



Сахарный диабет 1 типа как коморбидность у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Sandra Schenck, MSc¹, Joachim Rosenbauer, MD^{2,3}, Martina Niewerth, MPH¹, Jens Klotsche, PhD^{1,4}, Kirsten Minden, MD^{1,5}, Tobias Schwarz, MD⁶, Ivan Foeldvari, MD⁷, Gerd Horneff, MD⁸, Frank Weller-Heinemann, MD⁹, Reinhard W. Holl, MD, PhD¹⁰, and Angelika Thon, MD¹¹

Цели. Определить распространенность сахарного диабета 1-го типа (СД1) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и охарактеризовать пациентов, одновременно страдающих обоими заболеваниями.

Дизайн исследования. Сахарный диабет как коморбидное состояние зарегистрирован в Национальной базе педиатрических ревматологических заболеваний с 2012 г. Данные северного рейнско-вестфальского реестра сахарного диабета служили эталонном распространенности диабета в общей популяции. Данные Национальной педиатрической ревматологической базы были косвенно стандартизированы по возрасту и полу для сравнения с общей популяцией. Коэффициент распространенности сахарного диабета рассчитывали с использованием регрессии Пуассона.

Результаты. Проанализированы 12 269 больных ЮИА. У 58 пациентов диагностирован сопутствующий СД1, распространенность сахарного диабета составила 0,5%. На момент составления документации средний возраст участников составлял 11,6 года, а средняя продолжительность заболевания - 4,2 года. По сравнению с общей популяцией распространенность сахарного диабета среди больных ЮИА была значимо выше (коэффициент распространенности 1,76 [95% ДИ 1,34; 2,28], $P < 0,001$). Дебют сахарного диабета у пациентов с ЮИА происходил раньше, чем в общей популяции. У 63% пациентов СД1 развился до ЮИА. В среднем, СД1 был диагностирован за 56 месяцев до начала ЮИА. У больных с впервые развившимся ЮИА СД1 присоединился в среднем в течение 40 месяцев. Большинство пациентов не получали болезнь-модифицирующие антиревматические препараты до развития СД1.

Заключение. СД1 среди пациентов с ЮИА встречается чаще, чем в общей популяции. Вероятность возникновения СД1, по-видимому, несколько выше до проявления ЮИА и без лечения болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами после начала ЮИА. (*J Pediatr* 2018; 192: 196-203)

См. редакцию, стр. 6

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - наиболее распространенное хроническое воспалительное ревматическое заболевание у детей в Европе с уровнем заболеваемости в 2-20 случаев на 100 000 детей и подростков¹. ЮИА включает клинически гетерогенную группу артритов, характеризующихся персистирующим воспалением суставов и началом болезни в возрасте до 16 лет. Большинство категорий ЮИА связаны с аутоиммунной патологией.² Исследования близнецов и семей выявили генетическую предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям (АИЗ)³⁻⁵. Генетический анализ показал связь между мутациями в определенных локусах генов и склонностью к АИЗ. Фенотипически разные АИЗ обладают общими факторами генетической восприимчивости^{6,7}. Также выявлено несколько единичных нуклеотидных полиморфизмов, связанных с ЮИА⁷⁻¹⁰. Больные аутоиммунным заболеванием (АИЗ) имеют повышенный риск развития другой аутоиммунной патологии.¹¹ В частности, описана генетическая связь между сахарным диабетом 1 типа (СД1) и ЮИА^{12,13}.

АИЗ	Аутоиммунное заболевание
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
БМАРП	Биологический БМАРП
ИМТ	Индекс массы тела
СД	Глютенная болезнь
cJADAS	Клинический Индекс активности ювенильного артрита
СД	Сахарный диабет
БМАРП	Болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита
DPV	Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation - база данных для последующего наблюдения за сахарным диабетом

ЮИА	Ювенильный идиопатический артрит
MTX	Метотрексат
NPRD	Данные Национальной педиатрической ревматологической базы
KP	Коэффициент распространенности
СД1	Сахарный диабет 1 типа
СД2	Сахарный диабет 2 типа

¹Немецкий исследовательский центр ревматизма, Берлин, Институт Лейбница, Берлин; Институт биометрии и эпидемиологии, Немецкий диабетический центр, Центр Лейбница при Университете Генриха Гейне в Дюссельдорфе, Дюссельдорф; ²Немецкий центр исследования сахарного диабета, Мюнхен-Нойхерберг; Институт социальной медицины, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Университет Шарите, Берлин; ³Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Университет Шарите, Берлин; ⁴Отделение детской ревматологии, Святой Иосиф-Стиф, Зенденхорст; ⁵Гамбургский центр ревматологии для детей и подростков, Клинический центр Эйлбек; ⁶Клиника Асклепиос в Санкт-Августине, Санкт-Августин, Университетская больница Кельна, Кельн; ⁷Отделение детской ревматологии, Профессор-Гесс-Киндерклиник, Бремен; ⁸Институт эпидемиологии и медицинской биометрии, ZIBMT, Ульмский университет, Ульм; и ⁹Отделение детской пневмологии, аллергологии и неонатологии, детская больница, медицинская школа, Ганновер, Германия NPRD финансируется Немецким фондом детского артрита (Deutsche Kinder-Rheumastiftung), DPV и METARTHROS (01EC1407D) финансируются Федеральным министерством образования и научных исследований. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. 0022-3476 / \$ - см. титульный лист. © 2017 Elsevier Inc. Все права защищены. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.050>

Эпидемиологические знания о сопутствующей патологии при ЮИА и СД1 ограничены. Предыдущие исследования основаны главным образом на описании клинических случаев¹⁴⁻¹⁶. Некоторые обсервационные исследования показали увеличение частоты сахарного диабета (СД) у пациентов с ЮИА по сравнению с общей популяцией^{17,18}. Подробная информация о сопутствующем СД1 у пациентов с ЮИА отсутствует. Две перспективные когорты в Германии, Национальная педиатрическая ревматологическая база данных (NPRD - National Pediatric Rheumatologic Database) для ЮИА и Северный Рейн-Вестфальский реестр диабета для T1D, предоставили уникальную возможность исследовать совместное возникновение ЮИА и T1D.

В 2015 году Hermann et al. опубликовали данные о распространенности ЮИА у пациентов с СД1. Они показали повышенную распространенность ЮИА по сравнению с общей популяцией и раннее начало диабета у пациентов с ЮИА¹⁹. Настоящее исследование, основанное на данных NPRD, направлено на определение распространенности СД1 у пациентов с ЮИА и на описание особенностей пациентов с ЮИА с СД1 по сравнению с пациентами с ЮИА без СД1.

Методы

NPRD детей и подростков с ревматическими заболеваниями начат в 1997 г. и включает в себя впервые установленные и диагностированные ранее случаи широкого спектра ювенильных ревматических заболеваний. Большинство включенных пациентов (3 из 4) имели ЮИА. Данные больные ежегодно проходили врачебный осмотр и заполняли анкету пациента. Для получения более подробной информации авторы обращались к предыдущим публикациям NPRD²⁰⁻²². В настоящее исследование были включены больные ЮИА в соответствии с критериями^{23,24} Международной лиги ревматологических ассоциаций в возрасте 20 лет и младше, зарегистрированные в NPRD между 2012 и 2014 гг.

Информация о сопутствующем СД фиксировалась в период с 2012 по 2014 г. Наличие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и целиакии задокументировано врачами только в 2013 и 2014 гг. Для подтверждения диагноза СД и предоставления более подробной информации о СД1 дополнительно использована короткая анкета. Пациенты, зарегистрированные в течение нескольких лет, были подсчитаны только один раз.

Распространенность СД1 среди больных ЮИА сравнивали с его распространенностью в общей популяции детей и подростков в возрасте 0–20 лет в федеральной земле Северный Рейн-Вестфалия на 31 декабря 2014 г. Независимые реестры для СД1 существуют в 4 немецких федеральных землях. Для сравнения мы выбрали Северный Рейн-Вестфалия, так как он составляет 22-23% всех немецких детей и подростков. Данные о распространенности

были получены из реестра сахарного диабета Северного Рейн-Вестфалия, который ведется в Немецком центре сахарного диабета с 1993 г. Распространенность СД1 в Северном Рейне-Вестфалии выше, чем в других частях Германии²⁵.

Из реестра были отобраны случаи впервые установленного СД1 в возрасте от 0 до 20 лет за период 2002-2014 гг. для оценки кумулятивного распределения возраста начала СД1 в общей популяции по сравнению с его распределением у пациентов с ЮИА. В данном реестре фиксируются вновь диагностированные случаи СД1 из 3 источников данных: проспективной системы активного наблюдения в больнице (Erhebungseinheit für Seltene Padiatrische Erkrankungen in Deutschland [ESPED]), ежегодных запросов к медицинским работникам (педиатры, врачи общей практики и специалисты по внутренним болезням), и базы данных для последующего наблюдения за сахарным диабетом (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation [DPV]). DPV - это компьютерная система для долгосрочного документирования лечения СД и его результатов²⁶. Программное обеспечение DPV используется более чем в 420 диабетических центрах Германии. Полнота реестра диабета Северного Рейна-Вестфалия оценивается в 99%.

Социально-демографические и клинические характеристики, а также показатели результатов, сообщаемые пациентами, регистрировались в NPRD ежегодно. и включали возраст, пол, рост, вес, продолжительность ЮИА, возраст начала ЮИА, категория ЮИА, лечение и другие. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела (в кг) на рост (в метрах) в квадрате. Категории недостаточного веса, нормального веса, избыточного веса и ожирения были определены в соответствии с кривыми распределения ИМТ для немецких детей в зависимости от пола и возраста согласно рекомендациям Kromeyer-Hauschild et al²⁷. Врачи фиксировали лечение традиционными синтетическими и биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП), а также кортикостероидами, включая низкие (<0,2 мг/кг), высокие дозы (≥0,2 мг/кг) и пульс-терапию. Кроме того, врачи записали сопутствующие заболевания, такие как СД, АИТ и целиакия, и даты их появления.

Активность ЮИА оценивалась детским ревматологом с использованием числовой оценочной шкалы (0–10, где 0 - нет активности заболевания). Клинический Индекс активности ювенильного артрита (cJADAS - clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score)²⁸ представляет собой сводный индекс для оценки активности ЮИА. CJADAS-10 - это сумма общей оценки, данной врачом и пациентом/родителями, и количества активных суставов (его максимум равен 10). Пациенты и родители сообщали о функциональных ограничениях с помощью опросника по состоянию здоровья детей с расчетом индекса инвалидности в диапазоне от 0 до 3 (где 0 - нет инвалидности)²⁹.

Опросник СД был отправлен в педиатрические ревматологические центры, регистрировавшие случаи СД в период между 2012 и 2014 гг., и включал вопросы, касающиеся типа СД (СД1, сахарный диабет 2 типа [СД2], стероидный сахарный диабет, юношеский инсулинонезависимый сахарный диабет - MODY [maturity-onset diabetes of the young] и др), возраст на момент постановки диагноза СД, лечение инсулином, другие АИЗ (включая АИТ и СД) и семейный анамнез АИЗ.

Статистический анализ

Для определения встречаемости сахарного диабета у пациентов с ЮИА использовали поперечные данные из NPRD за 2012, 2013 и 2014 гг. Описательный анализ включал абсолютные и относительные частоты для качественных переменных, средних значений и стандартного отклонения (СО) или медианы и межквартильного размаха (МКР) в случае непрерывно распределенных переменных.

Частота СД1 среди больных ЮИА сравнивали с популяционными данными реестра сахарного диабета Северного Рейна-Вестфалия²⁵. Приблизительная распространенность сахарного диабета и соответствующие 95% ДИ оценены из предположения, что данные

подчинялись распределению Пуассона. Для сравнения когорты с ЮИА и общей популяции распространенность среди населения Северного Рейн-Вестфалия была косвенно стандартизирована по полу и/или возрасту (возрастные группы 0–4, 5–9, 10–14 и 15–20 лет). Оценены стандартизированные коэффициенты распространенности (PR - prevalence ratios) с 95% ДИ и значениями *P* соответствующих статистических тестов³⁰. Также проанализировано кумулятивное распределение возраста начала СД1 для пациентов с ЮИА по сравнению с общей популяцией. Для описательного субанализа лечения ЮИА до начала СД1 продольно собранные данные с 2000 по 2014 г были рассмотрены только в подгруппе пациентов, зарегистрированных по крайней мере однократно до развития СД1. Общий уровень документирования составлял приблизительно 60%, поэтому продольные данные были недоступны для всех пациентов, у которых ЮИА развился до СД1. Статистический анализ выполнен с использованием пакета SPSS Statistics 23 (IBM SPSS; SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс) и SAS v 9.4 (Институт SAS, Кэри, Северная Каролина).

Результаты

СД зафиксирован у 62 из 12269 пациентов с ЮИА. У двух больных диагностирован СД2, и у двух - MODY-диабет, и поэтому они были исключены из анализа. Таким образом, распространенность СД1 в NPRD составила 0,47% (95% ДИ 0,36-0,61). Распространенность СД1 с учетом пола и возрастных групп показана на [рисунке 1](#). СД1 значимо чаще встречался у пациентов с ЮИА, чем в общей популяции (PR 1,76 (ДИ 1,34; 2,28), *P* < 0,001). PR СД1 составил 1,72 (ДИ 1,21; 2,38, *P* = 0,003) для девочек и 1,83 (ДИ 1,15; 2,77, *P* = 0,012) для мальчиков. Статистически значимого различия по частоте СД1 между мальчиками и девочками зафиксировано не было. Коэффициент распространенности СД1 различался среди разных возрастных групп. Среди мальчиков он составил 1,73 для интервала в 5-9 лет и 2,18 для периода в 15-20 лет. Различия коэффициента распространенности между возрастными группами были более выраженными между девочками 10-14 лет - 1,12 и 0-4 лет - 2,78. Различия между мальчиками и девочками не были статистически значимыми.

Социально-демографические и клинические характеристики пациентов с ЮИА с или без СД1 представлены в [таблице I](#). Различия между двумя группами в распределении по категориям ЮИА не были статистически значимыми. Больные ЮИА без СД1 были значимо моложе в начале ЮИА, чем пациенты с СД1 (*P* = 0,032). Между обеими группами не было значимых различий в продолжительности ЮИА или в выборе терапии. Продолжительность заболевания от появления симптомов до первого визита к ревматологу между группами пациентов не различалась.

Сравнение антропометрических данных в виде коэффициента стандартного отклонения (SDS - standard deviation score) с поправкой на пол и возраст не выявило различий по росту между группами. Пациенты без СД1 весили меньше больные СД1 (*P* = 0,042). Обе группы имели меньший вес, чем соответствующие дети общей популяции. SDS ИМТ у пациентов с ЮИА и СД1 (0,17) были значительно выше, чем SDS ИМТ у пациентов без СД1 (-0,25, *P* = 0,007). Доля больных с избыточной массой тела/ожирением в группе пациентов с ЮИА и СД1 была выше, чем у пациентов без СД1 (14,3% и 10,8% соответственно). Распределение исходных переменных (наличие инвалидности, общая оценка врача и cJADAS-10) было сопоставимым между группами.

Средний возраст развития сахарного диабета в реестре составил 7,1 г. (СО 4,4 г.), а средняя продолжительность - 6,4 г. (СО 4,5 г.). Одиннадцать (19%) пациентов с ЮИА и СД1 имели дополнительное АИЗ. Коморбидный АИТ и целиакия установлены у 6 (10,3%) и 2 (3,4%) пациентов соответственно.

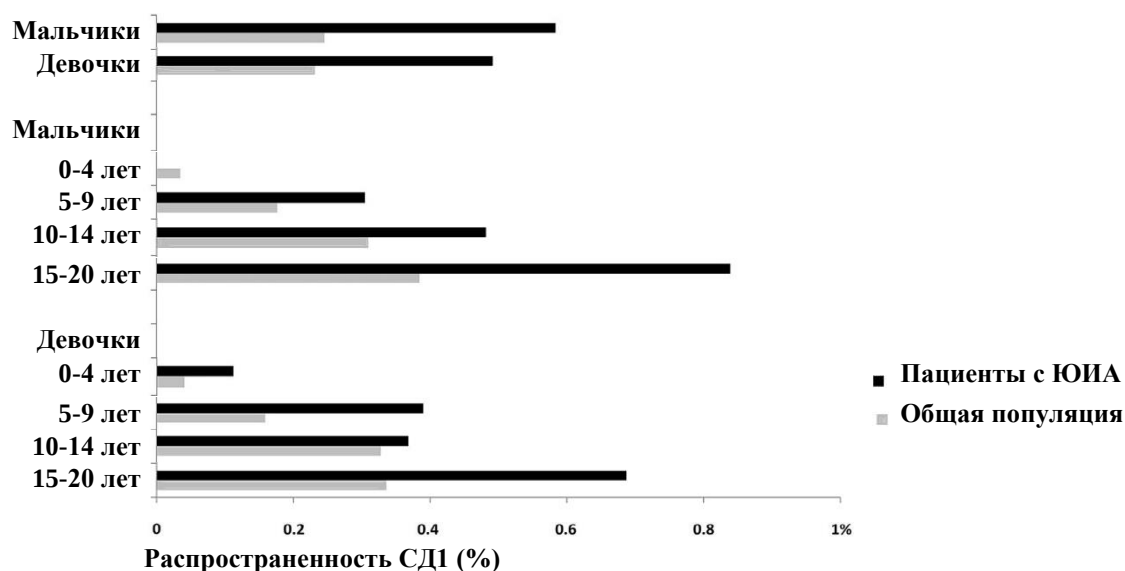


Рисунок 1. Распространенность СД1 у больных ЮИА по сравнению с популяционными данными, стратифицированными по возрасту и полу; справочные данные из Северного Рейна-Вестфальского реестра сахарного диабета.

Таблица 1. Характеристики и результаты лечения пациентов с ЮИА, с и без СД1

Социально-демографические и клинические характеристики	Пациенты с ЮИА без СД1	Пациенты с ЮИА и СД1
Число пациентов	12211	58 (0,5%)
Девочки	8007 (65,6)	36 (62,1)
Возраст начала ЮИА (лет)	7,3 (4,6)	8,9 (5,4)
Длительность заболевания до первого визита к ревматологу (мес.)	7,8 (15,7)	9,5 (22,2)
Длительность ЮИА (лет)	4,2 (3,8)	4,8 (4,1)
Категория ЮИА		
Полиартрит с положительным РФ	275 (2,3)	1 (1,7)
Полиартрит с отрицательным РФ	2351 (19,3)	20 (34,5)
Системный ЮИА	519(4,3)	2 (3,4)
Персистирующий олигоартрит	5086 (41,7)	17 (29,3)
Продолжительный олигоартрит	1141 (9,3)	6(10,3)
Псориатический артрит	838 (6,9)	5 (8,6)
Энтезит-ассоциированный артрит	1538 (12,6)	7(12,1)
Другой артрит	463 (3,8)	0
cJADAS-10	4,6 (5,2)	4,0 (5,2)
Активность ЮИА (NRS 0-10)	1,61 (2,0)	1,2 (1,8)
Общий балл C-HAQ	0,26 (0,45)	0,27 (0,6)
Масса тела (SDS)*	-0,48 (1,2)	-0,15 (1,0)
Рост (SDS)*	-0,48 (1,4)	-0,49 (1,4)
ИМТ (SDS)*	-0,25 (1,2)	0,17 (0,8)
Лечение†		
Системные кортикостероиды	1526 (12,5)	5 (8,6)
сб и БМАРП	6075 (49,8)	28 (48,3)
MTX	4661 (38,2)	22 (37,9)
БМАРП	2090 (17,1)	11 (19,0)

cJADAS-10, cJADAS 10-балльная шкала; ЧОШ, числовая оценочная шкала; C-HAQ, анкета для оценки здоровья детей; РФ, ревматоидный фактор.

Данные, отображаемые как среднее значение (СО) или n (%).

Все характеристики взяты из документации.

* Контрольные значения взяты из KIGGS - Немецкое медицинское обследование детей и подростков (Институт Роберта Коха).

† Лечение в настоящее время и/или за год до внесения в реестр.

У одного пациента был аутоиммунный панкреатит, а в 2 случаях сопутствующее FBP было «неизвестно» или «не подтверждено». Почти все пациенты с СД1 получали инсулинотерапию (94,6%) в среднесуточной дозе 0,55 МЕ/кг (СО 0,29). Среди 15 пациентов с низкой потребностью в инсулине ($\leq 0,5$ МЕ/кг/сут, средняя продолжительность СД1 составила 80,9 (СО 55,6) мес., 4 больных (26,7%) получали лечение на момент внесения в реестр или в течение предыдущего года комбинацией метотрексата (МТХ) и биологического БМАРП (бБМАРП), 1 ребенок (6,7%) - бБМАРП и 5 (33,3%) - монотерапией МТХ. При этом в группе с более высокой потребностью в инсулине ($> 0,5$ МЕ/кг/день, $n = 14$, средняя продолжительность СД1 составила 89,6 [СО 54,8] мес., 2 пациента (14,3%) получали МТХ в сочетании с бБМАРП, 1 (7,1%) - бБМАРП, и 6 (42,9%) - монотерапию МТХ. Таким образом, примерно 60% пациентам в обеих группах назначали МТХ. Однако больные с низкой потребностью в инсулине чаще получали лечение бБМАРП, чем таковые с более высокой потребностью (33,3% и 21,4%, соответственно). Длительность СД1 достоверно не различалась между группами ($P = 0,668$).

Информация о начале обоих заболеваний была доступна в 54 (93,1%) из 58 случаев СД1; у 3 пациентов начало СД1 было неизвестно, а у 1 пациента отсутствовали данные как о начале ЮИА, так и о начале сахарного диабета. СД1 до начала ЮИА наблюдался у 63% пациентов (в среднем 56,4 мес.; СО 42,6 мес.). У 37% пациентов симптомы ЮИА опережали появление СД1 в среднем на 40 мес. (СД 40,9 мес.).

Мы проанализировали кумулятивное распределение возраста в начале T1D пациентов с ЮИА по сравнению с общей популяцией (**рисунок 2**). СД1 манифестировал ранее у пациентов с ЮИА по сравнению с контрольной группой (среднее, ЮИА - 7,1 г.; группа сравнения - 9,4 года). В группе ЮИА у 50% СД1 развился в возрасте до 6 лет, а в общей популяции 50% случаев СД1 развились в возрасте до 9 лет. Мы наблюдали более раннее и быстрое развитие СД1 при ЮИА по сравнению с общей популяцией. Тем не менее, после 10 лет скорость накопления новых случаев СД1 при ЮИА значительно уменьшилась, хотя кумулятивная заболеваемость среди населения в целом продолжала увеличиваться с возрастом.

Мы разделили пациентов с ЮИА с коморбидным СД1 на 2 группы: диагностированный первым СД1 (СД1¹, $n = 34$) и диагностированный первым ЮИА (ЮИА¹, $n = 20$). Характеристики пациентов 2 групп приведены в таблице

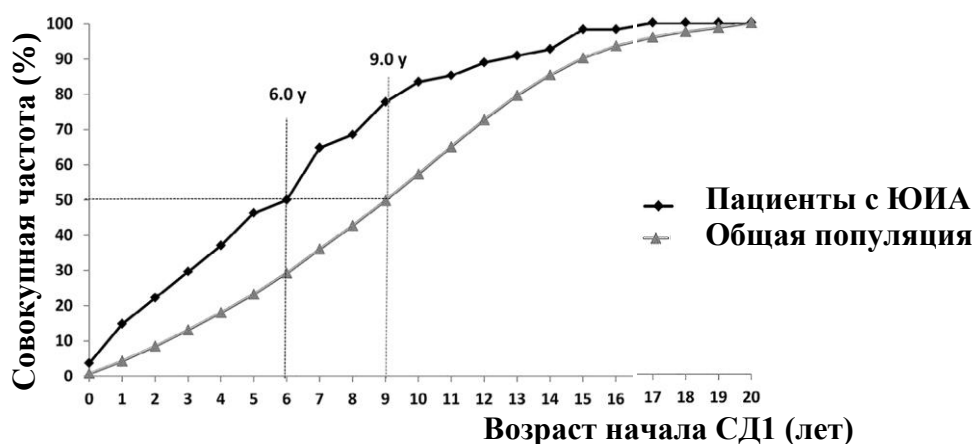


Рисунок 2. Кумулятивное распределение возраста в начале СД1 у пациентов с ЮИА ($n = 54$) и в общей популяции ($n = 9943$); справочные данные из Северного Рейна-Вестфальского реестра сахарного диабета.

Таблица II. Характеристики и результаты лечения пациентов с ЮИА и СД1, развившимся до (СД¹) и после манифеста ЮИА (ЮИА¹)

Социально-демографические и клинические характеристики	СД ¹	ЮИА ¹
Число пациентов	34	20
Девочки	19(55,9)	16(80,0)
Время до установления второго диагноза (мес.)	57 (43)	40 (41)
Возраст начала ЮИА (лет)	11,8(4,5)	4,2 (3,2)
Длительность ЮИА (лет)	3,2 (3,4)	7,2 (4,3)
Возраст начала СД (лет)	6,7 (4,7)	7,7 (4,1)
Продолжительность сахарного диабета (лет)	7,9 (4,2)	3,9 (3,8)
Категория ЮИА		
Полиартрит с отрицательным РФ	14(41,2)	5 (25,0)
Персистирующий олигоартрит	9 (26,5)	8 (40,0)
Продолжительный олигоартрит	2 (5,9)	4 (20,0)
Другой артрит	9 (26,4)	3(15,0)
cJADAS-10	4,3 (6,0)	3,6 (3,2)
Активность ЮИА (NRS 0-10)	1,20 (1,64)	1,13(2,11)
Неактивное заболевание*	16(48,5)	10(50,0)
Общий балл С-НАQ	0,33 (0,64)	0,18(0,52)
Отсутствие функциональных ограничений†	21 (67,7)	13(76,5)
Лечение‡		
Системные кортикостероиды	2 (5,9)	2(10,0)
сб и БМАРП	20 (58,8)	8 (40,0)
MTX	15 (44,1)	6 (30,0)
БМАРП	7 (20,6)	4 (20,0)
Длительность заболевания до первого визита к ревматологу (мес.)	9,6 (26,7)	9,2 (13,9)
Суточная дозировка инсулина на кг массы тела (в/кг)	0,57 (0,32)	0,49 (0,20)

mcБМАРП - стандартный синтетический БМАРП

Данные, отображаемые как среднее значение (СО) или n (%).

Все характеристики взяты из документации.

* Определяется как нулевой балл общей оценки врача

† Определяется как СНАQ = 0.

‡ Лечение в настоящее время и/или за год до внесения в реестр.

Таблица II. Пациенты в группе ЮИА¹ были в среднем на 3,2 года моложе на момент внесения в реестр ($P = 0,01$) и на 7,6 года моложе на момент развития ЮИА ($P < 0,001$), чем пациенты в группе СД1¹. Возраст начала СД1 между группами существенно не различался. В группе ЮИА¹ средняя продолжительность ЮИА была значимо больше ($P < 0,001$), а средняя продолжительность СД1 значимо короче ($P = 0,001$), чем в группе СД1. Различия между группами в распределении категорий ЮИА, видов терапии и антропометрических измерений не были статистически значимы. Обе группы значимо не различались по инвалидности, cJADAS-10 или по общей оценке врача.

Информация о лечении БМАРП до начала СД1 была доступна для 10 (50%) из 20 пациента группы ЮИА¹. Среди них 7 (70,0%) не получали никаких БМАРП. Трое (30,0%) до развития СД1 получали MTX, двое из них также назначали системные кортикостероиды. Ни один из больных не получал БМАРП до развития СД1. Пациенты с имеющимися данными за предыдущие годы не отличались по распределению категорий ЮИА, полу, возрасту, продолжительности заболевания и возрасту начала ЮИА и СД1 от больных СД1 без предварительно внесенных данных.

Обсуждение

Авторы проанализировали возникновение СД1 у пациентов с ЮИА и охарактеризовали больных с ЮИА и СД1, используя данные из общенациональной педиатрической ревматологической базы данных. В настоящее исследование с поперечным дизайном включена многочисленная когорта пациентов с ЮИА с коморбидным СД1. В результате было обнаружено, что распространенность СД1 была почти в два раза выше у пациентов с ЮИА, чем в общей популяции. Коморбидный СД1, по-видимому, не влиял на течение ЮИА.

Развитие СД1 у пациентов с ЮИА происходило раньше, чем в общей популяции, при этом у двух третей пациентов с СД1 и ЮИА СД1 диагностирован прежде ЮИА. Ни у одного пациента с ЮИА не было выявлено СД1 после начала терапии БМАРП.

Полученные результаты согласуются с результатами ранее опубликованных исследований. Американское и финское когортное исследование также изучало частоту возникновения СД1 при ЮИА по сравнению с популяционными данными^{6,31}. Распространенность СД1 составила 1,1% (5 из 443 пациентов) в американской когорте и 2,2% (9 из 417 пациентов) в финской. Зарегистрированный в настоящем исследовании относительный риск сахарного диабета был ниже, чем в данных когортах, которые обнаружили 5-6-кратное увеличение распространенности СД у пациентов с ЮИА по сравнению с контрольными данными. Следует отметить, что существует градиент распространенности АИЗ с севера на юг и Финляндия имеет самый высокий в мире показатель распространенности СД1³². Результаты финской когорты соответствовали результатам настоящего исследования по частоте сопутствующего АИЗ (22%), АИТ (14,6%) и целиакии (7%) у больных ЮИА. Указанные результаты подтверждают генетическую связь ЮИА с другими АИЗ.

Хотя в настоящей работе и в ряде других публикаций зафиксирована более высокая распространенность СД1 у пациентов с ЮИА, Hermann et al, напротив, изучали сопутствующий ЮИА у пациентов с СД1^{19,20}. Данные показали 4-кратное увеличение распространенности ЮИА у 54 911 пациентов с СД1 по сравнению с общей популяцией. Таким образом, полученные результаты подтвердили более высокий риск СД1 среди больных ЮИА, а данные реестра сахарного диабета DPV подтвердили более высокий риск ЮИА среди больных СД1¹⁹. Как и по нашим данным, у большинства пациентов с СД1 и у ЮИА из реестра сахарного диабета DPV СД1 развился до появления ЮИА (88%).

Hermann и др. сравнили пациентов с СД1 и ЮИА с пациентами с СД1 без ЮИА и обнаружили снижение веса (SDS 0,02 и 0,22 соответственно, $P = 0,01$)¹⁹. Таким образом, данные настоящего исследования соответствовали регистру сахарного диабета DPV. Пациенты с ЮИА без СД1 имели значительно меньшую массу тела, чем пациенты с ЮИА и СД1, имевшие менее отрицательное значение SDS массы тела, означавшее ее меньшее снижение. Более высокая масса тела пациентов с ЮИА и СД1 привела к повышению ИМТ SDS. Предыдущий анализ по данным NPRD ИМТ у пациентов с ЮИА по сравнению с общей популяцией Германии не выявил значительных различий²¹, но показал повышенную распространенность большего ИМТ у пациентов с системным ЮИА и энтезит-ассоциированным энтезитом. Данные категории были сходно распределены среди больных ЮИА с СД1 и без него. Поэтому более высокий ИМТ мог быть связан с инсулинотерапией, назначаемой при СД1, которая вызывает набор веса³⁴.

Несколько исследований показали, что использование БМАРП связано со значительно меньшей частотой коморбидного СД среди пациентов с ревматоидным артритом³⁵. Гидроксихлорохин^{35,36} и терапия ингибиторами фактора некроза опухолей³⁷ также снижали риск СД у больных ревматоидным артритом. В исследования были включены пациенты со всеми диагнозами СД (*Международная классификация болезней, Девятый пересмотр, Клиническая модификация* 250), включая СД1. Тем не менее, большинство пациентов в данных работах, вероятно, имели СД2. Ключевым механизмом патогенеза СД1 является воспаление бета-клеток поджелудочной железы и связанная с этим экспрессия провоспалительных цитокинов^{38,39}. Установлено, что иммуномодулирующее действие некоторых лекарственных средств улучшает течение СД1^{37,40} и может предотвращать его развитие⁴¹⁻⁴⁵. Asseldonk et al наблюдали улучшение чувствительности к инсулину и снижение потребности в нем у 14 пациентов с СД1, получавших антагонист рецептора интерлейкина-1 анакинра в течение 1 недели⁴⁶. Эффект длился 4 недели после последнего применения, что может быть объяснено низкой потребностью в инсулине у пациентов с ЮИА в нашем когортном исследовании. Потребность в инсулине у пациентов с ЮИА и СД1 по данным NPRD была ниже, чем в реестре сахарного диабета (0,55 МЕ/кг/день и 1,03 МЕ/кг/день,

соответственно). Субанализ указанных данных показал, что больные ЮИА и СД1 с низкой потребностью в инсулине чаще получали БМАРП, а пациенты с ЮИА и с более высокой потребностью в инсулине получали БМАРП реже (33,0% и 21,4% соответственно). К сожалению, информация о лечении пациентов с ЮИА в реестре сахарного диабета отсутствовала. Таким образом, сравнение терапии БМАРП между реестрами продолжается.

По сравнению со справочными данными по общей популяции у больных ЮИА и СД1 в настоящем исследовании СД1 имел более раннее начало. Hermann et al¹⁹ обнаружили значимо более раннее проявление СД1 у пациентов с коморбидным ЮИА по сравнению с пациентами без ЮИА (медиана 7,2 и 8,3 года, соответственно, $P = 0,04$). При анализе возрастного распределения кумулятивной заболеваемости СД1 (рисунок 2) авторы обнаружили, что пиковая заболеваемость СД1 в старших возрастных группах, зафиксированная в общей популяции, отсутствовала при ЮИА. Авторы полагают, что снижение частоты возникновения СД1 у более старших пациентов с ЮИА может быть связано с назначением БМАРП. Кроме того, снижение частоты СД1 также может быть вызвано «истощением числа восприимчивых». У имеющих предрасположенность детей СД1 может развиваться в раннем возрасте из-за выраженного аутоиммунного фенотипа.

Также авторы проанализировали лечение кортикостероидами и БМАРП при ЮИА, диагностированным до начала СД1. Хотя число пациентов было небольшим ($n = 10$), ни одному из них не назначали БМАРП до развития СД1, что может быть объяснено связью между терапией БМАРП и риском СД1. Данные больные были зарегистрированы как ранее получавшие МТХ; монотерапия МТХ, по-видимому, не связана со снижением риском развития СД при ЮИА³⁵. Bongartz et al предположили, что снижения риска СД на фоне лечения БМАРП основано не только на противовоспалительном эффекте, но и на специфическом влиянии иммунодепрессантов, оказывающих антигипергликемическое воздействие⁴⁷.

В целом, некоторые результаты настоящего исследования подтверждают гипотезу о том, что терапия БМАРП может быть связана с более низкой частотой возникновения СД1 при ЮИА. Пациенты с ЮИА с СД1 с низкой потребностью в инсулине чаще получали лечение БМАРП, чем больные ЮИА с СД1 и большей потребностью в инсулине. Большинство диагнозов СД1 установлено до развития ЮИА и, следовательно, до терапии, назначаемой при ЮИА. Ни один из случаев сахарного диабета в нашей группе (с доступными данными по терапии) не лечили БМАРП до начала сахарного диабета. Связь между терапией БМАРП в целом и БМАРП в частности и снижением риска СД1 должна быть дополнительно исследована в ходе продольного анализа крупных, долгосрочных проспективных когорт.

Ограничением настоящего исследования служило небольшое количество пациентов с СД1, особенно при анализе подгрупп, таких как потребность в инсулине. Возможно, количество пациентов с СД1 было недооценено, потому что авторы требовали подтверждения диагноза СД положительным ответом на вопрос о его наличии в анкете врача. Информация о сопутствующем СД не была предоставлена у четверти пациентов с ЮИА. Также общенациональные данные по ЮИА были сопоставлены со базой данных федеральной земли федеральной земле Северный Рейн-Вестфалия. Распространенность СД1 в Северном Рейне-Вестфалии была выше, чем предполагаемая общенациональная распространенность СД1²⁵, что должно было привести к снижению коэффициента распространенности.

Настоящее исследование было основано на данных о сахарном диабете, зафиксированных в NPRD только с 2012 по 2014 г. Данные поперечного исследования не позволяли сделать много выводов о течении болезни и ряде других факторов. Кроме того, из-за особенностей ведения NPRD пациенты были зарегистрированы в произвольное время от начала развития болезни, что, возможно, привело к разнице во времени между дебютом ЮИА и оценкой результатов лечения в документации. Тем не менее, большинство

сделанных выводов подтверждено результатами предыдущих международных исследований.

В заключение, наше исследование на основе NPRD и исследование Hermann et al. на основе реестра сахарного диабета подтверждают кластеризацию ЮИА, СД1, АИТ и целиакии в больших популяциях.¹⁹ Если у ребенка или подростка развивается ЮИА или СД1 T1D, лечащий педиатр должен знать о повышенном риске присоединения другого АИЗ. ■

Авторы благодарят пациентов и сайты, принявшие участие в исследовании, а также детских ревматологов, зарегистрировавших не менее 200 больных: Ralf Trauzeddel (Берлин), Tilmann Kallinich (Берлин), Rolf-Michael Kuster (Ведель, адрес в настоящее время - Гамбург), Gerd Ganser (Зенденхорст), Christoph Rietschel (Франкфурт), Markus Hufnagel (Фрейбург), Johannes-Peter Haas (Гармиш-Партенкирхен), Rainer Berendes (Ландсхут), Anton Hospach (Штутгарт), Thomas Lutz (Гейдельберг) и Hans-Iko Huppertz (Бремен).

С благодарностью признана поддержка Tobias Schwarz, Ivan Foeldvari, Gerd Horneff, Frank Weller-Heinemann в работе с NPRD.

Представлено для публикации 26 апреля 2017 г.; последняя редакция получена 2 июня 2017 г.; принято 26 июля 2017 г.

Запрос о переиздании: Sandra Schenck, магистр, Немецкий исследовательский центр ревматизма, Берлин, Институт Лейбница, Берлин, Шаритеплатц 1, 10117, Берлин, Великобритания. Адрес электронной почты: Sandra.Schenck@drfz.de