

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 2021 ГОДА

© Е.И. Кондратьева^{1,2}, А.И. Тлиф², А.Ю. Воронкова^{1,2}, Е.Л. Амелина³, Н.Ю. Каширская¹, С.А. Красовский^{1,3}, М.А. Старина¹, Т.Л. Кураева^{2,4}

¹Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва

²Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва

³Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва

⁴ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. В последние десятилетия продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) увеличилась, что приводит к увеличению частоты состояний, связанных с нарушением углеводного обмена.

ЦЕЛЬ. Провести анализ влияния муковисцидоззависимого сахарного диабета (МЗСД) у детей и подростков на течение МВ по данным регистра пациентов с МВ Российской Федерации (РФ) 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные регистра пациентов с МВ РФ за 2021 г. В регистр были включены 122 пациента с МЗСД и потребностью в применении инсулина — 33 ребенка (27%) и 89 взрослых (73%), средний возраст детей составил 13,5±4,1 года, средний возраст взрослых пациентов от 18 лет — 27,4±6,6 года. Для сравнения течения МВ у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) и без него были сформированы группы, сопоставимые по возрасту, полу, генотипу, — в группу пациентов без диабета вошли 827 пациентов, 33 пациента составили группу больных с МЗСД с применением инсулина. Сравнивались диагностические критерии МВ, показатели функции внешнего дыхания, микробиологический статус, характер осложнений, объем проводимой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота МЗСД с потребностью в инсулинотерапии составляет 4,2% случаев в РФ в 2021 г. с преобладанием у взрослых по сравнению с детьми (10,5% vs 1,3%). Пациенты с МЗСД имеют более низкий показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с лицами без СД — $M \pm SD$ ОФВ₁ (%) 85,2±27,5 в группе пациентов без СД и $M \pm SD$ ОФВ₁ (%) 72,4±26,0 у пациентов с СД ($p < 0,016$). Сравнение в группах микробиологического посева показало тенденцию к более частому хроническому росту синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) — 54,50% против 39,4% в группе без МЗСД. Также чаще выявлялся рост метициллинрезистентного стафилококка — 9,1% по сравнению с группой детей без СД — 3,1%. Чаще используется антибактериальная терапия — ингаляционная у 54,6% пациентов без СД против 75,8% случаев ($p = 0,017$) среди детей с МЗСД. Значимо отличалась частота применяемой таблетированной антибактериальной терапии ($p = 0,013$). Число пациентов на кислородотерапии в группе с МЗСД составило 12,1%, без МЗСД — 3,4% ($p = 0,01$), что подтверждает более тяжелое течение МВ у пациентов с МЗСД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Распространенность МЗСД с потребностью в инсулинотерапии среди детей РФ составляет 1,3%. МЗСД значимо ухудшает течение МВ в отношении функции легких, роста грамотрицательной и резистентной флоры, частоты тяжелых осложнений и применения антибактериальной терапии, что, очевидно, связано с частыми обострениями бронхолегочного процесса при МВ у пациентов с развившимся МЗСД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: муковисцидоз; сахарный диабет; МЗСД; функция легких; ОФВ₁; осложнения; микробиологический статус

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS-DEPENDENT DIABETES MELLITUS IN CHILDHOOD ACCORDING TO THE REGISTER OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2021

© Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Asiet I. Tlif², Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Elena L. Amelina³, Nataliya Yu. Kashirskaya¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,3}, Marina A. Starinova¹, Tamara L. Kuraeva^{2,4}

¹Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkova, Moscow, Russia

²Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region Moscow, Russia

³Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁴National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

BACKGROUND: In recent decades, the life expectancy of patients with CF has increased, which leads to an increase in the frequency of conditions associated with impaired carbohydrate metabolism.



AIM: to analyze the impact of cystic fibrosis-associated diabetes mellitus (CFDM) in children and adolescents on the course of cystic fibrosis according to the 2021 register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation (RF).

MATERIALS AND METHODS: the data of the register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation for 2021 were analyzed. The study included 122 patients with diabetes mellitus requiring the use of insulin — 33 children (27%) and 89 adults (73%), the average age of children was 13.5 ± 4.1 , the average age of adult

patients aged 18 years and older was 27.4 ± 6.6 . To compare the course of cystic fibrosis in patients with and without diabetes mellitus, groups were formed that were comparable in age, gender, genotype — the group of patients without diabetes included 827 patients, 33 patients made up the group of patients with CFRD using insulin. Diagnostic criteria, indicators of respiratory function, microbiological status, nature of complications, volume of therapy were compared.

RESULTS: Patients with CFRD have a lower FEV1 compared to children without diabetes mellitus — $M \pm SD$ FEV1 (%) 85.2 ± 27.5 in the group of patients without diabetes mellitus and $M \pm SD$ FEV1 (%) 72.4 ± 26.0 in patients with diabetes mellitus ($p < 0.016$), compared in the microbiological seeding groups — a trend towards more frequent chronic growth of *Pseudomonas aeruginosa* 54.50% versus 39.4% in the group without CFRD. An increase in MRSA was also more often detected — 9.1% compared with the group of children without diabetes — 3.1%. Antibacterial therapy is more commonly used — inhaled in 54.6% of patients without diabetes mellitus while children with CFRD received inhaled antibiotic therapy in 75.8% ($p=0.017$). There was a significant difference in the used antibacterial tablet therapy ($p=0.013$). A significant difference in the number of patients on oxygen therapy in the group with CFRD — 12.1%, versus 3.4% without CFRD ($p=0.01$) confirms a more severe course of cystic fibrosis in patients with CFRD.

CONCLUSION: The prevalence of CFDM with the need for insulin therapy among children in the Russian Federation is 1.3%. Cystic fibrosis-associated diabetes mellitus significantly worsens the course of cystic fibrosis in terms of lung function, the growth of gram-negative and resistant flora, the presence of severe complications and the frequent use of antibiotic therapy, which is obviously associated with frequent exacerbations of the bronchopulmonary process in cystic fibrosis in patients with developed cystic fibrosis-associated diabetes mellitus.

KEYWORDS: cystic fibrosis; diabetes mellitus; lung function; FEV1; complications; microbiological status

ОБОСНОВАНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — наследственное мультисистемное заболевание, частота которого в мире составляет 1:2500 новорожденных. В последние десятилетия продолжительность жизни пациентов с МВ увеличилась, что связано с современными подходами к лечению пациентов [1, 2], это приводит к увеличению частоты новых состояний, связанных с МВ, таких как нарушение толерантности к глюкозе и муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МЗСД) [3–7].

МЗСД имеет общие черты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 2 типа (СД2), но не похож ни на один из основных типов диабета, что требует уникального подхода к его диагностике и лечению. Нарушения углеводного обмена стартуют с периодически возникающей постпрандиальной гипергликемии, затем происходит нарушение толерантности к глюкозе, прогрессирующее до проявления диабета. Согласно международным исследованиям, продолжительность жизни пациентов с МЗСД в два раза короче, чем без данного осложнения (данные Североамериканского регистра 2021) [8]. Нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (CFTR) приводит к дисфункции хлорных каналов, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи. Образование густого вязкого секрета вызывает обструктивное повреждение экзокринной части поджелудочной железы с прогрессирующим фиброзом и жировой инфильтрацией, что приводит к деструкции эндокринных β -, α -и полипептидных клеток [7, 9].

В то же время корреляция между степенью деструкции β -клеток и развитием диабета слабая, патологическое

тоμическое исследование не показало большей потери островков поджелудочной железы у пациентов с МЗСД в сравнении с пациентами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе [9]. Первые сообщения о диабете при МВ относятся к 1955 г. [10]. Международные рекомендации по МВ рекомендуют с 10 лет начинать скрининг на МЗСД, используя пероральный тест на толерантность к глюкозе [11].

Недавние исследования показали, что ранние нарушения уровня глюкозы могут быть связаны с ухудшением клинического статуса у детей с МВ [12]. Прогрессирование МВ может фактически начаться за несколько лет до того, как пациент будет соответствовать диагностическим критериям МЗСД [13]. Распространенность МЗСД отличается, по разным данным, в зависимости от возраста начала мониторинга, критериев диагностики нарушений углеводного обмена и может быть недооценена в центрах, которые не проводят универсальный скрининг всех пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ распространенности СД у больных МВ и анализ влияния МЗСД у детей и подростков на течение МВ по данным регистра пациентов с МВ Российской Федерации (РФ) 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Проанализированы данные регистра пациентов с МВ Российской Федерации за 2021 г. из 82 регионов РФ [14]. Формат регистра соответствует Европейскому регистру [15].

Исследуемые популяции

Всего в регистр 2021 г. были внесены данные о течении МВ у 3969 больных, наблюдающихся в текущем году в РФ. Из них 3563 живы и 46 умерли, данные о динамическом контроле 360 пациентов не были представлены в текущем году. Больные включались в регистр с установленным диагнозом МВ при наличии клинических проявлений и положительной потовой пробы и/или генетического исследования.

В регистр вносились данные о наличии у пациента МЗСД с вариантами терапии — без применения инсулина, с применением инсулина, с применением таблетированных гипогликемизирующих препаратов, а также с неизвестной терапией.

Критерии исключения — в основную группу не включались больные, не удовлетворяющие критериям диагностики СД.

Способ формирования выборки

Детерминированная квотируемая выборка.

Дизайн исследования

1. Одновыборочное неконтролируемое сравнительное исследование в группе пациентов с МВ и СД для анализа распространенности СД среди пациентов с МВ в РФ.
2. Неконтролируемое сравнительное исследование с двумя выборками пациентов с МВ — с СД и без него для анализа влияния МЗСД у детей и подростков на течение МВ.

Методы

Диагноз СД устанавливался на основании общепринятых критериев: при наличии симптомов СД (полиурия, полидипсия) и повышения уровня глюкозы в плазме крови в случайно взятой пробе $\geq 11,1$ ммоль/л (случайной считается проба, взятая в любое время суток независимо от приема пищи), а также при концентрации глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. В сомнительных случаях проводился пероральный глюкозотолерантный тест. Тест проводился утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи содержал 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на 1 кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста не разрешается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов концентрация глюкозы определяется сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия) [16].

Анализировались диагностические критерии (потовый тест, ДНК-диагностика), критерии тяжести течения МВ: показатели функции внешнего дыхания, микробиологический статус, частота осложнений, объем проводимой терапии.

Потовый тест проводился всем пациентам для диагностики МВ. Положительным потовым тестом считались показатели: для метода титрования 60 и более ммоль/л, для проводимости — 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости соответственно.

Спирометрия проводилась всем пациентам в возрасте 6 лет и старше, оценивались в процентах от должного показатели функции внешнего дыхания по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Исследование проводили в соответствии с критериями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) [17].

ДНК-диагностику проводили согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [18]. На первом этапе исследования мутаций гена *CFTR* использовалась методика мультиплексной амплификации для выявления инсерционно/делеционных мутаций, для регистрации точечных нуклеотидных замен — метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. На втором этапе ряду больных проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на приборе фирмы Applied Biosystems согласно протоколу фирмы-производителя. На третьем этапе проводился анализ протяженных перестроек гена *CFTR* методом количественной MLPA (мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб).

«Тяжелый» генотип определялся наличием в нем двух патогенных вариантов I–III классов, при «мягком» в генотипе имела хотя бы одна мутация гена *CFTR* IV–VI классов.

Микробиологические исследования проводились всем пациентам в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с МВ [19], а также методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РСФСР 19 декабря 1991 г.) [20].

Диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза, по которым диагноз вносился в регистр, соответствовали критериям Консенсуса фонда кистозного фиброза 2003 г. [21].

Диагностические критерии остеопороза, по которым диагноз вносился в регистр, соответствовали снижению минеральной плотности костной ткани Z-score ниже 2 сигмальных отклонений и наличию низкоэнергетического перелома в анамнезе.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана и межквартильный размах (Me [Q_1 ; Q_3]). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, критерия Хи-квадрат, точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проект Регистр больных МВ Российской Федерации и информированное согласие одобрены Комитетом по этике ФГБНУ МГНЦ 20 декабря 2012 г. Пациенты с МВ и/или их представители подписывали информированное согласие. Новая форма информированного согласия была одобрена этическим комитетом ФГБНУ МГНЦ 21.02.2021 г., протокол № 1/2, после перехода на использование программы сбора информации и защиты персональных данных, разработанной АО «Астон Консалтинг».

АО «Астон «Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (номер записи 77-14-002874 в реестре «Роскомнадзора»), имеет аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными и клинко-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа Quinta®» требованиям безопасности №11/20-021АТТ. Шифрование данных проводится в соответствии с ГОСТ Р 34.10-2021 256 бит, установлен TLS-шлюз.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным регистра больных МВ Российской Федерации 2021 г., частота МЗСД с инсулинотерапией составляет

4,2% случаев: 1,3% среди детей и подростков и 10,5% среди взрослых.

В анализ распространенности МЗСД были включены 122 пациента с СД, требующим применения инсулина, — 33 ребенка (27%) и 89 взрослых (73%), средний возраст детей составил $13,5 \pm 4,1$, средний возраст взрослых пациентов от 18 лет и старше — $27,4 \pm 6,6$ года.

При анализе показателей не было выявлено половых различий, пациенты мужского и женского пола одинаково часто страдали МЗСД. Среди детей преобладали подростки старше 11 лет (IQR 15,2 [Q1; Q3: 11,9; 16,5]), с возрастом количество пациентов, страдающих СД, достоверно увеличивается. ДНК-диагностика проведена была 111 пациентам с СД из 122. Преобладали пациенты с «тяжелым» генотипом (наличие в генотипе двух патогенных вариантов 1,2 классов) — 93,7%. Пациенты с наличием «мягкого» патогенного варианта гена *CFTR* в генотипе составили 6,3% (табл. 1).

Нарастание распространенности МЗСД наблюдается с 10–11 лет с пиком в 18–21 год и постепенным снижением до 37 лет, что соответствует современным данным о продолжительности жизни пациентов с МВ и СД (рис. 1).

В дальнейшем сравнивали клинические особенности течения МВ у пациентов в возрасте до 18 лет с СД.

Для сравнения течения МВ у пациентов с СД и без него в детском возрасте были сформированы группы, сопоставимые по возрасту, полу, генотипу (тяжелый,

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом и муковисцидозом по данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации за 2021 г.

Показатель	Всего	Р	Дети	Р	Взрослые	Р
Возраст, годы						
M±SD	122	23,7±8,7	-	33	13,5±4,1	-
Me (IQR)	122	22,5 (12,8)	-	33	15,2 (5,0)	-
Me [Q1; Q3]	122	22,5 [17,7; 30,4]	-	33	15,2 [11,9; 16,5]	-
Пол						
Мужчины	55	45,1%	13	39,4%	42	47,2%
Женщины	67	54,9%	20	60,6%	47	52,8%
				0,197		0,44
Генотип						
Тяжелый	104	93,7%	27	90%	77	95,1%
Мягкий	7	6,3%	3	10%	4	4,9%
		<0,001		0,205		0,33

Примечание: IQR — интерквартильный размах.

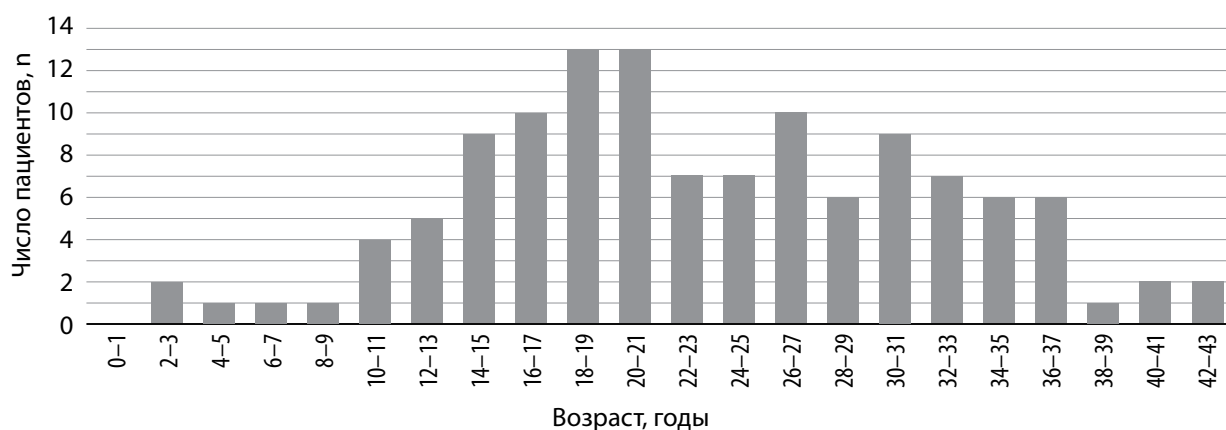


Рисунок 1. Гистограмма распространенности инсулинозависимого сахарного диабета по возрасту пациентов с муковисцидозом по данным регистра 2021 г.

Таблица 2. Характеристика пациентов детей и подростков с муковисцидозозависимым сахарным диабетом и без него по данным регистра 2021 г.

Показатель	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	п	Возраст, годы	п	Возраст, годы	
M±SD	827	13,6±2,3	33	13,5±4,1	0,223
Me (IQR)	827	13,4 (4,0)	33	15,2 (5,0)	
Me [Q1; Q3]	827	13,4 [11,6; 15,6]	33	15,2 [11,9; 16,5]	
Пол					
Мужчины	408	49,30%	13	39,40%	0,263
Женщины	419	50,70%	20	60,60%	
Возраст установления диагноза, годы					
M±SD	814	2,0±3,3	33	1,8±3,1	0,797
Me (IQR)	814	0,4 (1,83)	33	0,5 (1,85)	
Me [Q1; Q3]	814	0,4 [0,2; 2,0]	33	0,5 [0,2; 1,9]	
Потовый тест					
Титрование	266	98,1±26,4	14	108,1±27,9	0,193
Проводимость	517	106,9±22,1	18	109,8±12,5	0,637
Генотип					
Тяжелый	549	81,0%	27	90,0%	0,214
Мягкий	129	19,0%	3	10,0%	
Респираторная функция					
M±SD ОФВ1, % долж.	714	85,2±27,5	27	72,4±26,0	0,016
M±SD ФЖЕЛ, % долж.	714	87,8±23,1	27	82,7±20,0	0,17

Примечание: IQR — интерквартильный размах; ОФВ1 — объем формированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

мягкий), — в группу пациентов без диабета вошли 827 пациентов, 33 пациента составили группу больных с МЗСД с применением инсулина в возрасте до 18 лет. Сравнивались диагностические критерии, критерии тяжести течения МВ: показатели функции внешнего дыхания, микробиологический статус, частота осложнений, объем проводимой терапии.

В группу сравнения пациентов без СД вошли 827 детей в возрасте 13,4 [11,6; 15,6] года, мальчики составили 49,30%/408, девочки — 50,7%/419. Группу с МЗСД составили 33 ребенка в возрасте 15,2 [11,9; 16,5] года, мальчики — 39,4%/13, девочки — 60,6%/20 человек.

При сравнении пациентов с МЗСД и без него в группах, сопоставимых по возрасту, полу, генотипу, выявлено

значимое различие по основному показателю состояния функции легких: M±SD ОФВ₁ (% долж.) — 85,2±27,5 в группе пациентов без СД и M±SD ОФВ₁ (% долж.) — 72,4±26,0 у пациентов с СД (p<0,016) (табл. 2).

По другим показателям диагностических критериев и течения МВ (возраст установления диагноза, результаты потовой пробы, генотип) достоверной разницы не получено.

При оценке микробиологического статуса значимой разницы между показателями в изучаемых группах не было выявлено, но тенденция к большему числу пациентов с хронической синегнойной инфекцией, MRSA отмечена в группе с МЗСД (табл. 3).

При анализе осложнений, характерных для МВ, различий между группами с МЗСД и без него выявлено

Таблица 3. Характеристика микробного пейзажа респираторного тракта у пациентов с муковисцидозозависимым сахарным диабетом с применением инсулина и без диабета по данным регистра 2021 г.

Группы	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	п	%	п	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> хронический высев	326	39,4	18	54,5	0,082
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> интермиттирующий высев	137	16,6	5	15,2	0,830
MSSA хронический высев	452	54,7	19	57,6	0,741
<i>Burkholderia cepacia</i> хронический высев	30	3,6	2	6,3	0,447
<i>Achromobacter spp.</i> хронический высев	45	5,5	2	6,1	0,888
MRSA хронический высев	27	3,3	3	9,1	0,074

Примечание: MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4. Осложнения муковисцидоза в отчетном году в изучаемых группах

Показатель	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	n	%	n	%	
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез	23	2,8	1	3,0	0,939
Синдром дистальной интестинальной обструкции, потребовавший госпитализации	8	1,0	0	0,0	0,586
Синдром потери солей	12	1,5	0	0,0	0,492
Пневмоторакс, потребовавший дренажа	4	0,5	0	0,0	0,688
Кровотечение легочное	4	0,5	0	0,0	0,689
Остеопороз	15	2,3	2	7,7	0,085
Амилоидоз	3	0,4	0	0,0	0,740
Риносинусит с полипозом носа	410	50,0	20	60,6	0,489
Риносинусит без полипоза носа	256	31,2	8	24,2	
Онкологические заболевания	0	0,0	0	0,0	-

не было. Однако была отмечена тенденция к большему числу пациентов с остеопорозом в группе МЗСД (табл. 4).

Анализ терапии, получаемой пациентами с МЗСД и без него, выявил значимую разницу в применяемой ингаляционной антибактериальной терапии — 54,6% пациентов без СД получали ингаляционные антибиотики, в то время как частота детей с МЗСД, получающих ингаляционную антибактериальную терапию, составила 75,8% ($p=0,017$). Значимо было различие применяемой таблетированной антибактериальной терапии ($p=0,013$). Отмечается тенденция к большему количеству пациентов на внутривенной антибактериальной терапии в группе детей с МЗСД — 53,1% против 38,3% в группе без СД ($p=0,091$). Значимо отличалось количество пациентов на кислородотерапии — в группе с МЗСД кислородотерапия применялась в 12,1% случаев, в группе без МЗСД — лишь в 3,4% ($p=0,01$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота МЗСД с потребностью в инсулинотерапии составляет 4,2% случаев в РФ в 2021 г. с преобладанием у взрослых по сравнению с детьми (10,5% vs 1,3%) согласно данным регистра больных МВ. Медиана возраста детей с СД составляет 15,2 [11,9; 16,5] года. В США МЗСД диагностируется у 9% пациентов с МВ в возрасте от 5 до 9 лет и у 26% пациентов в возрасте от 10 до 20 лет [22], что значительно превышает показатели РФ и, возможно, связано с особенностями диагностики СД в РФ и продолжительностью жизни пациентов. При организации ежегодного мониторинга нарушений углеводного обмена у всех пациентов с МВ распространенность МЗСД достигает 50–70% у пациентов в возрасте до 30 лет [23, 24].

Сочетание МВ и СД оказывает негативное влияние на продолжительность жизни [22, 25]. Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без СД, медиана выживаемости у них составляет 24 года против 32 лет у пациентов с МВ без СД. МЗСД, как правило, протекает

бессимптомно и может долгое время оставаться недиагностированным.

В настоящее время общепринято, что группами для обследования и исключения МЗСД являются подростки с 10-летнего возраста, пациенты с нутритивным дефицитом и с низкими темпами роста, задержкой полового созревания, снижением легочной функции, а также пациенты, у которых уровень глюкозы натощак превышает 7,0 ммоль/л, все беременные пациентки и планирующие беременность. Также контролю гликемии подлежат пациенты на внутривенной терапии антибактериальными средствами, пациенты на энтеральном питании. Обязательно обследование пациентов перед оперативным вмешательством, трансплантацией [26].

Данные настоящего исследования подтверждают более неблагоприятное течение МВ при присоединении МЗСД в детском возрасте. По данным исследования, пациенты с МЗСД имели более низкий показатель ОФВ₁ по сравнению с детьми без СД ($85,2\pm 27,5\%$ против $72,4\pm 26,0\%$ у пациентов с СД, $p<0,016$), что говорит о более тяжелом поражении бронхолегочной системы. Это подтверждается сравнением в группах микробиологической характеристики микрофлоры респираторного тракта. Отмечена тенденция к более частому хроническому высеву синегнойной палочки у пациентов с МЗСД — 54,50% против 39,4% в группе без МЗСД. Также чаще выявлялся рост MRSA — 9,1% по сравнению с группой детей без СД — 3,1%. Была отмечена тенденция к большему числу пациентов с остеопорозом в группе МЗСД, что свидетельствует о тяжести течения МВ у пациентов с СД. Более тяжелое состояние пациентов по данным ОФВ₁ и росту грамотрицательной и антибиотикорезистентной флоры ведет к частому использованию ингаляционной антибактериальной терапии — 54,6% пациентов без СД получали ингаляционные антибиотики, дети с МЗСД получали ингаляционную антибактериальную терапию в 75,8% случаев ($p=0,017$). Достоверно было различие применяемой таблетированной антибактериальной терапии ($p=0,013$). Чаще пациенты с СД получали внутривенную антибактериальную терапию — 53,1%

Таблица 5. Анализ применяемой терапии у пациентов в изучаемых группах по данным регистра пациентов с муковисцидозом 2021 г.

Показатель	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	n	%	n	%	
Натрия хлорид гипертонический раствор в ингаляциях	636	77,2	25	78,1	0,901
Маннитол ингаляционный	76	9,2	6	18,2	0,086
Антибактериальная терапия ингаляционная	448	54,6	25	75,8	0,017
Антибактериальная терапия внутривенная	313	38,3	17	53,1	0,091
Антибактериальная терапия таблетированная	485	59,2	26	81,3	0,013
Бронходилататоры	396	48,1	19	59,4	0,211
Кислородотерапия	28	3,4	4	12,1	0,01
Дорназа альфа	813	98,7	32	97,0	0,416
Кортикостероиды ингаляционное применение	81	9,8	5	15,2	0,316
Кортикостероиды оральное применение	20	2,4	1	3,0	0,824
Азитромицин	273	33,8	15	46,9	0,126
Урсодезоксихолевая кислота	788	95,5	32	97,0	0,69
Панкреатин	772	93,5	32	97,0	0,42
Ингибиторы протонной помпы	194	24,2	10	31,3	0,36
Витамины жирорастворимые	771	94,7	30	93,8	0,811
Кинезитерапия	702	87,0	26	81,3	0,347

против 38,3% в группе без СД ($p=0,091$). Важно отметить достоверное отличие количества пациентов на кислородотерапии в группе с МЗСД — 12,1% против 3,4% без МЗСД ($p=0,01$). Приведенные отличия подтверждают более тяжелое течение МВ у пациентов с МЗСД в детском возрасте, что согласуется с данными литературы. Исследования, проведенные в РФ среди взрослых пациентов с МВ, показали, что пациенты с МЗСД характеризовались снижением показателей нутритивного статуса, функции легких, высокой колонизацией дыхательного тракта агрессивной микробной флорой, высокой частотой «тяжелых» генетических вариантов гена *CFTR*; «мягкие» варианты отсутствовали [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность МЗСД с потребностью в инсулинотерапии у детей и подростков в РФ составляет 1,3%, чаще страдают подростки. Течение МЗСД значительно ухудшает течение МВ в отношении функции легких, роста грамотрицательной и резистентной флоры, развития тяжелых осложнений, что ведет к частому применению антибактериальной терапии. Задача специалистов, занимающихся лечением пациентов с МВ, — исследовать состояние углеводного обмена начиная с 10 лет у всех пациентов с МВ, а по показаниям и ранее, вовремя диагностировать МЗСД и предупреждать развитие осложнений СД и МВ. Возможно, раннее назначение таргетной терапии будет препятствовать развитию СД у пациентов с МВ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта РНФ «Клинико-эпидемиологическая характеристика на-

рушений углеводного обмена при муковисцидозе и разработка новых подходов к их диагностике и терапии CFTR-модуляторами» № 23-25-00452 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Кондратьева Е.И. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, идея статьи, формализация задачи, отбор материала, работа с базами данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Тлиф А.И. — существенный вклад в написание статьи, получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи; Воронкова А.Ю. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, сбор материала, написание статьи, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи; Каширская Н.Ю. — существенный вклад к концепции исследования, внесение существенных правок; Красовский С.А. — существенный вклад в получение, анализ данных, внесение существенных правок; Кураева Т.Л. — существенный вклад в коррекцию данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Амелина Е.Л. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Rana M, Munns CF, Selvadurai HC, et al. Increased detection of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):823-826. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.208652>
2. Kern AS, Prestridge AL. Improving screening for cystic fibrosis-related diabetes at a pediatric cystic fibrosis program. *Pediatrics*. 2013;132(2):512-518. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-4029>
3. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*. 2013;8(12):e81545. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081545>
4. Moran A, Becker D, Casella SJ, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2677-2683. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1279>
5. Chan CL, Vigers T, Pyle L. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J. Cyst. Fibros*. 2018;17(6):783-790. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.008>
6. Ode KL, Frohnert B, Laguna T. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(7):487-492. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x>
7. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. 2018;3(8):e98240. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98240>
8. Patient-Registry-Annual-Data-Report [cited 10.10.2023]. Available from: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
9. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD. Reduced β -Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2017;66(1):134-144. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0394>
10. Shwachman H, Leubner H. Mucoviscidosis. *Advan Pediatr*. 1955;7(7):249-323.
11. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology*. 2014;19(2):185-192. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12227>
12. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):305-309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.005>
13. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):684-687. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01957574>
14. Доступно по: <http://audit-orfan.clin-reg.ru/nozologii/mukoviscidoz.html>. European Ссылка активна на 03.10.2023.
15. Cystic Fibrosis Society [Internet]. Available from: <https://www.ecfs.eu/ecfspr>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 11-й выпуск. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2023. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care 11-th edition. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF; 2023. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
17. Neder JA. The new ERS/ATS standards on lung function test interpretation: some extant limitations. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2200252. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00252-2022>
18. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.: Российское общество медицинских генетиков; 2016. 205 с. [Kondrat'eva EI, Kashirskaya Nlu, Kapranov NI. Natsional'nyi konsensus. Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiia. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo meditsinskikh genetikov; 2016. 205 p. (In Russ.)].
19. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. — М.: Триада; 2019. [Polikarpova SV, Zhilina SV, Kondratenko OV. Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. Moscow: Triada; 2019. (In Russ.)].
20. Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology. Guidelines [cited 17.07.2022]. Available from: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm>
21. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic fibrosis foundation consensus conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37(S3):S225-S264. doi: <https://doi.org/10.1086/376525>
22. Moran A, Dunitz J, Nathan B. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0586>
23. Zorrón Mei Hsia Pu M, Gonçalves AC, et al. Continuous glucose monitoring to evaluate glycaemic abnormalities in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2018;103(6):592-596. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314250>
24. Clemente León M, Bilbao Gassó L, Moreno-Galdó A. Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic fibrosis patients. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.08.008>
25. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):478-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.005>
26. Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., Кондратьева Е.И. Муковисцидоз. Издание 2-е, переработанное и дополненное. — М.: Медпрактика; 2021. [Kashirskaya Nlu, Kapranova NI, Kondrat'eva EI. Mukovistsidoz. Izdanie 2-e, pererabotannoe i dopolnennoe. Moscow: Medpraktika; 2021. (In Russ.)].
27. Самойленко В.А., Красовский С.А., Марченков Я.В., и др. Клинические особенности течения муковисцидоза у взрослых больных с нарушением углеводного обмена // *Терапевтический архив*. — 2013. — Т. 85. — №3. — С. 32-37. [Samoilenko VA, Krasovskii SA, Marchenkov IV, et al. The clinical features of cystic fibrosis in adult patients with carbohydrate metabolic disturbances. *Therapeutic Archive*. 2013;85(3):32-37. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Воронкова Анна Юрьевна**, к.м.н., в.н.с. [Anna Y. Voronkova, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1 [address: 1 Moskvorechye street, 115478 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; Researcher ID: M-7191-2014; Scopus Author ID: 57189352251; eLibrary SPIN: 2294-6675; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Kondratyeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Researcher ID: A-6128-2014; Scopus Author ID 36737150600; eLibrary SPIN: 9535-9331 e-mail: elenafpk@mail.ru

Тлиф Асиет Исмаиловна [Asiet I. Tlif]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-244X>; eLibrary SPIN: 1877-3242; Scopus Author ID: 57193901713; e-mail: asena-86@mail.ru

Амелина Елена Львовна, к.м.н. [Elena L. Amelina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>; Scopus Author ID: 7003985681; eLibrary SPIN: 6341-4662; e-mail: eamelina@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна, д.м.н., профессор [Nataliya Y. Kashirskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>; Researcher ID: C-6404-2012; eLibrary SPIN: 3628-2500; Scopus Author ID: 6507308033; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., в.н.с. [Stanislav A. Krasovsky, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; Scopus Author ID: 57193905152; eLibrary SPIN: 3385-6489;
e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Старинова Марина Александровна, н.с. [Marina A. Starinova, research associate]; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; Author ID: 137339;
e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кондратьева Е.И., Тлиф А.И., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Кураева Т.Л. Характеристика пациентов с муковисцидоззависимым сахарным диабетом в детском возрасте по данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации 2021 года // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 418-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13064>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kondratyeva EI, Tlif AI, Voronkova AY, Amelina EL, Kashirskaya NY, Krasovsky SA, Starinova MA, Kuraeva TL. Characteristics of patients with cystic fibrosis-dependent diabetes mellitus in childhood according to the register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation in 2021. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):418-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13064>