



Особенности углеводного обмена у детей с муковисцидозом: история 30-ти лет

Лябина Н. В.¹, Симонова О. И.^{1,2}, Широкова И. В.¹, Черневич В. П.¹, Батырова А. С.¹,
Марушина А. А.¹, Хавкин А. И.³, Красновидова А. Е.², Каширская Н. Ю.^{4,5}

¹ ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, г. Москва, Ломоносовский просп., 2 стр.1, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр.2, Российская Федерация

³ ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М. Ф. Владимирского, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, с. 6, Российская Федерация

Для цитирования: Лябина Н. В., Симонова О. И., Широкова И. В., Черневич В. П., Батырова А. С., Марушина А. А., Хавкин А. И., Красновидова А. Е., Каширская Н. Ю. Особенности углеводного обмена у детей с муковисцидозом: история 30-ти лет. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 93–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106

Лябина Надежда Вадимовна, врач пульмонологического отделения, аспирант

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, главный научный сотрудник; профессор

Широкова Ирина Васильевна, к.м.н., врач эндокринолог

Черневич Вера Петровна, младший научный сотрудник

Батырова Анна Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики, врач-биохимик

Марушина Анастасия Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, врач-биохимик

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии

Красновидова Анастасия Евгеньевна, клинический ординатор

Каширская Наталия Юрьевна, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; профессор кафедры педиатрии

✉ Для переписки:

Хавкин Анатолий Ильич
gastropedclin@gmail.com

Резюме

В статье представлен обзор по тяжелому осложнению муковисцидоза у детей — муковисцидоз-ассоциированному (зависимому) сахарному диабету, который в последние годы приобретает все большее значение и роль в прогнозе заболевания: современная и историческая эпидемиология, патофизиология, методы диагностики, особенности течения и новейшие аспекты влияния таргетной терапии на эндокринную функцию поджелудочной железы. Авторы представили ретроспективный анализ состояния углеводного обмена в сравнении двух групп детей с муковисцидозом за 1993 и 2021 гг, которые принципиально отличались между собой по базисной ферментотерапии, рациону питания и нутритивной поддержке (прием дополнительного лечебного питания). Было показано, что современные пациенты на фоне полноценной терапии имеют меньший процент нарушений углеводного обмена. Авторы доказали, что у современных детей, страдающих муковисцидозом, нарушения углеводного обмена встречается в более раннем возрасте, младше 10-ти лет, и что именно в периоде предиабета их необходимо диагностировать. Эти изменения можно выявить только при комплексном обследовании гликемического профиля больного, а не как считалось ранее, достаточно орального глюкозотолерантного теста. Выявлен предиктор возможного перехода предиабетической

стадии в стадию муковисцидоз-ассоциированного (зависимого) сахарного диабета — им может служить показатель непрерывного мониторинга глюкозы — 6,42 ммоль/л. Полученные результаты подтверждает приведенный авторами клинический пример.

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена, предиабет, муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет, непрерывный мониторинг глюкозы, оральный глюкозотолерантный тест, муковисцидоз, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106>

The features of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis: a 30-year-long history

N. V. Lyabina¹, O. I. Simonova^{1,2}, I. V. Shirokova¹, V. P. Chernevich¹, A. S. Batyrova¹,
A. A. Marushina¹, A. I. Khavkin³, A. E. Krasnovidova², N. Yu. Kashirskaya^{4,5}

¹ National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health., Moscow, Lomonosovsky ave 2/1, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medicine University (Sechenov University), Moscow, Trubetskaya street 8/2, Russian Federation

³ State Budgetary Healthcare Scientific Research Clinical Institution of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya street 62, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Scientific Institution "Medical genetic research center named after academician N. P. Bochkov", Moscow, Moskvorechye street 1, Russian Federation

⁵ State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after. A. F. Vladimirovskogo", Moscow, Shchepkina street 61/2, building 6, Russian Federation

For citation: Lyabina N. V., Simonova O. I., Shirokova I. V., Chernevich V. P., Batyrova A. S., Marushina A. A., Khavkin A. I., Krasnovidova A. E., Kashirskaya N. Yu. The features of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis: a 30-year-long history. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 93–106. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106

✉ Corresponding author:

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Nadezhda V. Lyabina, Pediatrician, Pulmonology Department; ORCID: 0000–0003–4366–4467

Olga I. Simonova, MD, PhD, DSc (Medicine), Head of the Pulmonological department, Chief Scientist; Professor; ORCID: 0000–0002–2367–9920

Irina V. Shirokova, MD, PhD, Endocrinologist of the Advisory Department; ORCID: 0000–0003–1556–5584

Vera P. Chernevich, Junior Researcher; ORCID: 0000–0002–6529–958X

Anna S. Batyrova, doctor of clinical laboratory diagnostics centralized clinical diagnostic laboratory with express diagnostics group; ORCID: 0000–0002–9809–6922

Anastasiya A. Marushina, doctor of clinical laboratory diagnostics centralized clinical diagnostic laboratory with express diagnostics group

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; ORCID: 0000–0001–7308–7280

Anastasiya E. Krasnovidova, resident doctor; ORCID: 0000–0003–0250–343X

Nataliya Yu. Kashirskaya, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Chief Scientist (Laboratory of Genetic Epidemiology); Professor; ORCID: 0000–0003–0503–6371

Summary

The article presents a review on a cystic fibrosis-related diabetes, a severe complication of cystic fibrosis in children, which has acquired increasing importance and revealed to contribute in prognosis of the disease in recent years. Which include present and historical epidemiology, pathophysiology, diagnostic methods, features of the course and the latest aspects of the targeted therapy effect on endocrine function of the pancreas. The authors presented a retrospective analysis of the carbohydrate metabolism condition in two groups of children with cystic fibrosis investigated in 1993 and 2021. These groups differed significantly in baseline enzyme therapy, diet and nutritional support (the intake of supplementary medical nutrition). The study confirmed that present-day patients have a lower percentage of impaired carbohydrate metabolism on the background of complete therapy. The authors proved that carbohydrate metabolism disorders occur earlier in nowadays

children with cystic fibrosis, at the age before 10 years. This finding provides strong evidence that prediabetes is a period they should be diagnosed. These changes can be identified only by a complete examination of the glycemic profile of the patient, rather than, as previously thought, an oral glucose tolerance test. The study identified that the indicator of continuous glucose monitoring — 6.42 mmol/l could be a predictor of the possible transition of prediabetic stage into cystic fibrosis related diabetes. The obtained results are confirmed by the clinical case given by the authors.

Keywords: carbohydrate metabolism disorders, prediabetes, cystic fibrosis related diabetes, continuous glucose monitoring, oral glucose tolerance test, cystic fibrosis, children

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Муковисцидоз (МВ) – одно из самых частых аутосомно-рецессивных заболеваний, которое вызывается мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР). Ген расположен на длинном плече 7 хромосомы, включает 27 экзонов и регулирует работу ионных каналов и мембранного транспорта в эпителиальных клетках дыхательных путей и желез внешней секреции, в частности поджелудочной железы [1].

Диагноз выставляется на основании положительного результата неонатального скрининга на муковисцидоз, молекулярно-генетического обследования, повышенной концентрации хлоридов в потовом тесте, а также клинических симптомов [2].

При МВ секрет всех экзокринных желез становится вязким, что ведет к поражению бронхолегочной, пищеварительной и урогенитальной систем [3].

Встречаемость муковисцидоза варьирует в разных странах от 1 случая на 1800 в Ирландии до 1 на 26000 новорожденных в Финляндии [2, 4, 5].

В США количество людей больных МВ достигает более 30000, а по всему миру – 80000–100000 человек [3]. В Российском регистре 2019 года представлены данные о 3169 пациентах с МВ из 81 региона РФ [6].

Качество и продолжительность жизни больных с МВ значительно улучшились за последние несколько десятилетий в связи с усовершенствованием терапевтических подходов, разработкой новых лекарств и ранней диагностикой с появлением

неонатального скрининга. Но, с другой стороны, чаще стали выявляться различные тяжелые осложнения, одним из которых является нарушение углеводного обмена и, в частности, муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет (МЗСД). МЗСД может быть ассоциирован с ухудшением функции лёгких у детей с МВ, нарушением темпов физического развития, увеличением количества обострений и повышением уровня смертности [7, 8, 9].

При этом тенденция к ухудшению дыхательной функции и нутритивного статуса может наблюдаться уже за 2–4 года до дебюта МЗСД [10, 11, 12].

За последние годы отмечается тенденция к возрастанию встречаемости нарушений углеводного обмена у пациентов с МВ с 24 до 50%, а МЗСД – с 13,5 до 43,6% [5, 13, 14].

МЗСД является очень распространенным коморбидным состоянием по отношению к МВ и может возникнуть в любом возрасте, при этом его распространенность с возрастом увеличивается. МЗСД развивается примерно у 1–2% детей в возрасте до 10 лет, 10–20% детей в возрасте от 10 до 20 лет и 40–50% взрослых с МВ [15, 16].

Что касается эпидемиологии этого заболевания на территории РФ, нарушения углеводного обмена при муковисцидозе встречаются у 45% пациентов, из них МЗСД составляет 20,9%, при этом за 2019 год число больных с МЗСД, получающих терапию инсулином, составило 3,3%. По данным регистра 2019 года, на долю взрослых пациентов приходится 25,5% случаев МЗСД [6, 17].

Патофизиология муковисцидоз-ассоциированного (зависимого) сахарного диабета

Несмотря на широкую распространённость, не все аспекты этиологии МЗСД достаточно хорошо изучены. В исследованиях детей с МВ раннего возраста было показано, что при развитии дезорганизации островков поджелудочной железы появляется нарушение толерантности к глюкозе и задержка секреции инсулина первой фазы, что позволяет предположить, что дисфункция островков является ранней особенностью МВ. Поскольку в инсулин-продуцирующих β -клетках поджелудочной железы экспрессия МВТР очень низкая, МЗСД, вероятно, в большей степени является результатом воздействия внешних факторов на β -клетки. В непосредственной близости с β -клетками МВТР экспрессируется как в экзокринной части

поджелудочной железы, так и в клетках иммунной системы. В экзокринной части поджелудочной железы мутации МВТР приводят к обструкции выводящих протоков, воспалению и инфильтрации иммунными клетками, что в конечном итоге вызывает разрушение экзокринной части поджелудочной железы и ремоделирование островков. Как воспаление, так и повреждение клеток протоков оказывают прямое воздействие на секрецию инсулина и могут участвовать в развитии МЗСД [18].

На фоне деструкции поджелудочной железы происходит нарушение соотношения типов клеток, формирующих островки Лангерганса [19]. В норме островковый аппарат поджелудочной железы представлен β -клетками (70%), продуцирующими

инсулин; α -клетками (20%), вырабатывающими глюкагон и Δ -клетками (10%), вырабатывающими соматостатин. При фиброзе экзокринной части поджелудочной железы нарушается архитектура островков, и под воздействием ишемии нарушается функция β -клеток [20]. Выявлено, что при МЗСД также происходит снижение количества β -клеток, а количество Δ -клеток, наоборот, возрастает, в то время как количество α -клеток остается неизменным или снижается. Соматостатин ингибирует секрецию инсулина и глюкагона, что приводит к активации глюконеогенеза и гликолиза и повышению уровня гликемии. При слабовыраженной дисфункции β -клеток соматостатин может преимущественно ингибировать секрецию глюкагона, что позволяет поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови. По мере прогрессирования дисфункции, происходит нарушение этого баланса и на фоне инсулиновой недостаточности формируются нарушения углеводного обмена [5, 21].

Также при МВ повышается воспалительная активность, появляется избыточная выработка цитокинов различными иммунными клетками, которые проникают в поджелудочную железу и оказывают негативное влияние на секрецию инсулина, вызывая нарушение регуляции гомеостаза глюкозы у взрослых с МВ. Кроме того, при МВ может быть

нарушена функция макрофагов, задействованных в деструкции островков поджелудочной железы, что дополнительно способствует структурным дефектам островков поджелудочной железы, а также нарушению секреции инсулина первой фазы, наблюдаемой у очень маленьких детей [15].

Патогенез МЗСД является многофакторным и в первую очередь характеризуется инсулиновой недостаточностью, однако определенную роль играет инсулинорезистентность, формирующаяся на фоне тяжелого клинического состояния, инфекционных осложнений, высокой воспалительной активности и сопутствующей стероидной терапии, а также обусловленная на генетическом уровне, что подтверждает возможная связь между генами восприимчивости к МЗСД и СД 2 типа. Таким образом, МЗСД сочетает в своем патогенезе особенности СД 1 и 2 типа, однако имеет уникальную этиопатогенетическую основу [8, 15, 22, 23].

Некоторые авторы отметили, что корреляция между клиническими проявлениями и степенью деструкции островкового аппарата поджелудочной железы низкая, что указывает на возможность роли аутоиммунных факторов развития МЗСД [24].

Эту гипотезу подтверждает выявление антител, характерных для СД 1-го типа, у некоторых пациентов с МЗСД [17].

Особенности муковисцидоз-ассоциированного (зависимого) сахарного диабета

В отличие от пациентов с другими типами диабета, у пациентов с МЗСД нет зарегистрированных случаев смерти от атеросклеротических заболеваний сосудов [15].

Микрососудистые осложнения МЗСД возникают реже, чем при других типах диабета и связаны как с длительностью заболевания, так и с гликемическим контролем. В исследовании, включавшем 285 пациентов с длительностью МЗСД более 10 лет в 16% пациентов была выявлена ретинопатия, у 14% – микроальбуминурия и у 50% – перифери-

ческая невропатия. При этом данные изменения выявлялись только у пациентов с нарушением гликемии натощак [25]. Макрососудистые осложнения при МЗСД в литературе не описаны.

Таким образом, особенностью МЗСД является то, что в отличие от других типов СД при нем нет характерных клинических проявлений, при которых на себя обращают внимание микро- и макрососудистые осложнения, в связи с чем необходимо проводить регулярный скрининг и распознавать ранние симптомы МЗСД [15, 26].

Диагностика нарушений углеводного обмена при муковисцидозе

По данным руководства Европейского общества муковисцидоза (ECFS) и Фонда Кистозного Фиброза (CFF) всем пациентам с МВ, у которых не был диагностирован диабет, рекомендован скрининг на МЗСД в клинически стабильный период с использованием стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) [27]. Указано, что скрининг следует проводить с 10 летнего возраста пациента с МВ. В литературе описаны единичные случаи выявления нарушения толерантности к глюкозе у детей даже на 1 году жизни [15, 28, 29, 30].

Дебюту МЗСД обычно предшествуют предиабетические состояния при проведении ОГТТ, такие как нарушение гликемии натощак (НГТ), неопределенная гликемия (INDET) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Примечательно, что нарушение гликемии натощак не характерно для МЗСД, но встречается у 16–25% из них по данным ОГТТ [31].

Повышенный уровень глюкозы в промежуточных точках ОГТТ (на 30, 60, 90-й минутах) соответствуют неопределенной гликемии. Существуют данные о том, что эти показатели являются более надежными в отношении прогноза клинического

ухудшения заболевания, чем 2-часовая гликемия и являются прогностическим показателем прогрессирования МЗСД [32, 33].

В соответствии данными исследования Marta Cano Megías et al., проведенного в Испании в 2015 г., по результатам стандартного ОГТТ у пациентов с МЗСД пик секреции инсулина отсрочен до 90–120 минут, в то время как у здоровых людей он отмечается уже на 30–60 минутах теста. Максимальная секреция инсулина приходилась на 120 минут у 40,6% больных, на 90 минут – у 25%, на 60 минут – у 10,9% и на 30 минуте – лишь у 3,1% пациентов [34]. В 1995 г. на территории Российской Федерации впервые был описан особый тип инсулинового ответа на нагрузку глюкозой, так называемый «ИРИ-нуль» натощак. При этом типе отмечались нормальные величины инсулинемии на 60 и 180 минутах, а концентрация инсулина натощак была близка к нулю. В основном эту группу составляли дети младшего возраста до 6 лет в 40% и в 27% в возрасте 7–14 лет [21]. Таким образом, в развитии нарушений углеводного обмена при МВ играет роль не только снижение продукции инсулина, но и задержка его продукции.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, определение уровня С-пептида в сыворотке крови является наиболее точным методом оценки остаточной функции β -клеток. У больных МЗСД уровень С-пептида снижен по сравнению с пациентами с МВ с нормальной толерантностью к глюкозе, что ассоциировано с возрастающим риском развития осложнений диабета [35]. Однако, по некоторым данным считается, что для МЗСД характерен нормальный уровень С-пептида и инсулина натощак [17].

ОГТТ имеет ограничения при скрининге МЗСД, поскольку патогенез этого типа диабета отличается от механизма развития СД 2 типа, в рамках оценки рисков и прогрессирования которого исходно используется глюкозотолерантный тест. Поэтому, по некоторым данным, глюкоза плазмы крови натощак, как и данные 2-х часового ОГТТ играют меньшую роль в диагностике МЗСД, чем при других типах диабета [36].

В настоящее время в качестве альтернативы ОГТТ чаще стал использоваться непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) [27].

Непрерывный мониторинг глюкозы был одобрен для детей и подростков с МВ, но официальных клинических рекомендаций, касающихся использования НМГ для скрининга МЗСД, не существует. НМГ обладает преимуществом в изучении контроля гликемии в реальных условиях и предоставляет данные об уровне глюкозы в интерстиции [37].

Приборы НМГ, используемые в настоящее время можно разделить на три категории:

1. НМГ в «слепом» режиме, которые не отражают текущий уровень глюкозы, при этом результаты измерений оцениваются ретроспективно. Эти устройства используются для оценки суточной динамики гликемии за небольшой промежуток времени и не заменяют пациентам самоконтроль глюкозы в крови. К таким приборам можно отнести систему Medtronic iPro2 для непрерывного мониторинга уровня глюкозы.
2. НМГ в реальном времени, которые отображают значения глюкозы каждые несколько минут, показывают тенденции ее изменения и оповещают звуковыми сигналами о пороговых значениях гликемии. При использовании этих приборов пациенты могут ориентироваться на их текущие показания, однако должны проводить самоконтроль гликемии для калибровки прибора. Например, к таким устройствам относится система Guardian REAL-Time CGM.

Влияние таргетной терапии на эндокринную функцию поджелудочной железы

С появлением модуляторов МВТР произошла настоящая революция во многих аспектах лечения МВ, и это привело к улучшению лёгочной функции и нутритивного статуса у пациентов с МВ [44].

Ивакафтор (Калидеко), являясь потенциатором МВТР, улучшает транспорт хлоридов через дисфункциональный белок у пациентов с мутацией G551D. На настоящий момент влияние терапии на гликемический контроль не изучено, однако в пилотном исследовании Bellin et al. (2013 г) с участием 5 пациентов с МВ, терапия ивакафтором в течение 4 недель улучшила секрецию инсулина,

3. Флеш-мониторинг глюкозы (ФМГ) считывает гликемию только при сканировании сенсора установленного в подкожно-жировую клетчатку специальным устройством – ридером. Как и НМГ, предоставляет информацию о текущей гликемии и ее изменениях. В период использования ФМГ систематическая калибровка не требуется [38, 39, 40].

По данным исследования, проведенного с участием 32 детей с МЗСД, ОГТТ выявил НТГ у 67,7% пациентов, в свою очередь по данным НМГ было зафиксировано большое количество измерений с уровнем глюкозы в интерстициальной жидкости более 8 ммоль/л, а также эпизодов повышения уровня глюкозы более 11,0 ммоль/л. Эти данные коррелируют с неопределенной гликемией, выявленной при проведении ОГТТ, что делает показатели НМГ важными при исключении нарушений углеводного обмена. В то же время, низкая корреляция между 2-х часовой гликемией и показателями НСМГ не позволяет использовать приборы мониторинга как единственный метод диагностики МЗСД в связи с рисками пропустить манифестацию заболевания [41].

Критерии оценки показателей НМГ, в отличие от ОГТТ, не стандартизированы, что затрудняет интерпретацию данных. В настоящее время для анализа углеводного обмена по данным НМГ у пациентов с МЗСД используются рекомендации, основанные на тактике ведения пациентов с СД 1 и 2 типа. Однако, в отличие от диабета 1 и 2 типа, у пациентов с МВ часто наблюдаются ранние нарушения углеводного обмена, проявляющиеся в виде постпрандиальных скачков глюкозы – неопределенная гликемия [42].

Кроме того, ОГТТ и НМГ нельзя считать взаимозаменяемыми методами, поскольку уровень глюкозы, измеренный прибором мониторинга в интерстициальной жидкости, отличается от гликемии крови [43].

В связи с этими различиями, а также с различным патогенезом, интерпретация показателей приборов мониторинга глюкозы у пациентов с МЗСД требует дополнительного изучения [42].

Учитывая вышеизложенные особенности гликемии больных МЗСД, все пациенты с нарушением углеводного обмена должны находиться под регулярным наблюдением эндокринолога для своевременной диагностики тенденций к формированию МЗСД [23].

хотя и не повлияла на гликемический контроль, что подтверждает важную роль МВТР в секреции человеческого инсулина [45]

В другом исследовании, проведенном Gaines et al. в Оклахоме в 2016 г в группе из 69 взрослых пациентов с МВ, у 31 из которых был подтвержденный МЗСД, 14 пациентов получали таргетную терапию ивакафтором. Впоследствии, 4 человека на фоне нормализации уровня глюкозы крови по данным самоконтроля гликемии и показателей HbA1c полностью прекратили инсулинотерапию, а один перешел на однократное введение инсулина

в неделю вместо ежедневного трехкратного болюсного введения. В то время как пациенты, не получавшие таргетную терапию, не изменили режим дозирования инсулина. Таким образом, около трети пациентов, получавших терапию модуляторами МВТР, имели положительную динамику в рамках разрешения МЗСД [46].

В небольшом количестве исследований с использованием монотерапии ивакафтором было выявлено улучшение секреции инсулина, толерантности к глюкозе и/или снижение потребности в инсулине. Однако исследования терапии лумакафтором/ивакафтором «Оркамби» (у гомозигот по мутации F508del) не выявили значительного улучшения МЗСД или толерантности к глюкозе. Пока нет исследований относительно влияния высокоэффективной тройной терапии (элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор «Трикафта») на МЗСД или секрецию инсулина. Модуляторы МВТР могут влиять на развитие или прогрессирование МЗСД

посредством многих механизмов, включая улучшение секреции инсулина путем прямой коррекции дефекта МВТР, улучшения функции протоков, уменьшения воспаления островков. За счет уменьшения системного воспаления и увеличения физической активности секреция инсулина улучшается из-за повышения чувствительности к инсулину. С другой стороны, они могут стимулировать аппетит и улучшать работу желудочно-кишечного тракта, что приводит к увеличению потребления калорий. Если дефект секреции инсулина обратим, то возможно введение модуляторов МВТР в более молодом возрасте может помочь предотвратить МЗСД. Наблюдение за такими пациентами и изучение влияния таргетной терапии модуляторами на эндокринную функцию поджелудочной железы будут продолжаться [47].

Цель исследования – выявить новые подходы в диагностике нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом

Материалы и методы

В пульмонологическом отделении ФГАУ «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей» Минздрава России (НМИЦ здоровья детей) в период с 2019 по 2022 гг. проведено исследование с участием 78 детей с муковисцидозом в возрасте 5–18 лет ($Me=13,37$ [10,7; 16,39]). Среди всех детей было 29 (37,18%) мальчиков и 49 (62,82%) девочек. Все пациенты были обследованы вне обострения основного заболевания, на фоне базисной терапии: муколитическая, антибактериальная, ферменто- и кинезитерапия. Все участники или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У 76 пациентов – был проведен ОГТТ, 2 – не проводился, в связи с гликемией натошак более 7 ммоль/л. При проведении ОГТТ были определены уровень глюкозы крови и инсулин в 5 точках: натошак, на 30, 60, 90, 120 минутах.

Для оценки инсулинорезистентности всем наблюдаемым пациентам с МВ был подсчитан индекс НОМА [38].

58 пациентам с МВ был проведен непрерывный мониторинг глюкозы в течение 72 часов с помощью систем Guardian REAL-Time CGM – 14 пациентам и iPro2 CGM – 44. Измерение глюкозы в интерстициальной жидкости производилось непрерывно с частотой 5 минут с помощью устанавливаемых подкожно датчиков (сенсоров). Калибровка НМГ проводилась каждые 6–8 часов, глюкоза в капиллярной крови измерялась с помощью глюкометра Accu-Chek Active.

Ретроспективно были проанализированы две группы детей с МВ, которые наблюдались

в 1993–95 гг и в 2019–21 гг. Принципиально группы пациентов отличались между собой получаемой базисной терапией и нутритивной поддержкой. В 1993–95 гг отсутствовали капсулированные формы панкреатических ферментов в виде минимикросфер, эффективность которых достоверно выше таблетированных [48]. Поэтому в те годы диета строилась на принципах ограничения жиров, что негативно отражалось на физическом развитии этих детей. Полноценной нутритивной поддержке не уделялось должного внимания. В отличие от своих сверстников тех лет, современные дети с МВ получают адекватную ферментотерапию высокоэффективными панкреатинами, которая позволяет употреблять в пищу жиры с высоким суточным калоражем, а также добавляют дополнительно в рацион высококалорийные лечебные смеси.

Все полученные данные были обработаны с помощью статистических программ IBM SPSS 26 и Microsoft Excel 2010. Анализ данных включал стандартные методы описательной статистики: расчет средних величин, стандартных отклонений, 95% доверительных интервалов, медианы параметра, интерквартильного отрезка Me [$Q1$; $Q3$] (25-й и 75-й перцентили). При сравнении средних значений выборок использовался t -тест для независимых выборок – тест Стьюдента. Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей проводился ROC-анализ и рассчитывалось их отношение шансов. Вероятность ошибки $p < 0,05$ расценивалась как значимая, $< 0,01$ – как очень значимая, $< 0,001$ – как максимально значимая.

Результаты и обсуждение

Концентрации глюкозы венозной крови и инсулина натошак проанализированы у 78 детей с муковисцидозом. Нормальное значение глюкозы было у 73 (93,6%) пациентов $Me=4,95$ ммоль/л [4,6; 5,28],

а гипергликемия – 5 (6,4%) $Me=6,62$ ммоль/л [6,55; 7,3], инсулин в зависимости от гликемии $Me=8,95$ мкЕд/мл [5,54; 13,32] и $Me=10,88$ мкЕд/мл [10,48; 11,25] соответственно. У 2 пациентов было

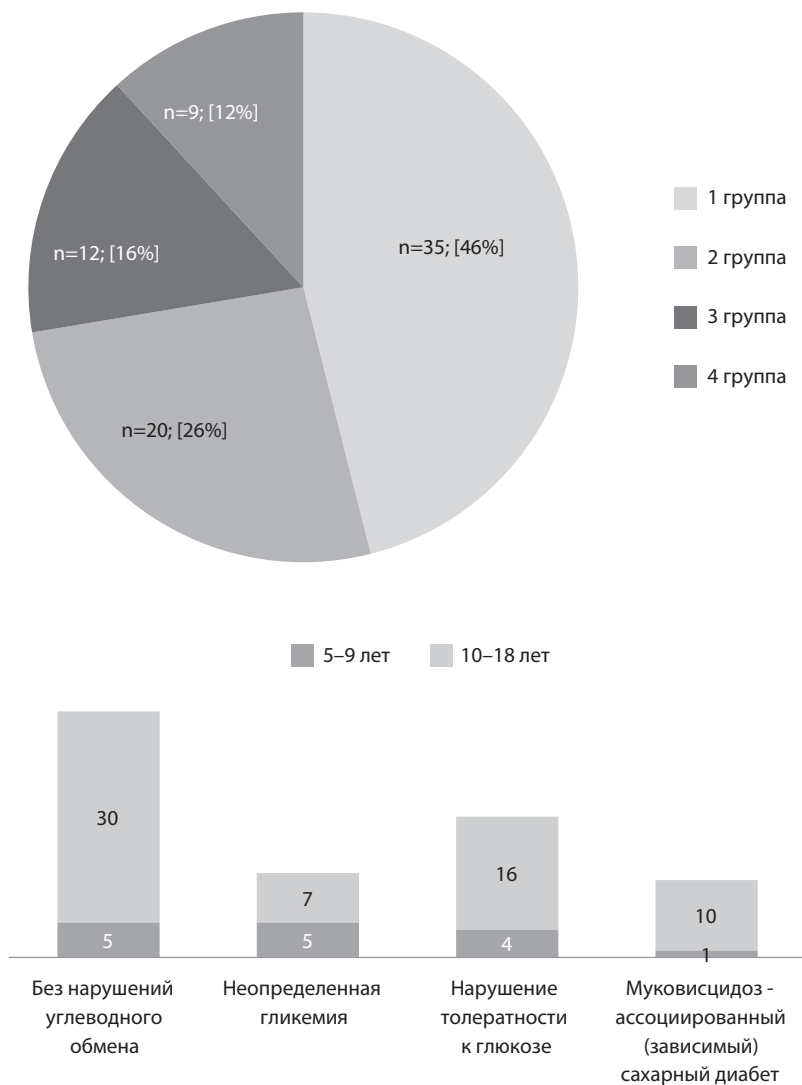


Рисунок 1.
Количество больных МВ в зависимости от результатов ОГТТ.

Figure 1.
The number of patients with CF depending on the results of OGTT.

Рисунок 2.
Частота встречаемости нарушений углеводного обмена в зависимости от возраста у больных муковисцидозом.

Figure 2.
The frequency of occurrence of carbohydrate metabolism disorders depending on age in patients with cystic fibrosis.

повышение концентрации глюкозы > 7 ммоль/л. Однако, клинической картины гипергликемического состояния ни у одного ребенка не было выявлено. Гипогликемии у детей с МВ отмечено не было.

В проспективном исследовании после проведения орального глюкозотолератного теста 76 больным МВ были получены следующие группы в соответствии с консенсусом по сахарному диабету у детей и подростков [49]:

1 группа – 35 (46%) детей не имеющие нарушения углеводного обмена;

2 группа – 20 (26%) дети с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ);

3 группа – 12 (16%) дети с неопределенной гликемией, т.е. имеющие в промежуточных точках (30, 60, 90 минутах) измерения гликемии выше 11,1 ммоль/л;

4 группа – 9 (12%) детей с муковисцидоз-ассоциированным (зависимым) сахарным диабетом (рис. 1).

Нарушения углеводного обмена встречались в 13% случаев у детей младше 10 лет (рисунок 2).

По гендерному признаку дети с МВ имеют следующие нарушения углеводного обмена. Девочки более склонны к нарушениям углеводного обмена (34%) (табл. 1).

Категории	Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%
Норма	14	18	21	28
Неопределенная гликемия	5	7	7	9
Нарушение толерантности к глюкозе	6	8	14	18
Муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет	4	5	5	7

Таблица 1
Распределение детей по гендерному признаку в соответствии с нарушениями углеводного обмена

Table 1
Distribution of children by gender in accordance with disorders of carbohydrate metabolism

Проведен анализ средних показателей глюкозы в 5- точках ОГТТ (табл. 2). Таким образом, было выделено 4 типа гликемических кривых (рис. 3).

Таблица 2
Средние показатели глюкозы (ммоль/л) больных муковисцидозом в зависимости от результатов орального глюкозотолерантного теста

Table 2
Mean glucose values (mmol/l) in patients with cystic fibrosis depending on the results of the oral glucose tolerance test

Группы	Гликемия (ммоль/л), М±m				
	Натощак	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 90 мин	Через 120 мин
Норма	4,98±0,42	8,38±0,91	8,22±1,23	7,21±1,28	6,45±0,76
Неопределенная гликемия	4,83±0,32	11,8±0,94	11,06±2,09	7,91±2,02	5,25±1,44
Нарушение толерантности к глюкозе	5,06±0,41	9,27±1,33	11,27±1,45	11,38±1,2	9,38±0,68
Муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет	5,33±0,64	10,75±2,6	12,23±3,19	13,81±1,78	13,46±1,46

Рисунок 3.
Гликемические кривые у больных муковисцидозом в зависимости от результатов орального глюкозотолерантного теста

Figure 3.
Glycemic curves in patients with cystic fibrosis depending on the results of the oral glucose tolerance test

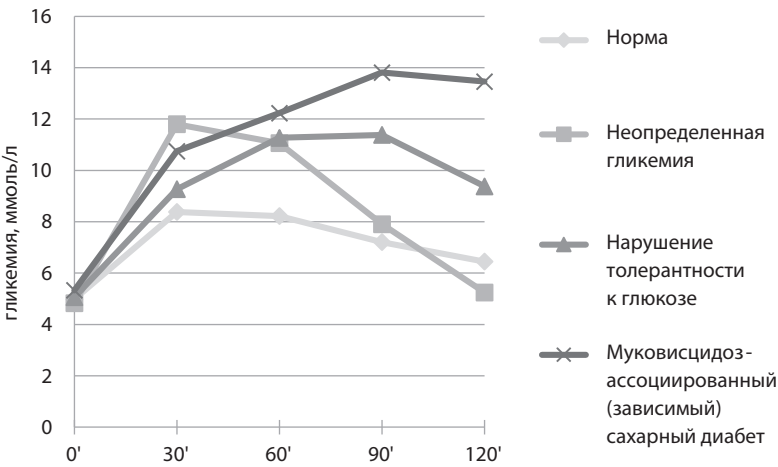


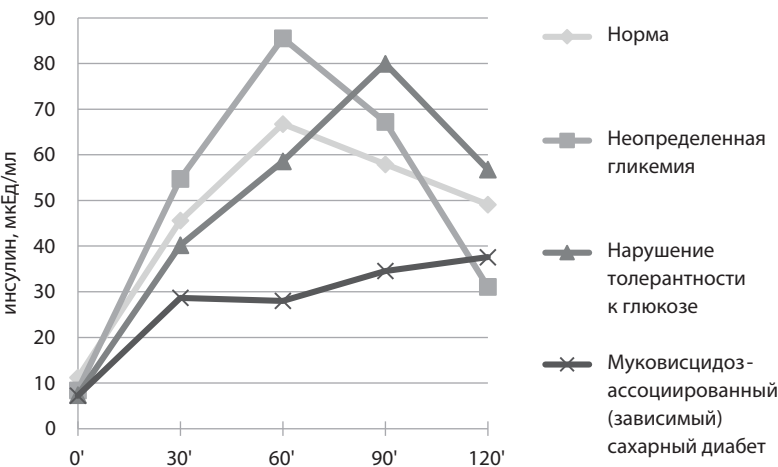
Таблица 3
Изменения концентрации инсулина в ходе орального глюкозотолерантного теста

Table 3
Changes in insulin concentration during the oral glucose tolerance test

Группы	Инсулин (мкЕд/мл), Me [Q1; Q3] (25-й и 75-й перцентили)				
	Натощак	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 90 мин	Через 120 мин
Норма	11,2 [7,25;14,59]	45,61 [33,53;67,34]	66,77 [40,45;92,97]	57,94 [33,07;77,42]	49,12 [29,97;62,27]
Неопределенная гликемия	8,41 [4,3;13,51]	54,76 [33,1;152,2]	85,56 [55,88;202,0]	67,23 [33,59;97,11]	31,1 [22,98;113,8]
Нарушение толерантности к глюкозе	7,37 [4,15;10,74]	40,19 [23,12;55,48]	58,57 [36,86;91,23]	79,99 [53,02;119,6]	56,8 [46,08;98,06]
Муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет	7,23 [2,71;9,82]	28,67 [15,18;43,62]	27,99 [23,32;94,4]	34,55 [22,8;104,6]	37,59 [30,14;117,3]

Рисунок 4.
Инсулиновые кривые у больных муковисцидозом в зависимости от результатов орального глюкозотолерантного теста

Figure 4.
Insulin curves in patients with cystic fibrosis depending on the results of the oral glucose tolerance test



Пациентам при проведении ОГТТ в каждой точке был взят инсулин (табл. 3). Высокие значения инсулина отмечались в промежуточных точках предиабетических состояний. Обращает на себя внимание инсулиновая кривая при МЗСД, где

инсулин постепенно повышается в каждой точке, однако их медианы значительно ниже других кривых (рис. 4).
У 59 пациентов с МВ были проанализированы изменения концентрации С-пептида в ходе

Группы	С-пептид (нг/мл), Ме [Q1; Q3] (25-й и 75-й перцентили)				
	Натощак	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 90 мин	Через 120 мин
Норма	2,05 [1,49; 2,57]	5,57 [4,29; 7,11]	7,61 [6,17; 8,95]	7,25 [5,82; 9,65]	7,01 [5,67; 8,61]
Неопределенная гликемия	2,17 [1,63; 2,48]	6,69 [5,2; 11,13]	9,02 [7,55; 14,7]	9,72 [7,95; 12,42]	6,46 [4,8; 10,3]
Нарушение толерантности к глюкозе	1,65 [1,38; 2,27]	4,46 [3,17; 5,59]	7,75 [6,1; 10,37]	9,52 [7,93; 12,42]	6,46 [4,79; 10,3]
Муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет	1,39 [0,91; 1,7]	3,48 [2,74; 5,8]	5,8 [3,98; 9,48]	7,99 [5,98; 12,19]	8,06 [6,57; 11,09]

Таблица 4

Изменения концентрации С-пептида в ходе орального глюкозотолерантного теста

Table 4

Changes in C-peptide concentration during oral glucose tolerance test

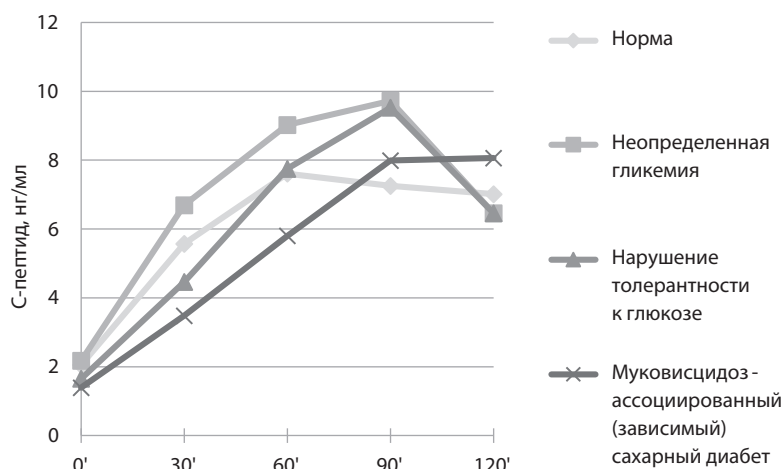


Рисунок 5.

Кривые С-пептида в зависимости от результатов орального глюкозотолерантного теста

Figure 5.

C-peptide curves depending on the results of the oral glucose tolerance test

орального глюкозотолерантного теста (табл. 4). С-пептид с ухудшением состояния углеводного обмена снижается у детей с МВ. Из 7 детей, у которых отмечен С-пептид натощак менее 1,1 нг/мл, 1 ребенок не имел нарушения углеводного обмена. В течение 2-х часов после нагрузки у детей с МЗСД постепенно повышается, тогда как в предиабетическом состоянии к 90 минуте имеет пиковое значение, а к 120 минуте отмечается тенденция к нормализации (рис. 5).

Непрерывный мониторинг глюкозы был проведен 58 пациентам, из них по результатам ОГТТ у 11 был установлен МЗСД, инсулинотерапию эти дети не получали. Предиабетическое состояние имели 23 исследуемых (11- нарушение толерантности к глюкозе, 12- неопределенную гликемию). Все остальные дети (n=24) не имели нарушений углеводного обмена. Несмотря на то, что при исследовании концентрации глюкозы в венозной крови натощак у детей не было отмечено гипогликемии, на НМГ нами было зафиксировано данное состояние у 12 больных МВ. В группе детей, не имеющих нарушения углеводного обмена, по данным НМГ почти у половины (n=11) были отмечены показатели глюкозы в интерстиции $\geq 11,1$ ммоль/л.

РОС-анализ показал хорошее качество разделительной модели для диагностики МЗСД и отсутствия сахарного диабета по данным НМГ, а именно значения медианы глюкозы интерстициальной жидкости за 3-е суток, где площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,772 (p=0,007), уровень "cut-off" составил 6,42 ммоль/л (чувствительность (Sn) – 80,0%, специфичность (Sp) – 68,7%) (рис. 6). Шанс развития диабета у этих детей увеличивается в 8,8

раз (95%ДИ 1,66–46,53). Для выявления детей в предиабетическом состоянии с помощью ROC-анализа статистически значимой модели не было получено.

Мы оценили медианы за трое суток у детей без нарушений углеводного обмена и в предиабетическом состоянии, и получили, что у 8 и 7 больных МВ, соответственно, Ме > 6,2 ммоль/л. Таким образом, более четверти больных МВ (25,4%) вероятнее всего разовьют в будущем МЗСД.

Нами были проанализированы результаты исследования состояния углеводного обмена у российских детей с муковисцидозом за 1993–95 годы, в частности, концентрация глюкозы и инсулина в венозной крови натощак. Нормой считалась концентрация глюкозы: 3,3–5,5 ммоль/л (табл. 5) [21].

Затем, наблюдаемые нами современные пациенты с МВ в пульмонологическом отделении НМИЦ, были оценены не только по нормам ВОЗ 1999–2013, но и по нормам, которые использовались в 1995 (табл. 6) [38].

При сравнении с данными представленными в табл. 5 значимой разницы у детей с гипергликемией получено не было. Однако, показатели инсулина при нормальной глюкозе и гипергликемии у наблюдаемых нами сегодня детей с МВ были значимо выше (p < 0,001). Но при оценке индекса НОМА в проспективном исследовании 15 (19,2%) детей имели инсулинорезистентность. В 1995 г. у 31% детей концентрация инсулина натощак была близка к нулю. В нашем исследовании сегодня гипoinsулинемия натощак отмечалась только у 1 (1,3%) ребенка (< 1,9 мкЕд/мл) с МЗСД в возрасте 6 лет.

При ретроспективном анализе было отмечено, что уровень глюкозы и инсулина в венозной крови

Рисунок 6.
ROC-кривая разделительной модели «МЗСД – отсутствие диабета» по значению медианы гликемии по НМГ за 72 часа.

Figure 6.
ROC-curve of the separating model “MDDM – no diabetes” according to the value of the median glycemia for LMWH for 72 hours.

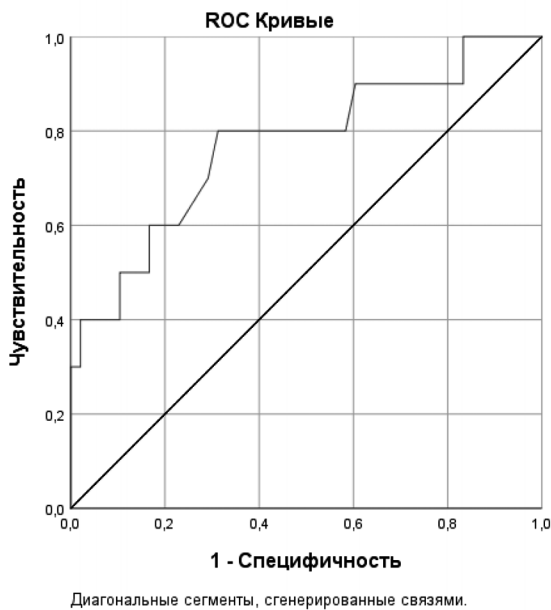


Таблица 5
Средние показатели глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкЕд/мл) в зависимости от типа гликемии (Каширская Н. Ю., 1995)

Table 5
Mean glucose (mmol/l) and insulin (μU/ml) depending on the type of glycemia (Kashirskaya N. Yu., 1995)

Гликемия	Количество больных (абс.)	Концентрация глюкозы венозной крови, ммоль/л	Инсулин, мкЕд/мл
Нормогликемия	55	4,45±0,12	3,93±0,67
Гипогликемия	4	3,25±0,03	5,20±4,68
Гипергликемия	4	6,11±0,28	1,35±0,79

Таблица 6
Средние показатели глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкЕд/мл) в зависимости от типа гликемии
Table 6
Mean glucose (mmol/l) and insulin (μU/ml) depending on the type of glycemia

Гликемия	Количество больных (абс.)	Концентрация глюкозы венозной крови, ммоль/л	Инсулин, мкЕд/мл
Нормогликемия	65	4,86±0,33	11,57±6,69
Гипогликемия	-	-	-
Гипергликемия	13	6,25±0,56	13,7±5,85

Таблица 7
Сравнение пациентов с муковисцидозом, наблюдаемых в 1993–95 гг и 2019–2021 гг.

Table 7
Comparison of patients with cystic fibrosis observed in 1993–95 and 2019–2021

	Данные 1995 г.	Наши дни
Гипогликемия	Есть	Нет
Гипоинсулинемия натошак	31%	1,3%
Нормогликемический тип кривой	47%	46%
«ИРИ-нуль» натошак (тип инсулиновой кривой)	27%	–
Нарушение толерантности глюкозы у девочек	47%	18%
Нарушение углеводного обмена у мальчиков	57%	20%

оценивался натошак, через 60 и 180 минут, после нагрузки глюкозой. Были получены 4 типа гликемических и инсулинемических кривых [21]. В современной практике эти кривые не используются. При этом в нашей работе нам удалось сравнить некоторые характеристики современных пациентов и больных МВ детей в 1993–95 гг. (табл. 7).

Следует отметить, что гипоинсулинемический тип гликемической кривой имеет сходство с кривой при МЗСД. При сравнительном анализе средних значений натошак не было получено значимой разницы. Однако на современном этапе нами было отмечено, что на 60 минуте исследования показатели гликемии значительно выше (p = 0,037).

Клинический пример

Пациент Q. М., наблюдается в НМИЦ здоровья детей в течение 3-х лет с диагнозом Муковисцидоз [генотип: F508del/G542X], легочно-кишечная форма, среднее-тяжелое течение, муковисцидоз-ассоциированный цирроз печени. В возрасте 10 лет был проведен оральный глюкозотолератный

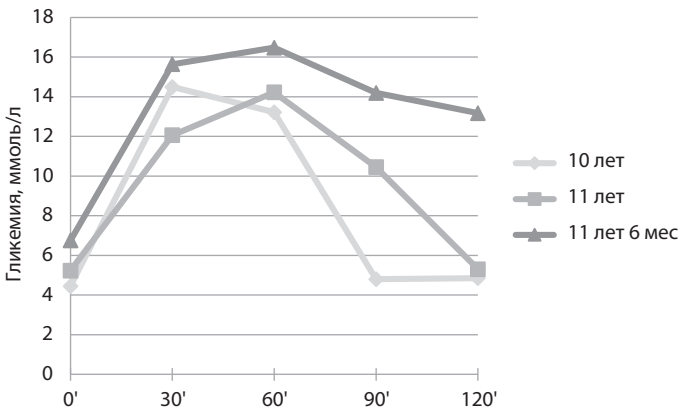
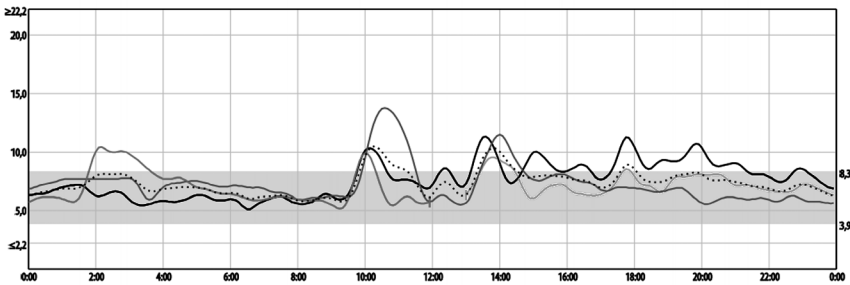
тест и диагностировано предиабетическое состояние (табл. 8). По НМГ медиана глюкозы интерстициальной жидкости за 3 суток Me =7 ммоль/л [6,2; 8,1] (рис. 7). При очередных госпитализациях в НМИЦ было проведено повторное исследование (рис. 8).

При проведении ОГТТ в 5-ти точках был взят инсулин (табл. 9). Обращает на себя внимание, что инсулинорезистентность (индекс НОМА=5,4) впервые была обнаружена при МЗСД. Резкие подъемы в промежуточных точках и гипoinsулинемия натощак были установлены уже в стадии предиабета, что

было расценено как предпосылки развития данного состояния (рис. 9).

В данном клиническом примере показано, как при комплексном обследовании ребенка с муковисцидозом муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет был заподозрен на стадии предиабета.

Возраст	Гликемия (ммоль/л)				
	Натощак (1 точка)	Через 30 мин (2 точка)	Через 60 мин (3 точка)	Через 90 мин (4 точка)	Через 120 мин (5 точка)
10 лет	4,45	14,49	13,22	4,8	4,85
11 лет	5,23	12,06	14,22	10,45	5,3
11 лет 6 мес	6,75	15,64	16,47	14,19	13,17



Возраст	Инсулин (мкЕд/мл)				
	Натощак	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 90 мин	Через 120 мин
10 лет	9,52	107,3	123,1	33,59	39,16
11 лет	1,25	1,46	118	8,27	4,15
11 лет 6 мес	17,95	60,66	58,85	40,62	24,11

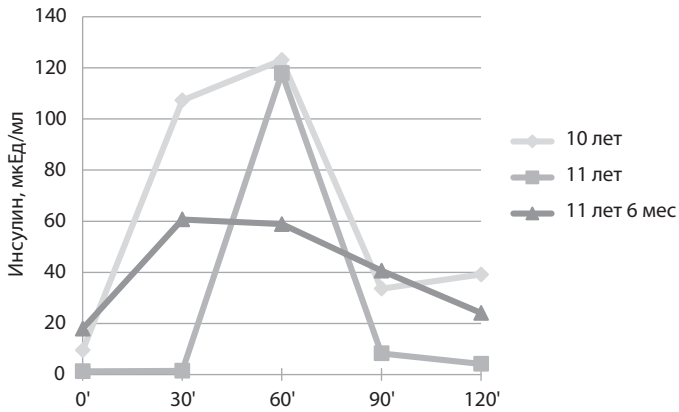


Таблица 8
Результаты гликемии при оральном глюкозотолерантном тесте у пациента в разные госпитализации

Table 8
Glycemic results in an oral glucose tolerance test in a patient in different hospitalizations

Рисунок 7.
Непрерывный мониторинг гликемии в течение 3-х суток у пациента Q.M.

Figure 7.
Continuous monitoring of glycemia over a period of 3 days in patient Q.M.

Рисунок 8.
Динамика гликемических кривых пациента по ОГТТ

Figure 8.
Dynamics of the patient's glycemic curves according to OGTT

Таблица 9
Показатели инсулина во время проведения ОГТТ у пациента в разные госпитализации

Table 9
Insulin levels during OGTT in a patient in different hospitalizations

Рисунок 9.
Динамика инсулинемических кривых пациента по ОГТТ

Figure 9.
Dynamics of the patient's insulinemic curves according to OGTT

Выводы

Современные дети с муковисцидозом отличаются от своих сверстников в лучшую сторону по состоянию углеводного обмена. Ферментотерапия высокоактивными панкреатинами в виде мини-микросфер, адекватная нутритивная поддержка и добавление в рацион дополнительного высококалорийного лечебного питания дают возможность сегодня пациентам с муковисцидозом длительно удерживать хороший нутритивный статус и минимизировать нарушения углеводного обмена.

Необходимо учитывать, что нарушения углеводного обмена у детей с муковисцидозом на современном этапе могут встречаться в более раннем возрасте, младше 10 лет, вплоть до развития

муковисцидоз-ассоциированного (зависимого) сахарного диабета. Важно своевременно диагностировать нарушения углеводного обмена на предиабетической стадии.

Традиционный оральный глюкозотолерантный тест не дает полной картины состояния углеводного обмена у больных муковисцидозом. Поэтому необходимо проводить комплексное обследование, включающее непрерывный мониторинг глюкозы.

Значение медианы по непрерывному мониторингу глюкозы выше 6,42 ммоль/л является предиктором возможного развития муковисцидоз-ассоциированного (зависимого) сахарного диабета в будущем у ребенка с муковисцидозом.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Лябина Н. В., Симонова О. И., Каширская Н. Ю., Широкова И. В., Хавкин А. И.

Клиническое наблюдение и ведение больных, сбор и обработка материала – Лябина Н. В., Марушина А. А., Батырова А. С., Красновидова А. Е.

Статистический анализ – Лябина Н. В., Каширская Н. Ю.

Написание текста – Лябина Н. В., Симонова О. И., Каширская Н. Ю., Широкова И. В., Черневич В. П., Красновидова А. Е.

Редактирование текста – Симонова О. И., Каширская Н. Ю., Черневич В. П., Хавкин А. И.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Contribution of authors:

Research concept and design – N. V. Lyabina, O. I. Simonova, N. Yu. Kashirskaya, I. V. Shirokova, A. I. Khavkin

Clinical observation and case management, anthropometry, bioimpedance analysis, collection and processing of material – N. V. Lyabina, A. A. Marushina, A. S. Batyrova, A. E. Krasnovidova

Statistical analysis – N. V. Lyabina, N. Yu. Kashirskaya

Text writing – N. V. Lyabina, O. I. Simonova, N. Yu. Kashirskaya, I. V. Shirokova, V. P. Chernevich, A. E. Krasnovidova

Text editing – O. I. Simonova, N. Yu. Kashirskaya, V. P. Chernevich, A. I. Khavkin

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Литература | References

- Iafusco F., Maione G., Rosanio F. M., Mozzillo E., Franzese A., Tinto N. Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD): Overview of Associated Genetic Factors. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 22;11(3):572. doi: 10.3390/diagnostics11030572
- Naehrig S., Chao C. M., Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Aug 21;114(33–34):564–574. doi: 10.3238/arztebl.2017.0564
- Brown S. D., White R., Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA*. 2017 May;30(5):23–27. doi: 10.1097/01.JAAP.0000515540.36581.92
- Farrell P. M., White T. B., Ren C. L., et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S: S4–S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: *J Pediatr*. 2017 May;184:243.
- Kashirskaya N. Yu., Kapranova N. I., Kondratieva E. I. Cystic fibrosis. 2nd ed. Moscow. MedpraktikaM Publ., 2021. 680 P.
Муковисцидоз. 2е изд., перераб. и доп. Под ред. Каширской Н. Ю., Капранова Н. И., Кондратьевой Е. И. М.: МедпрактикаМ, 2021, 680с.
- Kashirskaya N. Yu., Kondratieva E. I., Krasovsky S. A., Starinova M. A., Voronkova A. Yu., Amelina E. L. et al. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. Moscow. Medpraktika-M Publ., 2021.
Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Старинова М. А., Воронкова А. Ю., Амелина Е. Л. и соавт. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М; 2021
- Alves C., Della-Manna T., Albuquerque C. T. M. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(7):835–843. doi:10.1515/jpem-2019-0484
- Atanesyan R. A., Kondratyeva E. I., Krylova N. A., Klimov L. Ya., Dolbnya S. V. Cystic fibrosis-related diabetes. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):278–283. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2020.15068
Атанесян Р. А., Кондратьева Е. И., Крылова Н. А., Климов Л. Я., Долбня С. В. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):278–283. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15068
- Prentice B. J., Jaffe A., Hameed S., Verge C. F., Waters S., Widger J. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur Respir Rev*. 2021 Feb 16;30(159):200293. doi: 10.1183/16000617.0293–2020
- Smirnov I. E., Tarasova O. V., Lukina O. F., Kustova O. V., Sorokina T. E., Simonova O. I. Structural and functional state of the lungs in cystic fibrosis in children. *Russian pediatric journal*. 2015; 18(2): 11–7. (in Russ.)

- Смирнов И. Е., Тарасова О. В., Лукина О. Ф., Кустова О. В., Сорокина Т. Е., Симонова О. И. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 11–7.
11. Cheney J., Vidmar S., Gailer N., Wainwright C., Douglas T. A.; Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage (ACFBAL) study group. Health-related quality-of-life in children with cystic fibrosis aged 5-years and associations with health outcomes. *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):483–491. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.022. Epub 2020 Mar 9.
 12. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Kutsev S. I., Avdeev S. N., Polevichenko E. V., Belevsky A. S. Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical guidelines: (E84). 2021. Moscow. 2021. 225 P.
Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Куцев С. И., Авдеев С. Н., Полевиченко Е. В., Белевский А. С. и др. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации: (E84). 2021. М.; 2021. 225 с.
 13. Management of cystic fibrosis-related diabetes mellitus. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group; Cystic Fibrosis Trust, 2004.
 14. Milla C.E., Billings J., Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2141–4. doi: 10.2337/diacare.28.9.2141
 15. Moran A., Brunzell C., Cohen R. C., et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the american diabetes association and a clinical practice guideline of the cystic fibrosis foundation, endorsed by the pediatric endocrine society. *Diabetes care*. 2010;33(12):2697–708. doi: 10.2337/dc10-1768
 16. Olesen H.V., Drevinek P., Gulmans V. A., Hatziaorou E., Jung A., Mei-Zahav M., Stojnic N., Thomas M., Zolin A.; ECFSPR Steering Group. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen, et al. *J Cyst Fibros*. 2020 Mar;19(2):321–327. doi: 10.1016/j.jcf.2019.10.009. Epub 2019 Oct 31.
 17. Kondratieva E.I., Kashirskaya N. Yu., Kapranova N. I. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. National consensus (2nd edition). Moscow. LLC “Company BORGES” Publ., 2018, 356 P.
Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018/Под редакцией Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018, 356 с.
 18. Coderre L., Debieche L., Plourde J., Rabasa-Lhoret R., Lesage S. The Potential Causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 30;12:702823. doi: 10.3389/fendo.2021.702823
 19. Beju D., Knox D., Yates D., et al. The ultrastructure of langergans islets in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 1992, no.9, Suppl 8, 313 P.
 20. Hundrieser I., Bremer S., et al. Frequency of $\Delta F508$ deletion in the CF gene in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum. Gen.* 1990, Vol.85, no. 4, pp.409–410.
 21. Kashirskaya N. Yu. Clinical and prognostic significance of indicators of carbohydrate and fat metabolism in children and adolescents with cystic fibrosis: Abstract of the thesis. can. Sciences. Moscow, Nerey LLP Publ., 1995. 24 P.
Каширская Н. Ю. Клиническое и прогностическое значение показателей углеводного и жирового обмена у детей и подростков, больных муковисцидозом: автореф... дис. кан. наук. – Москва, ТОО «Нерей», ВНИРО.: 1995. – 24 с
 22. Lanng S., Thorsteinsson B., Roder M. E., Orskov C., Holst J. J., Nerup J., Koch C. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 Mar;128(3):207–14. doi: 10.1530/acta.0.1280207
 23. Samoilenko V. A. Carbohydrate disorders and diabetes mellitus in adult patients with cystic fibrosis. Abstract dis... cand. med. Sciences. Moscow, 2014.
Самойленко В. А. Углеводные нарушения и сахарный диабет у взрослых пациентов с муковисцидозом. Автореф. дис... канд. мед. наук. Москва, 2014.
 24. Perano S., Rayner C. K., Couper J., Martin J., Horowitz M. Cystic fibrosis related diabetes – a new perspective on the optimal management of postprandial glycemia. *J Diabetes Complications*. 2014 Nov-Dec;28(6):904–11. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.06.012. Epub 2014 Jun 21.
 25. Schwarzenberg S.J., Thomas W., Olsen T. W., Grover T., Walk D., Milla C., Moran A. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1056–61. doi: 10.2337/dc06-1576
 26. Doan L.V., Madison L. D. Cystic Fibrosis Related Diabetes. 2021 Aug 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31424776.
 27. Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C., Heijerman H. G. M., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
 28. Yi Y., Norris A. W., Wang K., Sun X., Uc A., Moran A., Engelhardt J. F., Ode K. L. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194(8):974–980. doi: 10.1164/rccm.201512-2518OC. PMID: 27447840; PMCID: PMC5067820.
 29. Prentice B., Hameed S., Verge C. F., Ooi C. Y., Jaffe A., Widger J. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Jul;10(7):799–811. doi: 10.1080/17476348.2016.1190646
 30. Blanquer M., Clainche L. L., Bismuth E., Storey C., Gerardin M., Houdouin V. Very early glucose tolerance abnormalities in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021 Sep;20(5):792–795. doi: 10.1016/j.jcf.2021.08.001
 31. Theocharous K., Prentice B., Verge C. F., Jaffé A., Hameed S. Detection and Management of Early Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis / Cystic Fibrosis – Facts, Management and Advances, edited by Prashant Mohite, Anna Reed, André Simon. London: IntechOpen. 2020 doi: 10.5772/intechopen.92847
 32. Brodsky J., Dougherty S., Makani R., Rubenstein R. C., Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):292–5. doi: 10.2337/dc10-1604
 33. Prentice B. J., Chelliah A., Ooi C. Y., Hameed S., Verge C. F., Plush L., Widger J. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020 Mar;19(2):305–309. doi: 10.1016/j.jcf.2019.05.005
 34. Cano Megías M., González Albarrán O., Guisado Vasco P., Lamas Ferreiro A., Máiz Carro L. Insulin resistance, β -cell dysfunction and differences in curves of plasma glucose and insulin in the intermediate points of the standard glucose tolerance test in adults with cystic

- fibrosis. *Endocrinol Nutr*. 2015 Feb;62(2):91–9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2014.08.002
35. Roberts K., Liu I., Jaffe A., Verge C. F., Thomas P. S. Markers of pancreatic function in the breath. *J Breath Res*. 2014 Nov 24;8(4):046009. doi: 10.1088/1752-7155/8/4/046009
 36. Granados A., Chan C. L., Ode K. L., Moheet A., Moran A., Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18 Suppl 2: S3–S9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.016
 37. O’Riordan S. M., Hindmarsh P., Hill N. R., et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1020–2. doi: 10.2337/dc08-1925. Epub 2009 Mar 11.
 38. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorova A. Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Moscow. 2021. doi: 10.14341/DM12802
Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021. doi: 10.14341/DM12802
 39. Medtronic iPro2. User Guide. 2010. USA.
Medtronic iPro2. Руководство пользователей – 2010. USA.
 40. Guardian® REAL-Time. Continuous glucose monitoring system. User Manual. 2006. USA.
Guardian® REAL-Time. Система постоянного измерения уровня глюкозы. Руководство пользователя – 2006. USA.
 41. Elidottir H., Diemer S., Eklund E., Hansen C. R. Abnormal glucose tolerance and lung function in children with cystic fibrosis. Comparing oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring. *J Cyst Fibros*. 2021 Sep;20(5):779–784. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.002
 42. Chan C. L., Ode K. L., Granados A., Moheet A., Moran A., Hameed S. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis – A practical guide. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18 Suppl 2: S25–S31. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.025
 43. Kulcu E., Tamada J. A., Reach G., Potts R. O., Lesho M. J. Physiological Differences Between Interstitial Glucose and Blood Glucose Measured in Human Subjects. *Diabetes Care*. Aug 2003;26(8):2405–9 <https://doi.org/doi:10.2337/diacare.26.8.2405>
 44. Sandouk Z., Khan F., Khare S., Moran A. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) prognosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021;26:100278. Published 2021 Nov 19. doi:10.1016/j.jcte.2021.100278
 45. Bellin M. D., Laguna T., Leschyshyn J., Regelman W., Dunitz J., Billings J., Moran A. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study. *Pediatr Diabetes*. 2013 Sep;14(6):417–21. doi: 10.1111/pedi.12026
 46. Gaines H., Jones K. R., Lim J., Medhi N. F., Chen S., Scofield R. H. Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. *J Diabetes Complications*. 2021 Jun;35(6):107845. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107845
 47. Merjaneh L., Hasan S., Kasim N., Ode K. L. The role of modulators in cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Dec 7;27:100286. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100286
 48. Simonova O. I., Roslavytseva E. A. Features of enzyme replacement therapy in cystic fibrosis in children: the benefits of high-tech enzyme preparations. *Questions of modern pediatrics*. 2011; 10(5), 152–156. (in Russ.)
Симонова ОИ, Рославцева ЕА. Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологичных ферментных препаратов. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (5), 152–156.
 49. Peterkova V. A. Diabetes mellitus in children and adolescents: ISPAD clinical practice consensus: 2014/trans. from English. Moscow. GEOTAR-Media Pubmed., 2016. 656 P.
Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год/пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 656 с.