

SP SCIENCE

Вирусные инфекции и регуляция иммунного ответа при сахарном диабете первого типа

Критический обзор литературы и программа исследований

Сопоставление данных об энтеровирусах, COVID 19, вакцинации и особенностях противовирусной реакции

Научный руководитель проекта

Булат Валитов, кандидат медицинских наук

Инициатор и участник проекта

Олег Погожев

Версия 1.0

Дата последнего поиска 12 октября 2026 года

68 источников в реестре

Проект для рассмотрения научным руководителем. Содержит анализ опубликованной литературы и предлагаемые протоколы.

Дубай 2026

Содержание

Аннотация	3
1 Назначение и статус работы	3
2 Вопросы и метод поиска	4
3 Как различать наблюдаемую связь и причинность	5
4 Энтеровирусы и Коксаки В	5
5 Иммунная реактивность и гипотеза о сильном иммунитете	7
6 COVID 19 и рост заболеваемости	8
7 Вакцинация и другие вирусы	9
8 Что дают вмешательства	10
9 Сводные выводы и пределы уверенности	11
10 Интегративная модель для проверки	11
11 Проверяемые гипотезы	12
12 Программа исследований SP Science	13
13 Контроль качества и воспроизводимость	16
14 Приоритеты и решения руководителя	17
15 Заключение	18
Приложение А Поиск и следующий этап обзора	18
Приложение Б Минимальный набор переменных пилота	19
Библиография	20

Аннотация

Цель работы состоит в оценке роли вирусных инфекций, вакцинации и особенностей противовирусного иммунного ответа в возникновении и прогрессировании сахарного диабета первого типа и в формировании программы проверяемых исследований для SP Science. Проведён прицельный критический обзор опубликованных исследований с картированием доказательств. Поиск завершён 12 октября 2026 года. В реестр включены 68 источников, охватывающих проспективные когорты, донорскую ткань, генетику, функциональные эксперименты, рандомизированные вмешательства, метаанализы и методические документы. Работа не является завершённым систематическим обзором по PRISMA и не содержит собственных экспериментальных данных.

Наиболее последовательная совокупность результатов относится к энтеровирусам, особенно Enterovirus B. Проспективное выявление инфекции до сероконверсии, признаки инфекции в ткани поджелудочной железы и генетические связи путей распознавания вирусной РНК поддерживают их участие в отдельных вариантах патогенеза. Ограничениями остаются неоднородность исследований, отрицательные результаты RNA-seq, зависимость обнаружения от остаточных бета-клеток и отсутствие доказанного профилактического эффекта противовирусной вакцины на СД1. Краткосрочный эффект плеконарила и рибавирина на С-пептид не сохранялся через два и три года.

Пандемический рост заболеваемости СД1 установлен для многих изученных популяций, однако не равнозначен доказанному запуску аутоиммунитета SARS-CoV-2. Данные допускают возрастные различия, ускорение существующего процесса и изменение выявляемости. Для изученных плановых детских вакцин убедительного воспроизводимого повышения риска СД1 не установлено; ограничения редких подгрупп и отдельных платформ сохраняются.

Гипотеза о повышенной противовирусной защите при одновременной аутоиммунной уязвимости биологически правдоподобна, но бытовое наблюдение о редких и лёгких простудах не измеряет этот механизм. Предлагается проверять длительность и клеточную специфичность интерфероновой ответа, структуру антиэнтеровирусной иммунной памяти и их связь с остаточной функцией бета-клеток. Приоритет программы составляет воспроизведение функциональных измерений с независимой валидацией и последующий анализ образцов до сероконверсии. Причинные выводы о конкретном ребёнке по ретроспективной истории или текущей иммунограмме не обоснованы.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа; энтеровирус; Коксаки В; IFIH1; MDA5; интерферон первого типа; островковый аутоиммунитет; COVID-19; вакцинация; молекулярная мимикрия.

1 Назначение и статус работы

Этот документ представляет научно-аналитическую работу и проект программы исследований для научного центра SP Science. Он подготовлен для рассмотрения научным руководителем проекта Булатом Валитовым при участии инициатора исследования Олега Погожева. Указание ролей не означает, что текст уже утверждён, выполненные ниже эксперименты уже проведены или авторские интерпретации поддержаны руководителем. Версия 1.0 предназначена для научного обсуждения, уточнения протоколов и выбора партнёрских лабораторий.

Работа рассматривает три разных события: возникновение островкового аутоиммунитета, переход существующего аутоиммунитета к клиническому СД1 и регистрацию диагноза. Их смешение создаёт ложную причинную связь между недавним событием и заболеванием, которое могло развиваться ранее. Стадии с множественными аутоантителами могут существовать до клинических симптомов [1, 2].

Практический результат работы состоит в выборе измеримых гипотез и проектов, позволяющих получить новые данные при ограниченных ресурсах центра. Поиск конкретного лекарственного решения требует дополнительных оснований. В настоящей программе нет назначения экспериментальной терапии, изменения инсулинотерапии или оснований для отказа от вакцинации.

2 Вопросы и метод поиска

Основные вопросы: участвуют ли вирусы в причинной цепи СД1; на какой стадии возникает их действие; насколько данные о вакцинации сопоставимы с данными об инфекции; может ли усиленный противовирусный ответ сочетаться с аутоиммунной уязвимостью; какие измерения позволяют проверить это независимо от тяжести простуд.

Фактически выполнен тематический веб-поиск научной литературы на английском языке с выходом на PubMed, PubMed Central, сайты научных журналов и официальные методические ресурсы. Дополнительно использованы библиографические связи между ключевыми работами. Приоритет отдан первичным публикациям и более новым исследованиям, способным изменить интерпретацию ранее найденных результатов. Проверялись также отрицательные и противоречащие результаты. Препринт отделён от рецензируемой литературы. Формальный исчерпывающий экспорт PubMed, Embase, Scopus и Web of Science не выполнялся.

Дата последнего поиска: 12 октября 2026 года. Публикации отбирались по связи с островковым аутоиммунитетом, клиническим СД1, вирусными экспозициями или измеряемым иммунным механизмом. Работы исключительно о СД2 не использовались для доказательства аутоиммунного СД1. Исследования повреждения поджелудочной при COVID рассматривались отдельно от доказательств аутоиммунитета. Описания случаев оставлены как источники сигналов, а не оценки причинного риска.

Основные фактически использованные поисковые блоки приведены в приложении А. Для подготовки публикационного систематического обзора потребуется заранее зарегистрированный протокол, независимый отбор двумя исследователями, выгрузка всех записей, журнал исключений и полный доступ к текстам. Ориентиры отчётности: PRISMA 2020 и PRISMA-ScR [58, 59]. Эта версия не заявляет полного соответствия этим стандартам.

Для каждого источника в отдельном реестре указаны идентификатор, год, название, дизайн, основной результат, ограничение, доступный уровень текста и постоянная ссылка. Если полный текст был недоступен, использовалась аннотация и доступные выдержки первоисточника. Для таких работ детальная оценка всех доменов смещения остаётся незавершённой. В библиографии первый автор указан там, где его имя было проверено; остальные записи приведены по названию с прямой ссылкой на полные метаданные.

Статистические оценки воспроизведены из публикаций. Собственный метаанализ не выполнен. OR, RR, HR и IRR не объединены в одну величину. Метаанализы разных лет могут включать одни и те же исследования; публикации DiViD, PROVENT, TEDDY и nPOD не считаются независимыми только потому, что опубликованы отдельно. Число источников не является числом независимых когорт.

Оценки уверенности в разделе 9 представляют качественное аналитическое суждение с пояснением ограничений. Это не формальная оценка GRADE. Для следующей версии предлагаются ROBINS-E для исследований экспозиций и RoB 2 для РКИ [60, 61].

3 Как различать наблюдаемую связь и причинность

Инфекция может предшествовать аутоиммунитету, способствовать потере бета-клеток при существующем аутоиммунитете или создавать метаболическую нагрузку, на фоне которой скрытая недостаточность становится клинической. Дополнительный путь связан с обследованием: заболевшего ребёнка чаще тестируют и наблюдают. У одного пациента эти процессы могут сочетаться.

Для причинного вывода наиболее полезна последовательность независимых данных: экспозиция до аутоиммунитета; воспроизводимый биологический механизм; связь с генетически или функционально определённой восприимчивостью; изменение исхода после воздействия на предполагаемую причину. Наличие вирусной РНК в крови во время дебюта информативно, но не показывает автоматически, что именно этот вирус первым запустил процесс.

Обнаружение вирусного антигена или отдельных РНК-фрагментов следует отличать от доказательства репликации. HLA класса I и интерфероновая сигнатура характеризуют реакцию ткани, но не специфичны для вирусной инфекции. Отрицательный анализ крови не исключает локальный низкоуровневый процесс, однако и положительный анализ не доказывает локализацию в поджелудочной. Эти ограничения существенны для сопоставления тканевых и периферических исследований [10-13].

Сходство последовательностей вирусного белка и аутоантигена не равнозначно перекрёстной Т-клеточной реакции. Для мимикрии необходимы данные о представлении эпитопов определённым HLA, распознавании одним рецептором и функциональном ответе. Даже такой результат не показывает долю случаев СД1, объясняемую механизмом.

4 Энтеровирусы и Коксаки В

4.1 Эпидемиологический сигнал и временная последовательность

Метаанализ Isaacs и соавторов включил 60 исследований с 12 077 участниками; в количественный синтез вошли 56 работ. Ассоциации обнаружены для островкового аутоиммунитета, OR 2,1 с 95% ДИ 1,3-3,3, и клинического СД1, OR 8,0 с 95% ДИ 4,9-13,0. Гетерогенность I^2 составила 63% и 85% соответственно [3]. Ранее опубликованные метаанализы дают согласующийся сигнал, но частично используют ту же базу исследований [4, 5].

Большой OR при сравнении пациентов и контроля нельзя интерпретировать как восьмикратную вероятность СД1 у любого ребёнка после энтеровирусной инфекции. Значительная часть измерений выполнена около диагноза, когда болезнь, иммунный ответ и выявляемость инфекции уже отличаются. Эти данные убедительнее описывают ассоциацию, чем её направление.

Более важна проспективная последовательность. В TEDDY последовательное обнаружение EV-B в кале связано с последующим IA, OR 3,05 с 95% ДИ 1,64-5,69, но соответствующая связь с клиническим СД1 в этой работе не установлена [6]. В DIPD анализ серийных образцов у 129 будущих ААб-положительных детей и 282 контролей показал, что энтеровирусные события могли предшествовать сероконверсии на месяцы [7]. В DAISY вирусная РНК крови ассоциировалась с ускорением уже существующего IA; положительных событий было мало [9].

Результаты зависят от типа вируса и иммунного контекста. В исследовании Laitinen CVB1 связан с риском IA, тогда как CVB3 и CVB6 с пониженным риском [8]. Возможная перекрёстная защита заслуживает проверки, но наблюдательную связь нельзя считать доказательством защитного заражения. Эффект всей группы CVB не следует выводить из одного серотипа.

4 2 Ткань поджелудочной и противоречия методов

В небольшом исследовании DiViD у недавно диагностированных взрослых выявляли VP1 и энтеровирусную РНК в островках; первоначально РНК была обнаружена у четырёх из шести пациентов и ни у одного из шести исследованных контролей [10]. Последующая молекулярная характеристика использует тех же пациентов и дополняет, а не независимо повторяет результат [11].

Совместный анализ nPOD 2025 года охватывает 197 доноров и 645 тестов. Совокупность маркеров чаще обнаруживалась при СД1 с остаточными инсулинсодержащими островками. Однако RNA-seq не выявил вирусных последовательностей, а отдельное различие EV-PCR между этой группой и контролем не было статистически значимым. Часть сильных комбинаций включала HLA-I, неспецифичный для вирусов показатель [12]. Поэтому 645 тестов нельзя считать 645 независимыми подтверждениями, а комбинацию вирусного и иммунного маркера двумя прямыми доказательствами вирусной репликации.

В отдельной работе НРАР также не обнаружены EV-В последовательности в bulk и single-cell RNA-seq. Авторы допускают очень низкоуровневую инфекцию, но их результаты не поддерживают универсальную хроническую EV-В инфекцию как главный механизм всех случаев СД1 [13]. Это содержательное отрицательное наблюдение, которое нужно объяснить измерениями чувствительности и тканевой неоднородности, а не исключать из обзора.

Вывод по энтеровирусам: сочетание временной последовательности, тканевых данных и механистических исследований поддерживает участие инфекции у части людей. Не определены доля таких случаев, необходимый серотип, длительность процесса и возможность выявить его по периферической крови. Особое значение остаточной бета-клеточной массы может отражать наличие клеток-мишеней, различия стадии болезни или отбор доноров; причинное направление требует проверки.

4 3 Мимикрия и другие механизмы

Вирус может действовать через повреждение и стресс бета-клеток, длительное местное воспаление, изменения представления аутоантигенов и активацию уже существующих аутореактивных клеток. Молекулярная мимикрия остаётся одним из возможных механизмов. В модели Horwitz 1998 года результаты поддерживали сопутствующее повреждение, а не мимикрию [14]. Исследование Роер показало, что предполагаемые линейные гомологии GAD65 и CVB не всегда дают перекрёстный ответ [15].

Ashton и соавторы описали неполный иммунный ответ к CVB и совпадение части TCR при ответе на GAD65 и вирусный пептид [16]. Эти результаты оправдывают проверку конкретных клонов, но не доказывают универсальную мимикрию. Наличие GAD-реактивных клеток само по себе также недостаточно: такие клетки встречаются у здоровых, и значение имеет функциональный характер реакции [66].

В исходном социальном посте публикация Horwitz указана с ошибкой в названии журнала. Формулировка о подтверждённой ИИ единой причине СД1 не подкреплена идентифицируемым исследованием. Вычислительный прогноз структуры или связывания может отбирать кандидатов, но не заменяет функциональные и клинические данные.

5 Иммунная реактивность и гипотеза о сильном иммунитете

5.1 Генетические и функциональные основания

IFIH1 кодирует MDA5, один из датчиков вирусной РНК. В генетическом исследовании Nejentsev четыре редких варианта были связаны со сниженным риском СД1, OR 0,51-0,74; ассоциации проверены более чем у 30 тысяч участников [17]. Downes и соавторы связали защитную генетическую конфигурацию со сниженной экспрессией IFIH1 [18]. Это аргументы о конкретном иммунном пути, а не о глобальном усилении или ослаблении иммунитета.

В экспериментах Gorman вариант A946T усиливал интерфероновый сигнал; в моделях это сочетало защиту от определённого вирусного воздействия с большей аутоиммунной уязвимостью [19]. В островках человека генотип также связан с особенностями реакции на CVB [20]. Однако Taylor 2024 года получил усиление базального сигнала в клеточных моделях, но не обнаружил значимых различий IFN-ответа после CVB3 в PBMC здоровых доноров с разными генотипами [67]. Следовательно, эффект зависит от клеточного типа, условий и состояния организма; один SNP не является готовым функциональным диагнозом.

В BABYDIET временная IFN-сигнатура предшествовала появлению аутоантител у части детей высокого риска [21]. В функциональном исследовании Rodrigues 2020 года стимуляция цельной крови выявляла повышенную реактивность IFN-I при установленном СД1, без такого же изменения всех измеренных иммунных путей [68]. Эти данные показывают важность проверки отдельного пути, но не устанавливают причинную последовательность при длительном СД1.

5.2 Локальная реакция и системные симптомы

IFN-alpha в моделях бета-клеток человека способен усиливать HLA-I, стресс эндоплазматического ретикулума и клеточную гибель; мультиомные данные дополнительно характеризуют такую реакцию [22, 23]. Нельзя автоматически переносить величину IFN-ответа крови на поджелудочную или оценивать её по выраженности насморка.

Родительское наблюдение о редких и лёгких вирусных заболеваниях является полезным исходным вопросом. Оно не различает редкие контакты, бессимптомные инфекции, быструю элиминацию вируса, меньшую воспалительную симптоматику и особенности регистрации. В исследовании риновируса у 151 ребёнка симптомное течение сопровождалось более выраженной врождённой транскрипционной реакцией, чем бессимптомное [26]. В TEDDY более частые недавние респираторные инфекции были связаны с IA [25]. Поэтому лёгкие простуды не служат подтверждённым маркером повышенного риска СД1.

Допускается, что качественная противовирусная защита и нарушение ограничения воспаления сосуществуют, а разные вирусы и ткани вызывают разные ответы. Наиболее проверяемым становится вопрос о времени выключения реакции и её специфичности. Это рабочая интерпретация центра, а не установленная характеристика каждого человека с диабетом.

5.3 Иммунная память к отдельным вирусным белкам

Исследование Delgado-Corrales 2026 года использовало VirScan в двух педиатрических когортах и обнаружило воспроизводимые различия антиэнтеровирусных антительных профилей при IA, включая участок вирусной полимеразы 3D [24]. Образцы при сероконверсии не доказывают, что профиль возник раньше аутоиммунитета. Тем не менее они обосновывают сравнение специфичности ответа, а не только общего титра антител.

Новые результаты требуют воспроизведения на доклинических образцах и сопоставления с нейтрализующей активностью. Антитела к неструктурным белкам могут отражать особенности антигенной экспозиции или иммунной памяти. Из их наличия нельзя без дополнительных данных вывести продолжающуюся репликацию или патогенность самих антител.

6 COVID 19 и рост заболеваемости

6.1 Что установлено на уровне популяций

В метаанализе D'Souza для СД1 количественный анализ включал 17 исследований и 38 149 новых случаев. Заболеваемость была выше на 14% в первый и на 27% во второй год пандемии относительно допандемического периода [32]. Это относительные изменения популяционной заболеваемости. Они не показывают вероятность СД1 после конкретной инфекции и не устанавливают, что весь избыток связан с SARS-CoV-2.

Исследование Kendall показало HR 1,83 с 95% ДИ 1,36-2,44 к шести месяцам после COVID относительно другой респираторной инфекции [33]. Работа в Баварии также выявила положительную регистровую связь [34]. Возможны ошибки кодирования диабета, неодинаковое обследование, неучтённые инфекции и неточность времени начала процесса.

В Дании повышение риска начиная с 30-го дня не обнаружено, HR 0,85 с 95% ДИ 0,70-1,04 [35]. В Шотландии связь сосредоточена в первые 30 дней, RR 2,62 с 95% ДИ 1,81-3,78; позднее RR 0,86 с 95% ДИ 0,62-1,21 [36]. Сходная концентрация раннего сигнала обнаружена в большой шведской когорте 2026 года [41]. Шведское исследование трендов показало возвращение заболеваемости к прогнозируемому допандемическому тренду в 2023 году после превышения в 2021-2022 годах [42].

Концентрация диагнозов около инфекции совместима с метаболическим проявлением скрытого СД1, обследованием во время дебюта и обратной причинностью. Такой временной профиль снижает убедительность гипотезы о частом запуске нового аутоиммунитета с нуля, но не исключает ускорение болезни в уязвимых подгруппах.

6.2 Аутоиммунитет и его прогрессия

В GPPAD у 885 детей высокого генетического риска связь антител к SARS-CoV-2 с последующим или одновременным 1А дала скорректированный HR 3,5 с 95% ДИ 1,6-7,7. Последовательность основывалась на небольшом числе событий и интервальных образцах [37].

В ENDIA 2025 года среди 888 детей в анализе COVID значимого повышения 1А не найдено; исследованные дети и эпидемиологические условия отличались от GPPAD [39]. В TEDDY у 4586 детей 9-15 лет также не обнаружено повышения 1А или СД1 [40]. Эти результаты ограничивают перенос положительного сигнала младенцев на всех детей.

Во Fr1da исследовали 591 ребёнка с уже существующими множественными ААб. Во время пандемии частота перехода к клиническому СД1 составила 14,0 после COVID и 8,6 без выявленной инфекции на 100 человеко-лет [38]. Этот дизайн лучше отвечает на вопрос об ускорении процесса, чем на вопрос о первоначальном триггере. Даже здесь сохраняется наблюдательное смешение.

Возраст, исходная стадия 1А, вариант вируса, точность установления инфекции и временное окно объясняют часть расхождений. Нельзя выбрать одну положительную или отрицательную работу и распространить её вывод на все возрастные группы и этапы болезни.

6 3 Повреждение бета клеток не тождественно аутоиммунитету

Wu и Muller показали возможность заражения и функционального повреждения панкреатических клеток в моделях и отдельных посмертных образцах [43, 44]. Coate описал низкую представленность классических факторов входа в бета-клетках [45]. Различия методов и альтернативных путей входа требуют учёта. Основные посмертные материалы тяжёлого COVID не представляют типичную детскую инфекцию.

Даже подтверждённое прямое повреждение способно объяснять гипергликемию без доказанного аутоиммунного механизма. Для исследований COVID необходимо отдельно определять AAb, клинический тип диабета, длительность инсулинозависимости и остаточную секрецию. Данные о «новом диабете» без такого разделения не следует использовать как точную оценку СД1.

7 Вакцинация и другие вирусы

7 1 Плановые детские вакцины

Национальная датская когорта Hviid, метаанализ Morgan и американское исследование Glanz не дают воспроизводимого повышения риска СД1 после изученных плановых вакцин [46-48]. В Vaccine Safety Datalink наблюдали 584 171 ребёнка; суммарная антигенная экспозиция и отклонение от календаря не были связаны с повышенным риском [48].

Проспективная работа в группе высокого риска также не обнаружила общей связи. Номинальный сигнал для одной экспозиции не подтвердился в независимой проверке по клиническому СД1 [49]. Это пример необходимости учитывать множественные сравнения. Данные ограничивают гипотезу распространённого вакцинного запуска СД1, но не доказывают математически нулевой риск любой будущей платформы и каждой редкой подгруппы.

Инфекция и вакцинация создают различную экспозицию по длительности, ткани, репликации, набору антигенов и характеру воспаления. Биологическая возможность аутоиммунной реакции после инфекции не является самостоятельным доказательством аналогичного риска после вакцины.

7 2 COVID вакцинация

В шведской когорте 2026 года устойчивый риск после вакцинации не обнаружен. У взрослых небольшой избыток диагнозов в первые 30 дней после первой дозы не повторялся в поздних окнах и после следующих доз. У подростков 12-17 лет HR за два года составил 1,00 с 95% ДИ 0,80-1,26 [41]. Эти результаты допускают диагностическое ускорение; именно такой механизм остаётся интерпретацией, а не непосредственно измеренным фактом.

Широкая норвежская работа по аутоиммунным исходам не выявила значимых связей для анализируемых эндокринологических состояний, однако для некоторых исходов после инфекции не хватало событий [64]. Отсутствие мощности не равно доказанному отсутствию эффекта.

Описания случаев, включая Aburishah, имеют значение для фармаконадзора, но не устанавливают избыточную частоту относительно фона [65]. Чтобы проверять риск, необходимы валидированный диагноз СД1, отдельные платформы и дозы, экспозиция как меняющаяся во времени переменная, контроль календарного периода и перенесённых инфекций. Утверждение об абсолютной невозможности редкого индивидуального события выходило бы за пределы доказательств.

7.3 Ротавирус как естественный эксперимент

Метаанализ 2025 года получил HR 0,87 с 95% ДИ 0,78-0,98 [52]. Однако крупная когорта Glanz не подтвердила снижение риска: aHR полного курса 1,03 с 95% ДИ 0,62-1,72 [50]. Длительное наблюдение исходного REST РКИ не выявило повышения СД1, но 30% ответов на опрос создают риск отбора [51].

Норвежский естественный эксперимент 2026 года включал 740 744 ребёнка и 846 случаев до пяти лет. Первичное изменение тренда, относительный HR 1,11 с 95% ДИ 1,03-1,20, не сохраняло значимость после исключения переходных когорт; при индивидуальном сравнении aHR 1,17 с 95% ДИ 0,78-1,77. Снижения СД1 не установлено [53]. Ни причинную профилактику СД1, ни устойчивый причинный вред эта работа не доказала.

Это важное ограничение обобщения вирусной гипотезы: даже убедительное предотвращение определённой инфекции не гарантирует измеримого снижения СД1 в выбранном возрасте и периоде. Для БЦЖ профилактический эффект по возникновению СД1 также не установлен; вопрос лечения уже существующего диабета является отдельным [54].

7.4 Другие инфекции

Врождённая краснуха связана с последующим диабетом и историческими иммунными маркерами [55]. Исследование 37 участников с современными AAb не подтвердило повышенную частоту гуморального бета-клеточного аутоиммунитета [56]. Следовательно, не все формы диабета после вирусного повреждения идентичны классическому аутоиммунному СД1.

Для других вирусов необходимы отдельные оценки специфичных исходов. В настоящем поиске не сформирована столь же последовательная совокупность человеческих проспективных, тканевых и интервенционных данных, как для энтеровирусов. Это граница данного обзора, а не утверждение, что соответствующих работ в мире нет.

8 Что дают вмешательства

РКИ плеконарила и рибавирина у 96 детей с новым СД1 показало лучшее сохранение стимулированного С-пептида через год, $p=0,037$ [27]. Доступные периферические образцы не подтвердили наличие вирусной РНК, а рибавирин имеет дополнительные иммунные эффекты. Через два и три года преимущество не сохранялось [28]. Поэтому интервенционное доказательство участия вируса остаётся ограниченным, а схема не является доказанным излечением.

PROVENT проверял вакцину PRV-101 против CVB1-5 у 32 здоровых взрослых. Фаза I и её продолжение оценивали переносимость и иммуногенность, но не предотвращение IA или СД1 [29, 30]. В малой группе не обнаружен поздний аутоантительный сигнал; это не позволяет исключить редкие события. При интерпретации учитываются заявленные связи части авторов с разработчиком.

Препринт Т-клеточного анализа PROVENT у 25 участников описывает CD4/Tfh ответ и небольшой измеренный CD8 ответ [31]. Он оправдывает дальнейшее исследование характера ответа, но не доказательство клинической безопасности любой вакцины или её эффективности против диабета.

В РКИ барицитиниба у 91 участника сохранение бета-клеточной функции при воздействии на JAK-сигнализацию поддерживает значимость цитокиновых путей [57]. JAK связан с несколькими сигналами; положительный результат не устанавливает вирусный источник воспаления. Эти наблюдения следует использовать для выбора механизмов лабораторной проверки, а не для самостоятельного назначения терапии.

9 Сводные выводы и пределы уверенности

Утверждение	Оценка в этой работе	Что ограничивает вывод
СД1 часто имеет доклиническую аутоиммунную стадию	Установлено для описанных стадий	Не определяет первоначальный триггер
Энтеровирусы связаны с IA и СД1	Воспроизводимая ассоциация	Смешение стадий, методов и времени отбора
Энтеровирус причинно участвует у части людей	Поддержанная рабочая гипотеза	Доля случаев и профилактический эффект не определены
Мимикрия является единственной причиной СД1	Не подтверждено	Противоречивые функциональные результаты
IFN1 и IFN-I участвуют в восприимчивости	Поддержано генетикой и моделями	Клеточная специфичность и неполная переносимость
Редкие лёгкие простуды маркируют этот механизм	Не установлено	Симптомы не измеряют экспозицию и регуляцию
В пандемию СД1 участвовал во многих популяциях	Поддержано метаанализом	Пандемический период не равен инфекции
SARS-CoV-2 запускает СД1 у всех возрастных групп	Не установлено	Несогласующиеся проспективные и регистровые данные
COVID может ускорять существующий IA	Поддержанная рабочая гипотеза	Наблюдательное смешение
Изученные плановые вакцины повышают риск СД1	Воспроизводимых доказательств нет	Редкие эффекты и новые платформы требуют надзора
Противовирусная терапия или PRV-101 излечивают СД1	Не доказано	Ограниченный эффект РКИ и отсутствие профилактического исхода

Окончательным выводом этого обзора нельзя считать ни единый вирусный механизм всех случаев, ни причинное объяснение заболевания конкретного человека. Более устойчивы ограниченные утверждения о стадировании, ассоциациях и известных функциях измеренных иммунных путей. Для центра это основание выбирать конкретную проверку, а не искать подтверждения заранее принятой версии.

10 Интегративная модель для проверки

Предлагаемая модель учитывает сочетание вирусной экспозиции, генетической и клеточной восприимчивости, времени прекращения воспаления и исходной стадии островкового процесса. Одинаковое клинически лёгкое заболевание может сопровождаться разными локальными иммунными событиями. Одновременно бессимптомное выявление РНК или антител не доказывает патологический процесс.



Рисунок 1. Рабочая причинная модель SP Science. Стрелки показывают предполагаемые направления для проверки, а не доказанную последовательность у каждого пациента. Путь к регистрации диагноза через обследование изображён отдельно от пути к аутоиммунитету.

Из сопоставления литературы вытекают пять направлений, требующих эмпирического различения. Они не заявляются как впервые предложенные в мировой науке. Новизна будущей работы центра должна оцениваться после полного систематического поиска и по собственным результатам.

Первое направление состоит в кинетике: длительный остаточный сигнал после прекращения стимула может отличать вредную реакцию лучше, чем максимальная концентрация IFN. Второе связано со специфичностью: антительный профиль к неструктурным белкам может характеризовать иной контакт или обработку антигена, чем нейтрализация вируса. Третье касается компартмента: реакция крови может расходиться с реакцией островков. Четвёртое отражает стадию: один вирус может иметь разное значение до IA и после него. Пятое относится к диагностике: краткосрочный рост зарегистрированных диагнозов может возникать без сопоставимого роста нового аутоиммунитета.

11 Проверяемые гипотезы

Код	Проверяемое предположение	Основная проверка	Результат против гипотезы
H1	В части СД1 затухание IFN-I ответа замедлено	Повторная стимуляция клеток и временной профиль	Точный воспроизведённый нулевой эффект при достаточной мощности

Код	Проверяемое предположение	Основная проверка	Результат против гипотезы
H2	EV-антительный профиль связан с регуляцией ответа и прогрессией	Эпитопы плюс функциональная нейтрализация и исходы	Профиль не воспроизводится либо появляется только после исхода
H3	Связь лёгких инфекций с H1 сохраняется после учёта контактов	Проспективные семейные эпизоды с объективной инфекцией	Различия объясняются контактами и регистрацией
H4	COVID чаще ускоряет существующий IA, чем создаёт новый	Раздельный анализ AAb-отрицательных и AAb-положительных	Нет стадийного различия при точном подтверждении экспозиций
H5	Подгруппа с вирусными признаками и остаточной секрецией имеет иной прогноз	Продольная когорта и партнёрские ткани	Маркеры не предсказывают исход вне обучающей выборки

Для H1 заранее фиксируются основная сравнительная группа, один первичный показатель и временная точка. Для H2 необходимо различать вирусный контакт, эпитопную память и текущую инфекцию. Для H3 отсутствие клинических симптомов при неподтверждённой инфекции не считается быстрым клиренсом. Для H4 и H5 выводы о лечении не следуют из прогностической ассоциации.

12 Программа исследований SP Science

12 1 Проект P0 Полный обзор и повторный анализ открытых данных

Задача P0 состоит в независимом воспроизведении карты литературы и проверке того, какие выводы устойчивы к методам, возрасту и времени отбора. Сначала подготовить и зарегистрировать протокол, затем выполнить поиск в PubMed и Embase с подключением других доступных баз и реестров испытаний. Привлечь двух независимых рецензентов. Отдельно вести описания случаев, препринты, публикации одной когорты и отчёты о продолжении РКИ.

Данные извлекать по каждой оценке, а не только по статье: группа, возраст, число участников и исходов, материал, метод, стадия до инфекции, временной интервал, эффект и 95% ДИ, корректировки, смещения, доступность данных, финансирование. Нельзя объединять разные конечные точки или включать одну когорту несколько раз в одинаковый количественный синтез. Для подходящих однородных групп заранее определить модель случайных эффектов, анализ чувствительности и учёт малых исследований.

Для недорогой функциональной репликации использовать опубликованные данные цельной крови Rodrigues: человеческий набор GEO GSE146338 и исходный код авторов [68]. Это предложенный анализ, а не уже выполненный результат. До анализа проверить лицензии, метаданные, стадии СД1, возможное пересечение участников и достаточность ковариат. Цель состоит в оценке воспроизводимости IFN-I сигнала и его зависимости от клеточного состава, а не в обучении классификатора на малой выборке без внешней проверки.

Выход P0: зарегистрированный протокол, полный журнал поиска, таблица доменной оценки смещения, воспроизводимый аналитический код и решение о выборе первичной конечной точки P1. Продолжительность планирования 6-10 недель при наличии доступа к литературе; это рабочая оценка, а не обязательство партнёров.

12 2 Проект P1 Кинетика противовирусного ответа

P1 представляет наблюдательное механистическое исследование без назначения препаратов. Перед основной выборкой провести техническую валидацию на доступных образцах взрослых с согласия участников. Техническая проверка взрослых не заменяет последующее исследование детского патогенеза.

Предлагаемый детский пилот включает три группы по 30 участников: недавно диагностированный аутоиммунный СД1, ориентировочно не более 100 дней от диагноза; установленный СД1 продолжительностью не менее двух лет; контроль без диабета, сопоставимый по возрасту, полу и календарному периоду. Подгруппу с доклиническим 1А целесообразно получать через партнёрскую когорту или биобанк, а не создавать с нуля за счёт массового генетического скрининга. Размер 30 на группу выбран для оценки осуществимости и вариабельности, а не для доказательства небольшого эффекта.

В основном анализе сравнивать новый СД1 с контролем; длительный СД1 является дополнительным сравнением. Включать клинически стабильных участников после разрешения острого дебюта. Недавнюю инфекцию, вакцинацию, сопутствующие аутоиммунные заболевания и лекарства регистрировать с датами; для повторного визита после инфекции применять заранее определённое одинаковое правило. Критерии стабильности и допустимый объём крови определяет клиническая команда до набора.

Первичный кандидат показателя: $\log_2$ изменения экспрессии MX1 относительно исходного и нестимулированного парного образца через 24 часа после стандартизованного периода стимуляции и удаления стимула. Этот исследовательский показатель выбран для проверки сохранения сигнала. Он не является валидированным диагностическим тестом. Точку 24 часа и способ удаления стимула окончательно закрепить после технической фазы до сравнения групп по исходам.

Вторичные показатели: IFIT1 и ISG15, IFN-alpha/beta, CXCL10, кинетика pSTAT1, жизнеспособность и состав клеток. Сравнить исходную реакцию, пик и затухание на заранее заданных лабораторных временных точках. Предусмотреть стимул распознавания вирусной РНК и отдельную стимуляцию IFN-I рецепторного пути. Poly(I:C) нельзя считать специфичным только для MDA5: вклад других датчиков и способ доставки проверяются в контрольных системах. Активное заражение ребёнка или намеренное провоцирование иммунной реакции не требуется.

Повторный забор у участников в стабильном состоянии через 8-12 недель позволит оценить индивидуальную воспроизводимость. Для крови, свежих РВМС и криоконсервированных клеток использовать отдельную валидацию; смешение этих типов образцов может создавать искусственный эффект. Партнёрская лаборатория должна утвердить аналитические условия, контроль партии и пределы измерения [62].

Анализировать временной профиль смешанной моделью с эффектами группы, времени и их взаимодействия. Первичный контраст и минимально значимый для науки эффект задать до анализа. Представлять разницу и доверительный интервал; не объявлять механизм установленным по p меньше 0,05. Генотип IFIH1 и связь с AAb остаются вторичными анализами до появления мощности для взаимодействий. Интерпретация нового и длительного СД1 учитывает HbA1c, клеточный состав, возраст, стадию, недавние экспозиции и сопутствующие болезни; набор корректировок выбирается по причинной схеме.

Критерии перехода из пилота: пригодность не менее 85% предусмотренных образцов; отсутствие существенной систематической разницы партий между группами; приемлемая воспроизводимость и возможность оценить дисперсию первичного показателя. Пороги технической воспроизводимости

лаборатория задаёт до исследования с учётом метода. Для расширения нужно получить воспроизводимый эффект в ожидаемом направлении или достаточно точные данные, позволяющие пересчитать размер выборки. Нулевой пилот с широким ДИ не является опровержением.

12 3 Размер подтверждающей выборки

Для иллюстрации планирования независимого двухгруппового непрерывного показателя при двустороннем α 0,05 и мощности 80% используется приближение n на группу = $2 \times (1,96 + 0,84)^2 / d^2$. При стандартизованном эффекте $d = 0,5$ необходимо около 63 участников в каждой из двух основных групп; с 15% потерь приблизительно 75. При $d = 0,3$ нужно около 175, с потерями около 206.

Это расчёт по заданным предположениям, а не прогноз эффекта и не окончательный размер P1. Сопоставление, повторные измерения, распределение показателя, несколько первичных сравнений, партии и кластеризация могут изменить расчёт. Генотипические взаимодействия и редкие клинические исходы требуют существенно большего материала. Окончательную мощность рассчитывать после технической фазы и слепой оценки дисперсии с участием биостатистика.

12 4 Проект P2 Антигенная специфичность и вирусный клиренс

Использовать часть образцов P1 и независимые партнёрские образцы до и после сероконверсии. Сначала воспроизвести ограниченную панель антигенов, обоснованную публикациями, включая структурные белки и кандидатный участок 3D; расширенное VirScan или PhIP-seq выполнять через лабораторию с опытом технологии [16, 24]. Не превращать первичное множество пептидов в набор положительных гипотез без коррекции.

Сопоставить профиль связывания с функциональной нейтрализацией соответствующих вирусов в компетентной партнёрской лаборатории. Высокий титр связывающих антител не равен эффективной нейтрализации. Повторное обнаружение РНК в естественно полученных серийных образцах требует подтверждения независимой мишенью или секвенированием. Однократную положительную PCR не называть персистенцией; длительность и критерии заранее определить в протоколе.

Основной результат P2: воспроизводится ли заранее заданный профиль в независимой группе и предшествует ли он IA. Вторичный результат: связан ли он с кинетикой P1, нейтрализацией и длительностью обнаружения вируса. При отсутствии независимой репликации прекратить развитие диагностического классификатора и опубликовать отрицательный результат.

12 5 Проект P3 Естественные инфекции и родительское наблюдение

P3 проверяет связь клинически лёгких инфекций с измеренным ответом. Наблюдение включает семьи с ребёнком с СД1 и сопоставимые семьи без СД1, с одинаковым способом регистрации. В течение 6-12 месяцев отмечать подтверждённые естественные инфекционные эпизоды в семье, контакты, симптомы, длительность лихорадки, посещение школы, тесты и пропуски наблюдения. По медицинским показаниям и согласованному исследовательскому протоколу возможно неинвазивное подтверждение инфекции.

Оцениваемая величина состоит в тяжести и продолжительности симптомов при сопоставимом подтверждённом контакте или инфекции. Число простуд без знаменателя контактов не решает вопрос. Анализировать внутрисемейную и сезонную зависимость, возраст, прививки и условия контакта. Объём P3 рассчитывается по числу информативных эпизодов, а не только по числу детей. Это дополнительный проект: до функционального подтверждения H1 его приоритет ниже P0 и P1.

Индивидуальное наблюдение, предоставленное инициатором работы, можно оформить как дневник для уточнения фенотипа. Оно не способно ретроспективно восстановить иммунный ответ до диабета и не является доказательством причины. Изменения сахара во время болезни характеризуют метаболическую нагрузку и лечение; их нельзя использовать как самостоятельную шкалу силы иммунитета.

12 6 Проект Р4 Партнёрский анализ доклинической прогрессии

Для различения начала и ускорения IA нужны образцы до инфекции и до сероконверсии. Наиболее экономичный путь состоит в партнёрстве с действующими когортами и биобанками. Для AAb-отрицательных исходом является подтверждённая стойкая сероконверсия; для множественно AAb-положительных переход к клинической стадии и изменение секреции. Предусмотреть повторное подтверждение AAb и стандартизованные методы [2, 63].

Инфекцию и вакцинацию учитывать как экспозиции, меняющиеся во времени. Анализировать раннее и поздние окна отдельно, с чувствительностью к интенсивности обследования и исключением событий непосредственно около регистрации диабета. Исключение первых 30 дней должно быть анализом чувствительности, поскольку оно также может удалить реальное ускорение. Вакцинацию нельзя определять как «когда-либо получал» с отнесением довакцинного времени к вакцинированным.

Для прогностического анализа остаточной функции бета-клеток использовать стандартный С-пептид с контролем условий измерения, возраста, длительности диабета и сопутствующей гликемии. IAA после начала инсулинотерапии нельзя автоматически интерпретировать как исходный аутоиммунный маркер: важны сохранённые образцы и результаты до лечения. H5 проверять в независимой выборке; значимость в одном наборе не даёт права объявлять подтип клинически пригодным. Исследование лекарственной эффективности возможно только после более сильных механистических оснований и отдельного клинического протокола.

12 7 Проект Р5 Функциональная проверка мимикрии

P5 имеет смысл после репликации иммунного профиля или при доступе к подходящим клонам и HLA-типированным образцам. Сначала вычислительно отобрать ограниченный набор кандидатов, затем проверить представление HLA, распознавание одним TCR и функциональное действие в клеточной системе. Требуется контрольные вирусные и аутоантигенные пептиды, HLA-несовместимые условия и независимое повторение. Совпадение последовательностей или клонов TCR без функциональной проверки не является достаточным результатом.

Взаимодействие с бета-клетками проверять в валидированных моделях человека через партнёра. Функциональная реакция в модели всё равно не устанавливает долю клинических случаев и не позволяет объяснить конкретный дебют. Из-за стоимости и технической сложности P5 предлагается как второй этап, а не первый проект центра.

13 Контроль качества и воспроизводимость

До начала набора зарегистрировать протокол, план анализа и словарь данных. Назвать один первичный исход для каждой подтверждающей задачи, определить исключения, пропущенные значения, пределы определения, правила повторного анализа и коррекцию множественности. Постфактум выбранные показатели маркировать как исследовательские. Не проводить остановку по первой номинальной значимости.

Лаборатория должна быть ослеплена к группе, а порядок образцов распределён между партиями сбалансированно. Зарегистрировать время от забора до обработки, условия хранения, замораживание и размораживание, качество РНК и жизнеспособность клеток. Для PCR нужны отрицательные контроли, контроль экстракции, проверка ингибирования, аналитическая чувствительность и подтверждение слабopоложительных находок. Для qPCR отчётность и валидацию строить по MIQE 2.0 [62].

Групповые различия клеточного состава способны имитировать изменение экспрессии. Измерять состав клеток и отличать анализ цельной крови от анализов выделенных популяций. Цитокины около предела определения не заменять произвольными нулями. Высокоразмерные данные требуют отдельной обучающей и внешней проверочной выборки; выбирать и оценивать модель на одних участниках недопустимо.

Предварительно сформировать причинную схему для каждого вопроса. Для общего эффекта инфекции не корректировать автоматически переменную, являющуюся посредником; для группы установленного СД1 отличать факторы, существовавшие до заболевания, от последствий диагноза. Анализ семейного контакта и регистраций требует учёта зависимых наблюдений. Оценки мощности и качественные заключения проверяет биостатистик.

Работа с несовершеннолетними требует одобрения компетентного этического комитета, согласия законного представителя и согласия ребёнка в форме, соответствующей возрасту. Исследовательские процедуры не должны ухудшать обычную помощь. План возврата случайных клинически значимых находок и защита персональных данных определяются до набора. Снижение или отмена инсулина для проверки гипотез не предусматриваются.

Предусмотреть публикацию отрицательных результатов, разграничение первичных и вторичных анализов, раскрытие финансирования и конфликтов интересов. Участие руководителя и других авторов в конкретной публикации оформляется по реальному вкладу; авторство и утверждение текста нельзя приписывать заранее.

14 Приоритеты и решения руководителя

Этап	Что выполнить	Результат для решения	Условие перехода
Первые 6-10 недель	P0 и выбор лаборатории	Проверенная карта и повторный анализ данных	Есть воспроизводимый измеримый вопрос и доступ к образцам
Ориентировочно 2-4 месяца	Техническая фаза P1	Валидированные методы и оценка вариабельности	Образцы и метод дают достаточную точность
Ориентировочно 4-12 месяцев	Пилот P1 и ограниченный P2	Эффекты с ДИ и данные осуществимости	Независимое подтверждение или обоснованное расширение
После пилота	Подтверждающая выборка и P4	Временная последовательность и прогностическая проверка	Достаточная мощность и партнёрские ресурсы
Второй этап	P5 и клинические предложения	Функциональное доказательство кандидатного механизма	Повторённые данные и отдельный утверждённый протокол

Сроки отражают планировочные предположения, а не обещание завершения. Набор и доступ к биобанкам могут занять больше времени. Бюджет не рассчитан: отсутствуют предложения

лабораторий, стоимость образцов и подтверждённая команда. Для сметы нужны цены по отдельным позициям: координация и клинический набор, лабораторная валидация, обработка и хранение, измерения, генотипирование, биостатистика, транспорт и независимая репликация.

Научному руководителю предлагается утвердить исходный вопрос P1, клинические группы и показатель после технической проверки; назначить ответственного биостатистика и партнёрскую лабораторию; определить доступ к доклиническим образцам; согласовать полный обзор P0. Инициатору проекта предлагается обеспечить координацию и финансирование этих этапов. Клинические назначения и окончательные протоколы относятся к компетенции исследовательской команды и этического комитета.

При ограниченном финансировании приоритетом является P0 и техническая часть P1. Большая общая иммунограмма, массовая вирусная серология или секвенирование без сформулированного исхода могут потребовать значительных средств без ответа на причинный вопрос. Новые ресурсы направлять на независимую проверку конкретного сигнала.

15 Заключение

Совокупность данных поддерживает неоднородную модель СД1, в которой вирусная экспозиция и особенности ответа хозяина взаимодействуют с исходной аутоиммунной восприимчивостью. Энтеровирусы имеют наиболее последовательную доказательную базу среди рассмотренных вирусных факторов, но не установлены как единая причина всех случаев. COVID может быть связан с ускорением части доклинических процессов, тогда как вклад в первичное возникновение IA зависит от популяции и остаётся неопределённым. Воспроизводимого повышения риска от изученных плановых вакцин не показано.

Для гипотезы о сочетании противовирусной защиты и аутоиммунной уязвимости существуют генетические и экспериментальные основания. Связь с редкими лёгкими простудами отдельно не доказана. Наиболее полезная задача SP Science состоит в проверке длительности и специфичности ответа, с сопоставлением этапов болезни и образцов до сероконверсии. Положительный результат должен повторяться независимо; отрицательный результат с достаточной точностью должен менять гипотезу.

Уровень окончательности вывода определяется измеренными данными и альтернативными объяснениями. В этой версии отсутствуют собственные данные, поэтому она обосновывает программу исследований, а не объявляет новую установленную причину СД1 или готовое лечение.

Приложение А Поиск и следующий этап обзора

Фактические тематические запросы использовались в вариациях: enterovirus type 1 diabetes systematic review meta analysis; TEDDY prolonged enterovirus B shedding islet autoimmunity; pleconaril ribavirin new onset type 1 diabetes three year follow up; nPOD enterovirus pancreas 2025; no evidence persistent enteroviral B RNA sequencing; COVID type 1 diabetes cohort Denmark Sweden Scotland; SARS-CoV-2 islet autoimmunity early childhood; vaccination childhood type 1 diabetes cohort; IFIH1 A946T antiviral protection autoimmunity; interferon signature before autoimmunity; innate immune stimulation whole blood IFN hyper responsiveness; distinct enterovirus antigen landscape; PRV-101 PROVENT follow up; rotavirus vaccination natural experiment; congenital rubella autoantibodies; PRISMA scoping; ROBINS-E; MIQE 2.0.

Для следующего полного поиска рекомендуется фиксировать точные строки, платформу, дату, все полученные записи и решения об исключении. Пример PubMed-строки для вирусного блока: ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "type 1 diabetes"[tiab] OR "islet autoimmunity"[tiab]) AND

(enterovirus*[tiab] OR coxsackie*[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "viral infection"[tiab])). Для иммунного блока заменить вторую скобку на (IFIH1[tiab] OR MDA5[tiab] OR interferon*[tiab] OR "molecular mimicry"[tiab]); вакцинационный блок выполнять отдельно. Эти строки предложены для будущего воспроизводимого поиска и не выдаются за уже выполненную исчерпывающую выгрузку.

Проект не зарегистрирован в PROSPERO или OSF в рамках подготовки этого документа. Независимый двойной отбор, формальная оценка риска смещения и собственный количественный синтез являются задачами следующего этапа. Утверждения об отсутствии всех возможных исследований в мире по такому поиску делать нельзя.

Приложение Б Минимальный набор переменных пилота

Блок	Переменные	Зачем нужны
Исходный статус	Возраст, пол, дата диагноза, AAb и даты, стадия	Разделить дебют, длительный СД1 и доклиническое состояние
Клинические условия	HbA1c, сопутствующая гликемия, лекарства, сопутствующие заболевания	Учесть состояние в момент измерения
Экспозиции	Инфекции, тесты, симптомы, даты вакцин, семейные контакты	Различить контакт, инфекцию и клиническое течение
Образец	Время забора и обработки, материал, партия, хранение, жизнеспособность	Контроль преданалитического смещения
Функция	MX1, дополнительные ISG, цитокины, pSTAT1 и временные точки	Проверить величину и затухание ответа
Специфичность	EV-эпитопы, нейтрализация, повторная RNA по протоколу	Различить память, клиренс и возможную персистенцию
Наблюдение	Повторный визит, пропуски, причины исключения, C-пептид по протоколу	Оценить воспроизводимость и связь с исходом

Библиография

Нумерация соответствует ссылкам в тексте и реестру. Ссылки ведут к публикации или проверенным метаданным. Дата проверки всех записей 12 октября 2026 года. Поля авторов, томов и страниц при необходимости импортируются из записи издателя для журнального стиля. Препринт № 31 выделен отдельно.

- [1] Insel RA et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015. DOI 10.2337/dc15-1419
- [2] ISPAD ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Paediatrics*. 2024. Публикация и метаданные
- [3] Isaacs SR et al. Enteroviruses and risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of controlled observational studies detecting viral nucleic acids and proteins. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023. DOI 10.1016/S2213-8587(23)00122-5
- [4] Yeung WC et al. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011. DOI 10.1136/bmj.d35
- [5] Association between enterovirus infection and clinical type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiology & Infection*. 2022. Публикация и метаданные
- [6] Vehik K et al. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nature Medicine*. 2019. DOI 10.1038/s41591-019-0667-0
- [7] Honkanen H et al. Detection of enteroviruses in stools precedes islet autoimmunity by several months: possible evidence for slowly operating mechanisms in virus-induced autoimmunity. *Diabetologia*. 2017. Публикация и метаданные
- [8] Laitinen OH et al. Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of Beta-Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014. Публикация и метаданные
- [9] Stene LC et al. Enterovirus Infection and Progression From Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes: The Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes*. 2010. DOI 10.2337/db10-0866
- [10] Krogvold L et al. Detection of a Low-Grade Enteroviral Infection in the Islets of Langerhans of Living Patients Newly Diagnosed With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015. DOI 10.2337/db14-1370
- [11] Oikarinen S et al. Characterisation of enterovirus RNA detected in the pancreas and other specimens of live patients with newly diagnosed type 1 diabetes in the DiViD study. *Diabetologia*. 2021. Публикация и метаданные
- [12] Richardson SJ et al. Joint analysis of the nPOD-Virus Group data: the association of enterovirus with type 1 diabetes is supported by multiple markers of infection in pancreas tissue. *Diabetologia*. 2025. DOI 10.1007/s00125-025-06401-x
- [13] Manduchi E et al. No Evidence for Persistent Enteroviral B Infection of Pancreatic Islets in Patients With Type 1 Diabetes and Prediabetes From RNA Sequencing Data. *Diabetes*. 2024. DOI 10.2337/db24-0076
- [14] Horwitz MS et al. Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nature Medicine*. 1998. DOI 10.1038/nm0798-781
- [15] Roep BO et al. Molecular mimicry in type 1 diabetes: immune cross-reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not Coxsackie virus. *Clinical and Experimental Immunology*. 2002. Публикация и метаданные
- [16] Ashton MP et al. Incomplete immune response to coxsackie B viruses associates with early autoimmunity against insulin. *Scientific Reports*. 2016. DOI 10.1038/srep32899
- [17] Nejentsev S et al. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science*. 2009. DOI 10.1126/science.1167728
- [18] Downes K et al. Reduced Expression of IFIH1 Is Protective for Type 1 Diabetes. *PLoS ONE*. 2010. DOI 10.1371/journal.pone.0012646
- [19] Gorman JA et al. The A946T variant of the RNA sensor IFIH1 mediates an interferon program that limits viral infection but increases the risk for autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017. DOI 10.1038/ni.3766
- [20] Domsgen E et al. An IFIH1 gene polymorphism associated with risk for autoimmunity regulates canonical antiviral defence pathways in Coxsackievirus infected human pancreatic islets. *Scientific Reports*. 2016. DOI 10.1038/srep39378
- [21] Ferreira RC et al. A Type I Interferon Transcriptional Signature Precedes Autoimmunity in Children Genetically at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014. DOI 10.2337/db13-1777
- [22] Marroqui L et al. Interferon-alpha mediates human beta cell HLA class I overexpression, endoplasmic reticulum stress and apoptosis, three hallmarks of early human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017. DOI 10.1007/s00125-016-4201-3

- [23] An integrated multi-omics approach identifies the landscape of interferon-alpha-mediated responses of human pancreatic beta cells. *Nature Communications*. 2020. [Публикация и метаданные](#)
- [24] Delgado-Corrales B et al. Distinct Enterovirus Antigen Landscape in Children With Islet Autoimmunity. *Diabetes*. 2026. DOI [10.2337/db25-0805](#)
- [25] Lonnrot M et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2017. [Публикация и метаданные](#)
- [26] Rhinovirus Detection in Symptomatic and Asymptomatic Children: Value of Host Transcriptome Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. DOI [10.1164/rccm.201504-0749OC](#)
- [27] Krogvold L et al. Pleconaril and ribavirin in new-onset type 1 diabetes: a phase 2 randomized trial. *Nature Medicine*. 2023. DOI [10.1038/s41591-023-02576-1](#)
- [28] Three-Year Follow-up After Antiviral Treatment in New-Onset Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Virus Detection and Intervention Trial. *Diabetes Care*. 2025. [Публикация и метаданные](#)
- [29] Safety, tolerability and immunogenicity of PRV-101, a multivalent vaccine targeting coxsackie B viruses associated with type 1 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled Phase I trial. *Diabetologia*. 2024. DOI [10.1007/s00125-024-06092-w](#)
- [30] Safety and Immunogenicity of a Vaccine Against Coxsackieviruses B (PRV-101)-Follow-up of the First-in-Human Phase 1 Trial. *Open Forum Infectious Diseases*. 2026. DOI [10.1093/ofid/ofag277](#)
- [31] PRV-101 Coxsackievirus B vaccine elicits protective T follicular helper immunity while avoiding cytotoxic T-cell responses in humans: implications for type 1 diabetes prevention. *medRxiv*. 2026. **Препринт**. DOI [10.64898/2026.05.19.26352997](#)
- [32] D Souza D et al. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2023. DOI [10.1001/jamanetworkopen.2023.21281](#)
- [33] Kendall EK et al. Association of SARS-CoV-2 Infection With New-Onset Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients From 2020 to 2021. *JAMA Network Open*. 2022. DOI [10.1001/jamanetworkopen.2022.33014](#)
- [34] Weiss A et al. Type 1 Diabetes Incidence and Risk in Children With a Diagnosis of COVID-19. *JAMA*. 2023. DOI [10.1001/jama.2023.8674](#)
- [35] Risk of Type 1 Diabetes in Children Is Not Increased After SARS-CoV-2 Infection: A Nationwide Prospective Study in Denmark. *Diabetes Care*. 2023. [Публикация и метаданные](#)
- [36] McKeigue PM et al. Relation of Incident Type 1 Diabetes to Recent COVID-19 Infection: Cohort Study Using e-Health Record Linkage in Scotland. *Diabetes Care*. 2022. DOI [10.2337/dc22-0385](#)
- [37] Lugar M et al. SARS-CoV-2 Infection and Development of Islet Autoimmunity in Early Childhood. *JAMA*. 2023. DOI [10.1001/jama.2023.16348](#)
- [38] Friedl N et al. Progression From Presymptomatic to Clinical Type 1 Diabetes After COVID-19 Infection. *JAMA*. 2024. DOI [10.1001/jama.2024.11174](#)
- [39] Walker GJ et al. SARS-CoV-2 Infection and Childhood Islet Autoimmunity. *JAMA Pediatrics*. 2025. DOI [10.1001/jamapediatrics.2024.6848](#)
- [40] Krischer JP et al. SARS-CoV-2 - No Increased Islet Autoimmunity or Type 1 Diabetes in Teens. *New England Journal of Medicine*. 2023. DOI [10.1056/NEJMc2216477](#)
- [41] Li H et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination and the risk for new-onset type 1 diabetes: a register-based population study in Sweden. *Diabetologia*. 2026. DOI [10.1007/s00125-026-06767-6](#)
- [42] Trends in type 1 diabetes incidence between 2007 and 2023 and their association with SARS-CoV-2 infection in a population-based matched cohort study among individuals under 30 years old in Sweden. *Diabetologia*. 2025. DOI [10.1007/s00125-025-06540-1](#)
- [43] Wu CT et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic beta cells and elicits beta cell impairment. *Cell Metabolism*. 2021. [Публикация и метаданные](#)
- [44] Muller JA et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*. 2021. DOI [10.1038/s42255-021-00347-1](#)
- [45] Coate KC et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in beta Cells. *Cell Metabolism*. 2020. [Публикация и метаданные](#)
- [46] Hviid A et al. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2004. DOI [10.1056/NEJMoA032665](#)
- [47] Morgan E et al. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2016. DOI [10.1007/s00125-015-3800-8](#)

- [48] Glanz JM et al. The Childhood Vaccination Schedule and the Lack of Association With Type 1 Diabetes. *Pediatrics*. 2021. DOI 10.1542/peds.2021-051910
- [49] Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine*. 2017. Публикация и метаданные
- [50] Glanz JM et al. Association Between Rotavirus Vaccination and Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Pediatrics*. 2020. Публикация и метаданные
- [51] Hemming-Harlow M et al. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019. Публикация и метаданные
- [52] Rotavirus Vaccination Protects Against Diabetes Mellitus Type 1 in Children in Developed Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 2025. DOI 10.3390/vaccines13010050
- [53] Ostman M et al. Rotavirus vaccination and incidence of type 1 diabetes: a population-based natural experiment. *Diabetologia*. 2026. DOI 10.1007/s00125-026-06832-0
- [54] BCG Vaccination and the Risk of Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2023. DOI 10.3390/pathogens12040581
- [55] Ginsberg-Fellner F et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Reviews of Infectious Diseases*. 1985. Публикация и метаданные
- [56] Viskari H et al. Humoral beta-cell autoimmunity is rare in patients with the congenital rubella syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*. 2003. Публикация и метаданные
- [57] Baricitinib and Beta-Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023. DOI 10.1056/NEJMoa2306691
- [58] Page MJ et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. DOI 10.1136/bmj.n71
- [59] Tricco AC et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018. DOI 10.7326/M18-0850
- [60] Higgins JPT et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environment International*. 2024. Публикация и метаданные
- [61] Sterne JAC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019. DOI 10.1136/bmj.l4898
- [62] Bustin SA et al. MIQE 2.0: Revision of the Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments Guidelines. *Clinical Chemistry*. 2025. DOI 10.1093/clinchem/hvaf043
- [63] Sacks DB et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023. DOI 10.2337/dci23-0036
- [64] Boas H et al. New-onset autoimmune disease following SARS-CoV-2 infection and mRNA vaccination in Norway: A retrospective cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2026. DOI 10.1111/joim.70052
- [65] Aburishheh KH et al. New Onset of Type 1 Diabetes Mellitus Post-COVID-19 Vaccine. *Journal of Medical Cases*. 2024. DOI 10.14740/jmc4307
- [66] Physiological and pathogenic T cell autoreactivity converge in type 1 diabetes. *Nature Communications*. 2024. DOI 10.1038/s41467-024-53255-9
- [67] Taylor JP et al. The Type 1 Diabetes-Associated Single Nucleotide Polymorphism rs1990760 in IFIH1 Is Associated with Increased Basal Type I IFNs and IFN-stimulated Gene Expression. *Journal of Immunology*. 2024. DOI 10.4049/jimmunol.2400344
- [68] Rodrigues KB et al. Innate immune stimulation of whole blood reveals IFN-1 hyper-responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020. DOI 10.1007/s00125-020-05179-4