

ОПТИМИЗИЦИЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

© Матвеева Татьяна Анатольевна, Орлов Александр Владимирович, Ткач Марина Анатольевна, Желенина Людмила Александровна, Дитковская Лилия Викторовна

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги», 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая д.2. E-mail: matveeva-shavkan@yandex.ru

Ключевые слова: муковисцидоз; углеводный обмен; муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет; оральный глюкозотолерантный тест; инсулинорезистентность.

Цель: Выявить частоту и оптимизировать диагностику нарушений углеводного обмена у детей больных муковисцидозом.

Материалы и методы. обследовали 43 пациента со смешанной формой муковисцидоза (МВ), среди которых 7 человек — дети от 1 до 3 лет, 20 пациентов от 3 до 11 лет и 16 подростков в возрасте от 11 до 18 лет. Всем пациентам проводили биохимический анализ крови; исследовали уровень HbA1c, инсулина, С-пептида методом ИФА с помощью реактивов Immunotech (Чехия), определяли титр антител к β -клеткам поджелудочной железы (ICA), инсулину (IAA), глутаматдегидрогеназе (GAD) методом ИФА, для исключения других форм сахарного диабета. Пациентам старше 3х лет выполняли оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Нарушения углеводного обмена диагностировали согласно критериям ВОЗ (ISPAD 2018). Для оценки чувствительности тканей к инсулину, в ходе исследования, были вычислены индексы Нома и Саго. Дополнительно 31 пациенту, среди которых 15 детей от 3 до 11 лет, остальные подростки, было проведено суточное мониторирование глюкозы крови (CGMS-Continuous Glucose Monitoring System) с помощью MiniMed Paradigm 722. Так же всем детям провели молекулярно-генетическое исследование, направленное на выявление различных вариантов мутаций гена CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза). За «тяжелые» мутации в гене CFTR принимали мутации I, II, и III класса: DF508, G542X, G551D, R553X, W1282X, N1303K, 1677delTA, 621+1G-T, 1717-1G-A, CFTRdel2,3(21kb). Мутации IV и V классов (R117H, 3849 + 10kbC-T, R347P, T338I, G551S, отнесли к «мягким».

Результаты. По результатам орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), наруше-

ния углеводного обмена (НУО) были выявлены у 12 обследованных (28%). Причем муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МВСД) был диагностирован у 8 пациентов (19%) из них 1 ребенок возраста от 3 до 11 лет и 7 — подростки, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) диагностировано у 4 больных (9%), из них 1 ребенок от 3 лет и 3 подростка. НУО в группе подростков распределились следующим образом: в 19% случаев НТГ, в 43% случаев МВСД. У детей в возрасте от 1 до 3 лет нарушений углеводного обмена не выявлено.

По результатам расчёта индексов инсулинорезистентности (Нома и Саго), у пациентов с НУО в 71% случаев отмечалось снижение индекса Саго (<0.332) на 120 минуте ОГТТ, что свидетельствовало о наличии у них инсулинорезистентности, в то время как, у детей с нормальным углеводным обменом данные индексы соответствовали референсным значениям.

Для диагностики и оценки компенсации НУО у детей с МВ определяли уровень HbA1C. Средний уровень HbA1C у детей с МВСД $7,3 \pm 3,4\%$ (от 4,2 до 14,6%) в то время как, в группе детей с НТГ $6,3 \pm 0,38\%$ (от 6,0 до 6,8%). Средний уровень HbA1C в группе детей с нормальным углеводным обменом соответствовал норме и составил $5,8 \pm 0,3\%$ (от 5,4 до 6,2%).

Проведение CGMS среди всех обследуемых позволило выявить гипергликемию у 25 из 31 пациентов (81%), в то время как, НУО по результатам стандартных методов диагностированы только в 28% случаев. Стойкая постпрандиальная гипергликемия при проведении CGMS чаще выявлялась у подростков (91%) и реже у детей от 3 до 11 лет (64%).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что у 32 пациентов

(74,4%) были выявлены мутации delF508 гена CFTR, причем у 12 из них в гомозиготном состоянии и у 20 (46,5%) в компаунде с другими неидентифицированными мутациями, или с такими, как CFTRdele2,3(21kb), N1303K, W1282X, R334W, 2184insA, 2143delT, то есть относились к «тяжелым».

Частота нарушений углеводного обмена диагностированных, стандартными методами, в группе детей с более частыми «тяжелыми» мутациями гена CFTR-delF508 составила 35%. Все случаи МВ-СД были диагностированы у пациентов данной группы.

Группа больных МВ с «мягкими» мутациями, отличными от F508del, составила 12 (25,6%) пациентов, у 5 (9,3%) из которых мутации оказались неидентифицированными. В данной группе нарушений углеводного обмена не зарегистрировано.

Между тем, при проведении CGMS эпизоды стойкой гипергликемии были зарегистрированы у всех пациентов с «тяжелыми» и лишь у 2 подростков с «мягкими» мутациями.

Выводы.

1. У обследуемых детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза частота нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета, оказалась достоверно выше популяционной и составила 28%. До-

стоверно чаще ($\chi^2=12,57$; $p=0,014$) нарушения углеводного обмена (НУО), в том числе и МВСД встречались у детей старше 11 лет, их частота увеличивалась с возрастом.

3. В результате расчётов индексов инсулинорезистентности, которые определялись с целью выявления возможных НУО у детей с МВ, получилось снижение индекса Саго (<0.332) на 120 минуте ОГТТ у большинства обследуемых. Можно предположить, что наиболее вероятной причиной развития нарушений углеводного обмена у детей больных муковисцидозом является инсулинорезистентность.
2. Использование CGMS позволяет выявить стойкую гипергликемию у детей с МВ значимо чаще чем, применение стандартных методов диагностики НУО. Таким образом, проведение суточного мониторинга глюкозы целесообразно у больных МВ, так как дает возможность зарегистрировать скрытые гипергликемии, не диагностируемые стандартными методами.
4. Нарушения углеводного обмена, в том числе МВСД, чаще диагностируются у пациентов имеющих мутацию delF508 гена CFTR в гомозиготном состоянии и в компаунде, то есть в группе пациентов имеющих «тяжелые» мутации в гене CFTR.