



# Сочетание сахарного диабета 1 типа с ювенильным идиопатическим артритом у подростка

О.С. Пушкарева<sup>1</sup>, А.В. Аксёнов<sup>1</sup>, Н.В. Изюрова<sup>1</sup>, В.В. Клепалова<sup>1</sup>, О.Ю. Пермякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

<sup>2</sup> ГАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»; Россия, г. Челябинск

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** продемонстрировать клинический пример сочетания у подростка двух аутоиммунных заболеваний: сахарного диабета 1 типа (СД1) и ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

**Основные положения.** Сочетание двух и более аутоиммунных заболеваний у одного пациента не является казуистическим. К наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям, возникающим в детском возрасте, относятся СД1 и ЮИА.

В представленном наблюдении ЮИА и СД1 дебютировали в течение одного года, при этом дебют СД1 произошел через несколько месяцев после назначения цитостатического препарата. Обращала на себя внимание манифестация СД1 гипергликемией при отсутствии клинических проявлений сахарного диабета.

**Заключение.** Данный клинический случай является примером сочетания двух тяжелых аутоиммунных заболеваний — СД1 и ЮИА, требующих пожизненного проведения инсулинотерапии и иммуносупрессивного лечения соответственно.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, сахарный диабет 1 типа, дети, аутоиммунные заболевания.

**Вклад авторов:** Пушкарева О.С. — написание текста и оформление статьи, утверждение рукописи для публикации; Аксёнов А.В. — написание текста; Изюрова Н.В. — обзор публикаций по теме статьи; Клепалова В.В. — разработка концепции и научное редактирование статьи; Пермякова О.Ю. — наблюдение за пациенткой, сбор клинического материала и проведение лечебных мероприятий.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Пушкарева О.С., Аксёнов А.В., Изюрова Н.В., Клепалова В.В., Пермякова О.Ю. Сочетание сахарного диабета 1 типа с ювенильным идиопатическим артритом у подростка. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 54–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-54-57



## Type 1 Diabetes Mellitus and Juvenile Idiopathic Arthritis in an Adolescent

O.S. Pushkareva<sup>1</sup>, A.V. Aksenov<sup>1</sup>, N.V. Izyurova<sup>1</sup>, V.V. Klepalova<sup>1</sup>, O.Yu. Permyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

<sup>2</sup> Children Municipal Clinical Hospital No.8; 2 Druzhby Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454047

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To demonstrate a clinical example of a combination of two autoimmune diseases in an adolescent: type 1 diabetes mellitus (DM1) and juvenile idiopathic arthritis (JIA).

**Key Points.** A combination of two or more autoimmune diseases in one patient is not casuistic. The most common autoimmune diseases that occur in childhood include JIA and DM1.

In this observation, JIA and DM1 manifested within a year, and the onset of DM1 occurred several months after prescription of a cytostatic drug. Of note, DM1 manifested with hyperglycemia without the clinical pattern of diabetes mellitus.

**Conclusion.** This clinical case is an example of a combination of two severe autoimmune diseases — DM1 and JIA, requiring life-long insulin therapy and immunosuppression, respectively.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, type 1 diabetes mellitus, children, autoimmune diseases.

**Contributions:** Pushkareva, O.S. — writing and preparation of the article, approval of the manuscript for publication; Aksenov, A.V. — text of the article; Izyurova, N.V. — thematic publications reviewing; Klepalova, V.V. — concept and scientific editing of the article; Permyakova, O.Yu. — patient management, clinical material collection and therapeutic interventions.

Пушкарева Ольга Сергеевна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 6088-5135. <https://orcid.org/0000-0002-4999-8110>. E-mail: olik-sh@mail.ru

Аксёнов Александр Владимирович — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-8874. E-mail: alexandr.axyonov@vandex.ru

Изюрова Наталья Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 7970-7527. <https://orcid.org/0000-0002-0049-2194>. E-mail: natusaz@live.ru

Клепалова Виктория Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 1620-9722. <https://orcid.org/0000-0001-9251-5033> E-mail: victory69@mail.ru

Пермякова Ольга Юрьевна — заведующая эндокринологическим отделением ГАУЗ ДГКБ № 8. 454047, Россия, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2. E-mail: propdet@mail.ru

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Pushkareva O.S., Aksenov A.V., Izyurova N.V., Klepalova V.V., Permyakova O.Yu. Type 1 Diabetes Mellitus and Juvenile Idiopathic Arthritis in an Adolescent. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 54–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-54-57

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваний аутоиммунной природы: сахарного диабета 1 типа (СД1), системных заболеваний соединительной ткани и др. [1–3]. В настоящее время сочетание двух и более аутоиммунных заболеваний у одного пациента также не является казуистическим [4, 5].

К наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям, возникающим в детском возрасте, относятся СД1 и ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Вероятно, это связано с генетической восприимчивостью и взаимодействием с факторами окружающей среды. До сих пор существует один установленный генетический фактор риска, общий для данных заболеваний, — аллель *b20W* белковой тирозинфосфатазы N22 (PTPN22) [6]. Установлено, что провоспалительный цитокин ИЛ-6, участвующий в патогенезе ЮИА, регулирует взаимодействие инсулинчувствительных тканей, кишечных L-клеток и клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, способствуя развитию инсулинорезистентности.

СД1 — заболевание аутоиммунного характера у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной T-клетками деструкции β-клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Ассоциированные с СД1 аутоантитела (ААТ) являются серологическими маркерами аутоиммунной деструкции β-клеток. К ним относятся ААТ к глютаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе, инсулину и транспортеру цинка 8. Имеется возрастная диссоциация в их появлении: ААТ к GAD и инсулину чаще экспрессируются у детей в возрасте до 10 лет [7].

ЮИА — тяжелое деструктивно-воспалительное заболевание суставов неустановленной этиологии длительностью более 6 недель, развивающееся у детей и подростков не старше 16 лет. Диагноз ЮИА устанавливается после исключения другой патологии суставов [6, 8].

Распространенность СД1 при наличии ЮИА значительно выше, чем в популяции без ЮИА [3], и, по результатам исследований, колеблется от 0,19% у детей [9] до 1,14% у взрослых [10]. По данным национального исследования, проведенного в Финляндии, заболеваемость одновременно СД1 и ЮИА за 30 лет наблюдения увеличилась в 4,5 раза [11].

Влияние противоревматической (иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической) терапии на течение сахарного диабета оценивается неоднозначно: в зависимости от препарата, способа его введения и времени применения в литературе имеются данные как о снижении дозы инсулина на фоне противоревматической терапии, так и о повышении потребности в инсулине [4, 8].

**Цель статьи:** продемонстрировать клинический пример сочетания у подростка сахарного диабета 1 типа и ювенильного идиопатического артрита.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В эндокринологическое отделение Детской городской клинической больницы № 8 г. Челябинска (ГАУЗ ДГКБ № 8, заведующая отделением — Пермякова О.Ю.) 05.09.2021 поступила девочка Дарья, 13 лет, с диагнозом: *Сахарный диабет, 1 тип, кетоацидоз. Ювенильный идиопатический артрит, полиарттикулярный вариант, период медикаментозной ремиссии, ФК 1.*

**Анамнез заболевания.** В конце мая 2020 г., в возрасте 12 лет, у девочки появились боли в области верхней трети левой голени, отек левых коленного и голеностопного суставов. Травму отрицала. Была осмотрена хирургом, рекомендовавшим прием нимесулида в дозе 100 мг 2 раза в день. На фоне применения препарата отек суставов незначительно уменьшился. После консультации ревматолога направлена на госпитализацию в ревматологическое отделение ГАУЗ ДГКБ № 8, куда поступила 10.06.2020.

**Локальный статус при поступлении в ревматологическое отделение.** Отек, местная гипертермия левых коленного и голеностопного суставов, баллотирование надколенника слева. Ограничение максимального сгибания левого коленного сустава до 60 градусов, левого голеностопного сустава до 10 и 30 градусов в тыльном и подошвенном сгибании соответственно. Хромота на левую ногу. Выраженная болезненность и плотность мышц левой голени при пальпации. Увеличение окружности левой голени на 1 см.

**УЗИ коленных, голеностопных суставов и икроножных мышц от 11.06.2020:** признаки артрита-синовита с пролиферацией ворсин левого коленного сустава, киста Бейкера слева, признаки синовита левого голеностопного сустава, миозит левой икроножной мышцы.

**Рентгенография голеней от 18.06.2020:** диффузное изменение структуры и объема мягких тканей левой голени.

**МРТ левого коленного сустава и левой голени от 25.06.2020:** признаки межмышечного образования заднемедиального отдела левой голени (миксоидная липосаркома, синовиальная саркома?), синовит левого коленного сустава.

За время пребывания в ревматологическом отделении девочка получала диклофенак, на фоне лечения отмечалась умеренная положительная динамика: уменьшился отек левых коленного и голеностопного суставов, однако отек в области верхней трети левой голени сохранялся.

03.07.2020 подросток был выписан из ревматологического отделения с диагнозом: *Олигоартрит неуточненный, вторичный миозит левой нижней конечности. Межмышечное образование в заднемедиальном отделе левой голени.*

При выписке рекомендовалась последующая госпитализация в хирургическое отделение с целью проведения диагностической биопсии для уточнения диагноза.

В период 13–15.07.2020 девочка находилась в хирургическом отделении Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ), где 15.07.2020 ей была выполнена пункция образования заднемедиального отдела левой голени. В результате процедуры было установлено отсутствие данных, указывающих на опухолевый процесс.

**УЗИ коленных суставов от 15.07.2020:** эхографическая картина артрита и кисты Бейкера слева.

После осмотра ревматолога пациентка была переведена для дальнейшего обследования и лечения в кардиоревматологическое отделение ЧОДКБ, в котором при лабораторно-инструментальном исследовании были получены следующие данные: в общем анализе крови от 27.07.2020 ускоренная СОЭ — 42 мм/ч; глюкоза венозной крови натощак — 5,46 ммоль/л; HLA-B27 не обнаружен; СРБ — 30,2 мг/л; титр АСЛ-О — 259 Ед/мл, антител к ЦЦП — 7,0 Ед/мл; ревматоидный и антинуклеарный факторы — отрицательно; уровень антител к нативной ДНК — 50 МЕ/мл; в ходе ИФА

антитела к *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Borrelia* не обнаружены; IgA — 2,5 г/л, IgM — 1,4 г/л, IgG — 14 г/л; ЦИК — 80 усл. ед., средние и мелкие.

Впоследствии девочке был выставлен диагноз ювенильного пауциартрита и назначена цитостатическая терапия метотрексатом в дозе 15 мг (12 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) в неделю парентерально (внутримышечно или подкожно).

В декабре 2020 г. состоялась повторная госпитализация в кардиоревматологическое отделение ЧОДКБ с прогрессированием суставного синдрома. При осмотре в локальном статусе описана клиника артрита не только левых коленного и голеностопного суставов, но и правых: их отек, местная гипертермия и ограничение движений из-за боли. Учитывая прогрессирование суставного синдрома, доза метотрексата была повышена до 20 мг (15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) в неделю. На фоне применения метотрексата проявления суставного синдрома уменьшились. Подросток был выписан на амбулаторный этап с улучшением.

В начале марта 2021 г., через 9 месяцев после манифестации ЮИА, на фоне неактивной фазы артрита у девочки в период обследования в гинекологическом отделении, где она находилась по поводу обильных менструаций, впервые была выявлена гипергликемия (уровень глюкозы в венозной крови — 18,3 ммоль/л) при отсутствии клинических проявлений сахарного диабета.

Подросток был экстренно направлен на обследование в эндокринологическое отделение ГАУЗ ДГКБ № 8. В приемном отделении: глюкоза крови — 20,5 ммоль/л, pH — 7,38, BE — 9,4 ммоль/л, глюкоза в моче — 10 г/л, ацетон в моче — +++. При обследовании в эндокринологическом отделении обращали на себя внимание повышение уровня ААТ к GAD до 137,45 Ед/мл (норма — 0–9,99 Ед/мл), повышение титра антител к клеткам островков Лангерганса; суточные показатели гликемии — от 8,0 до 12,6 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 6,7%. При проведении УЗИ щитовидной железы патологии не выявлено. Функция щитовидной железы в норме.

Выставлен диагноз: *Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный кетоз*. Получала инсулинотерапию (фактор чувствительности к инсулину — 1,2 ммоль/л, углеводный коэффициент — 1) с положительным эффектом (суточная гликемия — от 5,6 до 10,8 ммоль/л). По достижении целевых показателей гликемии девочка была выписана из стационара в состоянии клинко-метаболической компенсации.

Со слов девочки, диету соблюдает с погрешностями. Самоконтроль недостаточный, коррекция гликемии «по ощущениям».

02.09.2021 в школе появились слабость, вялость. Утром 03.09.2021 на фоне вышеуказанных жалоб произошла однократная рвота, отмечались боли в животе, уровень глюкозы крови повысился до 17,1 ммоль/л. Бригадой скорой помощи подросток был доставлен в стационар ГАУЗ ДГКБ № 8 с диагнозом: *Сахарный диабет, 1 тип, кетоацидоз*.

**Анамнез жизни.** Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и гестоза, вторых своевременных родов. Вес при рождении — 2530 г, рост — 48 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Выписана из родильного дома на третьи сутки. На естественном вскармливании находилась до 2 месяцев. Психомоторное развитие на первом году жизни — по возрасту. Профилактические прививки прове-

дены согласно национальному календарю прививок. Учится хорошо. Дополнительно занимается в музыкальной школе.

Наследственность отягощена по сахарному диабету 2 типа (наличие его у бабушек по материнской и отцовской линиям), не отягощена по ревматическим заболеваниям. В числе перенесенных заболеваний: ОРЗ (редко), ветряная оспа, коклюш (январь 2020 г.). Аллергологический анамнез не отягощен. Травм не было. Среди операций — паховое грыжесечение. Находится на диспансерном учете у гастроэнтеролога с диагнозом хронического поверхностного гастродуоденита, дуоденогастрального рефлюкса.

**Объективный статус при поступлении в приемное отделение ДГКБ № 8.** Состояние девочки тяжелое. В сознании, на вопросы отвечает осмысленно. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Кожные покровы бледные, суховатые на ощупь; конечности прохладные; слизистые сухие, розовые; периферические лимфоузлы не увеличены, зев не гиперемирован. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. Одышка, частота дыхания — 28 в минуту. Перкуторно над легкими звук не изменен. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно, патологические дыхательные шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 100 в минуту, артериальное давление — 116/60 мм рт. ст. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, учащенные, шумы не выслушиваются. Живот доступен пальпации, мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Полиурия, жажда. Щитовидная железа не увеличена. Функция паращитовидных желез, надпочечников клинически не нарушена. Половые железы сформированы правильно, по женскому типу, РЗВЗ, Таннер 3. Лабораторно: глюкоза крови — 23 ммоль/л, pH — 7,18, BE — 21,1 ммоль/л, рСО<sub>2</sub> — 16,1 мм рт. ст.

В связи с тяжестью состояния, обусловленной метаболическими нарушениями, девочка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась до 05.09.2021. После купирования кетоацидоза подросток был переведен в эндокринологическое отделение, где была проведена коррекция инсулинотерапии по гликемическому профилю (фактор чувствительности к инсулину — 3,5 ммоль/л, углеводный коэффициент — 1,5). Обострения суставного синдрома за период пребывания в стационаре не было. Учитывая достижение целевых показателей гликемии, 17.09.2021 девочка была выписана из стационара в состоянии клинко-метаболической компенсации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай является ярким примером сочетания двух тяжелых аутоиммунных заболеваний — сахарного диабета 1 типа (СД1) и ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), требующих пожизненного проведения инсулинотерапии и иммуносупрессивного лечения соответственно. Интересен факт дебюта этих двух серьезных патологий в течение одного года, примечательна манифестация СД1 гипергликемией при отсутствии клинических проявлений сахарного диабета. Кроме того, обращает на себя внимание дебют СД1 спустя несколько месяцев после назначения цитостатического препарата.

Наличие у пациента СД1 и ЮИА требует тщательного контроля за уровнем гликемии и активностью ЮИА.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018; 21(3): 144–59. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9686
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(1): 78–94. [Alexeeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current Pediatrics*. 2015; 14(1): 78–94. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266
3. Schenck S., Rosenbauer J., Niewerth M. et al. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr*. 2018; 192: 196–203. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.050
4. Витебская А.В., Попович А.В., Афонина Е.Ю. и др. Особенности инсулинотерапии при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков, получающих глюкокортикоиды. Сахарный диабет. 2019; 22(3): 263–73. [Vitebskaya A.V., Popovich A.V., Afonina E.Yu. et al. Characteristics of insulin therapy of diabetes mellitus type 1 in children and adolescents receiving glucocorticoids. *Diabetes mellitus*. 2019; 22(3): 263–73. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM10042
5. Szabłowski M., Okruszko M.A., Pochodowicz K. et al. Coincidence of juvenile idiopathic arthritis and type 1 diabetes: a case-based review. *Rheumatol. Int*. 2022; 42(2): 371–8. DOI: 10.1007/s00296-021-05083-z
6. Chelala C., Duchatelet S., Joffret M.-L. et al. PTPN22 R620W functional variant in type 1 diabetes and autoimmunity related traits. *Diabetes*. 2007; 56(2): 522–6. DOI: 10.2337/db06-0942
7. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б. и др. Сахарный диабет 1 типа у детей. Сахарный диабет. 2020; 23(15): 4–40. [Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkin O.B. et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020; 23(15): 4–40. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12504
8. Лигостаева Е.А., Цурикова Н.А. Опыт применения тоцилизумаба у больной системным вариантом ювенильного идиопатического артрита и сахарным диабетом 1-го типа. Педиатрическая фармакология. 2016; 13(2): 131–6. [Ligostaeva E.A., Tsurikova N.A. Experience in the use of tocilizumab in patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and type 1 diabetes. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(2): 131–6. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1553
9. Hermann G., Thon A., Mönkemöller K. et al.; Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation-initiative; Federal Ministry of Education and Research Competence Network Diabetes Mellitus. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr*. 2015; 166(4): 930–5.e1-3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.026
10. Emamifar A., Levin K., Jensen Hansen I.M. Patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis are at increased risk of diabetes mellitus: an observational cohort study. *Acta Reumatol. Port*. 2017; 42(4): 310–7.
11. Pohjankoski H., Kautiainen H., Korppi M. et al. Simultaneous juvenile idiopathic arthritis and diabetes mellitus type 1 — a Finnish nationwide study. *J. Rheumatol*. 2012; 39(2): 377–81. Epub. 2011 Dec. 15. DOI: 10.3899/jrheum.110654

Поступила / Received: 01.11.2021

Принята к публикации / Accepted: 22.11.2021