1025-33.
49. Hummel S., Pfluger M., Hummel M. et al. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (6). — P. 1301-5.
50. Vaarala O., Ilonen J., Ruottala T. et al. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA Pilot Study // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2012. — Vol. 166 (7). — P. 608-14.
51. Akerblom H. K., Krischer J., Virtanen S. M. et al. The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) study: recruitment, intervention and follow-up // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54 (3). — P. 627-33.
52. Knip M., Akerblom H. K., Becker D. et al. Hydrolyzed infant formula and early p-cell autoimmunity: a randomized clinical trial // *JAMA*. — 2014. — Vol. 311 (22). — P. 2279-87.
53. Knip M., Akerblom H. K., Al Taji E. et al. Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes: the TRIGR randomized clinical trial // *JAMA*. — 2018. — Vol. 319 (1). — P. 38-48.
54. Bonifacio E., Ziegler A. G., Klingensmith G. et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the pre-POINT randomized clinical trial // *JAMA*. — 2015. — Vol. 313 (15). — P. 1541-9.
55. Ziegler A. G., Danne T., Dunger D. B. et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes — the Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives // *Mol. Metab.* — 2016. — Vol. 5 (4). — P. 255-62.
56. Larsson P. G., Lakshminath T., Laitinen O. H. et al. A preclinical study on the efficacy and safety of a new vaccine against Coxsackievirus B1 reveals no risk for accelerated diabetes development in mouse models // *Diabetologia*. — 2015. — Vol. 58 (2). — P. 346-54.
57. Skyler J. S., Greenbaum C. J., Lachin J. M. et al. Type 1 Diabetes TrialNet — an international collaborative clinical trials network // *Ann. N. YAcad. Sci.* — 2008. — Vol. 1150. — P. 14-24.
58. Battaglia M., Anderson M. S., Buckner J. H. et al. Understanding and preventing type 1 diabetes through the unique working model of Trial-Net // *Diabetologia*. — 2017. — Vol. 60 (11). — P. 2139-47.
59. Gale E. A., Bingley P. J., Emmett C. L., Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363 (9413). — P. 925-31.
60. Skyler J. S., Krischer J. P., Wolfsdorf J. et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the diabetes prevention trial-type 1 // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28 (5). — P. 1068-76.
61. Skyler J. S. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes // *Ann. N. YAcad. Sci.* — 2008. — Vol. 1150. — P. 190-6.
62. Fourlanos S., Perry C., Gellert S. A. et al. Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60 (4). — P. 1237-45.
63. Harrison L. C., Honeyman M. C., Steele C. E. et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27 (10). — P. 2348-55.
64. Wilkin T., Greene S., McCrimmon R. Testing the accelerator hypothesis: a new approach to type 1 diabetes prevention (adAPT 1) // *Diabetes. Obes. Metab.* — 2016. — Vol. 18 (1). — P. 3-5.
65. Han M. X., Craig M. E. Research using autologous cord blood—time for a policy change // *Med. J. Aust.* — 2013. — Vol. 199 (4). — P. 288-99.
66. Bougneres P. F., Carel J. C., Castano L. et al. Factors associated with early remission of type 1 diabetes in children treated with cyclosporine // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318 (11). — P. 663-70.
67. Beam C. A., MacCallum C., Herold K. C. et al. GAD vaccine reduces insulin loss in recently diagnosed type 1 diabetes: findings from a Bayesian meta-analysis // *Diabetologia*. — 2017. — Vol. 60 (1). — P. 43-9.
68. Vudattu N. K., Herold K. C. Treatment of new onset type 1 diabetes with teplizumab. — P. successes and pitfalls in development // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2014. — Vol. 14 (3). — P. 377-385.
69. Orban T., Bundy B., Becker D. J. et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2011. — Vol. 378 (9789). — P. 412-9.
70. Orban T., Bundy B., Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*. 2014. — Vol. 37 (4). — P. 1069-75.
71. Rigby M. R., Harris K. M., Pinckney A. et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients // *J. Clin. Invest.* — 2015. — Vol. 125 (8). — P. 3285-96.
72. Pescovitz M. D., Greenbaum C. J., Bundy B. et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and p-cell function: two-year results. *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37 (2). — P. 453-9.
73. Hagopian W., Ferry R. J. Jr, Sherry N. et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protege trial // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62 (11). — P. 3901-8.
74. Couri C. E., Oliveira M. C., Stracieri A. B. et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // *JAMA*. — 2009. — Vol. 301 (15). — P. 1573-9.
75. Haller M. J., Gitelman S. E., Gottlieb P. A. et al. Antithymocyte globulin plus G-CSF combination therapy leads to sustained immunomodulatory and metabolic effects in a subset of responders with established type 1 diabetes // *Diabetes*. — 2016. — Vol. 65 (12). — P. 3765-75.

76. Haller M. J., Schatz D. A., Skyler J. S. et al. Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves p-cell function and improves HbA_{1c} // *Diabetes Care*. — 2018. — Vol. dc180494.
77. Wherrett D. K., Bundy B., Becker D. J. et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial // *Lancet*. — 2011. — Vol. 378 (9788). — P. 319-27.
78. Moran A., Bundy B., Becker D. J. et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *Lancet*. — 2013. — Vol. 381 (9881). — P. 1905-15.
79. Griffin K. J., Thompson P. A., Gottschalk M. et al. Combination therapy with sitagliptin and lansoprazole in patients with recent-onset type 1 diabetes (REPAIR-T1D): 12-month results of a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2014. — Vol. 2 (9). — P. 710-8.
80. Gottlieb P. A., Quinlan S., Krause-Steinrauf H. et al. Failure to preserve beta-cell function with mycophenolate mofetil and daclizumab combined therapy in patients with new-onset type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33 (4). — P. 826-32.
81. Brooks-Worrell B., Palmer J. P. Prevention versus intervention of type 1 diabetes // *Clin Immunol.* — 2013. — Vol. 149 (3). — P. 332-8.
82. Ludvigsson J. Combination therapy for preservation of beta cell function in type 1 diabetes: new attitudes and strategies are needed! *Immunol Lett.* — 2014. — Vol. 159 (1-2). — P. 30-5.
83. Elding Larsson H., Vehik K., Bell R. et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (11). — P. 2347-52.
84. Steck A. K., Larsson H. E., Liu X. et al. Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls // *Pediatr Diabetes*. — 2017. — Vol. 18 (8). — P. 794-802.
85. Winkler C., Schober E., Ziegler A. G., Holl R. W. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies // *Pediatr Diabetes*. — 2012. — Vol. 13 (4). — P. 308-13.
86. Triolo T. M., Chase H. P., Barker J. M., DPT-1 Study Group. Diabetic subjects diagnosed through the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) are often asymptomatic with normal A1C at diabetes onset // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32 (5). — P. 769-73.
87. Duca L. M., Wang B., Rewers M., Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control // *Diabetes Care*. — 2017. — Vol. 40. — P. 1249-55.
88. Raab J., Haupt F., Scholz M. et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population. — P. design and initial results of the Fr1da study // *BMJ Open*. — 2016. — Vol. 6 (5). — P. e011144.
89. Usher-Smith J. A., Thompson M. J., Sharp S. J., Walter F. M. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review // *BMJ*. — 2011. — Vol. 343. — P. d4092.
90. Wolfsdorf J., Craig M. E., Daneman D. et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes // *Pediatr Diabetes*. — 2009. — Vol. 10 (Suppl 12). — P. 118-33.
91. Kapellen T. M., Gausche R., Dost A. et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 27 (3-4). — P. 209-14.
92. Islam S. T., Abraham A., Donaghue K. C. et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study // *Diabet Med.* — 2014. — Vol. 31. — P. 686-90.
93. Phelan H., Clapin H., Bruns L. Jnr. et al. The Australasian Diabetes Data Network (ADDN): first national audit data on children and adolescents with type 1 diabetes // *Med. J. Aust.* — 2017. — Vol. 206 (3). — P. 121-5.
94. Lombardo F., Valenzise M., Wasniewska M. et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis // *Diabetes. Nutr. Metab.* — 2002. — Vol. 15 (4). — P. 246-51.
95. Akirav E., Kushner J. A., Herold K. C. Beta-cell mass and type 1 diabetes. — P. going, going, gone? — *Diabetes*. 2008. — Vol. 57 (11). — P. 2883-8.
96. Shields B. M., McDonald T. J., Oram R. et al. C-peptide decline in type 1 diabetes has two phases: an initial exponential fall and a subsequent stable phase // *Diabetes Care*. — 2018. — Vol. 41 (7). — P. 1486-92.
97. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *Ann Intern Med.* — 1998. — Vol. 128 (7). — P. 517-23.
98. Steffes M. W., Sibley S., Jackson M., Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26 (3). — P. 832-6.
99. Bober E., Dunder B., Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 14 (4). — P. 435-41.
100. Bowden S. A., Duck M. M., Hoffman R. P. Young children (< 5 yr) and adolescents (> 12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor // *Pediatr. Diabetes*. — 2008. — Vol. 9 (3 Pt 1). — P. 197-201.
101. Mortensen H. B., Hougaard P., Swift P. et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32 (8). — P. 1384-90.
102. Hao W., Gitelman S., DiMeglio L. A. et al. Group T1DS. Fall in C-peptide during first 4 years from diagnosis of type 1 diabetes: variable relation to age, HbA_{1c}, and insulin dose // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (10). — P. 1664-70.
103. Oram R. A., Jones A. G., Besser R. E. et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57 (1). — P. 187-91.
104. Davis A. K., DuBose S. N., Haller M. J. et al. Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38 (3). — P. 476-81.