

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.379-008.64-053.2:616.37-003.2
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15048>
ISSN – 2073-8137

ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Е. И. Кондратьева¹, Р. А. Атанесян², Е. А. Васильева³,
Е. А. Бойченко³, Л. Я. Климов², С. В. Долбня²

¹ Медико-генетический научный центр им. Н. П. Бочкова, Москва,
Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

³ Областная детская клиническая больница № 1
им. Н. Н. Ивановой, Самара, Российская Федерация

POLYMORPHISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CYSTIC FIBROSIS-RELATED DIABETES

Kondratyeva E. I.¹, Atanesyan R. A.², Vasilyeva E. A.³,
Boichenko E. A.³, Klimov L. Ya.², Dolbnya S. V.²

¹ Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

³ Regional Hospital № 1 named after N. N. Ivanova, Samara, Russian Federation

Муковисцидоз (МВ) является одним из наиболее распространенных рецессивных заболеваний. Высокая заболеваемость в сочетании с высокой пенетрантностью фенотипа, частотой тяжелых для жизни осложнений требует дальнейшего изучения. Продолжается поиск причин фенотипического разнообразия пациентов с МВ, обусловленного не только различными мутациями гена *CFTR*, но и ролью генетических и экологических модификаторов.

Одним из наиболее частых осложнений МВ является сахарный диабет (СД). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) встречается у 50–70 % взрослых больных МВ, а клинически сахарный диабет манифестирует в 5–15 % случаев. Продемонстрирована роль нарушений углеводного обмена в прогнозе и течении МВ. Рассматриваются клинические случаи муковисцидоз-ассоциированного диабета (МЗСД) у детей, особенности его манифестации, течения и лечения.

Ключевые слова: генотип, фенотип, муковисцидоз-ассоциированный диабет, продолжительность жизни, инсулинотерапия

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common recessive diseases. High incidence combined with high penetrance of the phenotype and the incidence of life-threatening complications requires further study. The search continues for the causes of the phenotypic diversity of patients with CF, caused not only by various *CFTR* mutations, but also by the role of genetic and environmental modifiers.

One of the most common complications of CF is diabetes mellitus (DM). Impaired glucose tolerance (IGT) occurs in 50–70 % of adult CF patients, and clinically, diabetes mellitus manifests itself in 5–15 % of cases. The role of carbohydrate metabolism disorders in the prognosis and course of CF is demonstrated. The article discusses the clinical cases of cystic fibrosis-associated diabetes (CFAD) in children, features of its manifestation, course and treatment.

Keywords: genotype, phenotype, cystic fibrosis-related diabetes, life expectancy, insulin therapy

Для цитирования: Кондратьева Е. И., Атанесян Р. А., Васильева Е. А., Бойченко Е. А., Климов Л. Я., Долбня С. В. ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):201-205. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15048>

For citation: Kondratyeva E. I., Atanesyan R. A., Vasilyeva E. A., Boichenko E. A., Klimov L. Ya., Dolbnya S. V. POLYMORPHISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CYSTIC FIBROSIS-RELATED DIABETES. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):201-205. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15048> (In Russ.)

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллёз
ГКС – глюкокортикостероиды
ИМТ – индекс массы тела
МВ – муковисцидоз
МЗСД – муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха в первую секунду
СГК – системные глюкокортикостероиды
СРБ – С-реактивный белок
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
CFTR – белок трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространённым тяжёлым аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием, вызванным различными вариантами мутаций в гене, кодирующем белок трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), экспрессируемый эпителиальными клетками организма [1].

Благодаря достижениям в области генетики, фармацевтики и нутрициологии, показатели продолжительности жизни пациентов неуклонно растут. Неизбежным следствием увеличения продолжительности жизни больных с МВ является рост распространённости муковисцидоз-ассоциированных состояний, в частности связанных с экзокринно-эндокринной недостаточностью поджелудочной железы. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МЗСД) включает признаки диабета 1 и 2 типа, при этом рассматривается как отдельная нозологическая форма [2].

По данным европейского регистра (ECFSPR), частота МЗСД с потребностью в инсулинотерапии у взрослых составляет от 4 % (Украина) до 37,5 % (Чехия) [3]. Анализ данных регистра пациентов с МВ страны показал, что за 8 лет снизилось число пациентов с МЗСД и потребностью в инсулине с 3,2 % (1,2 % дети и 9,7 % взрослые) до 2,7 % (0,77 % дети и подростки, 8,76 % взрослые), что, вероятно, связано с повышением эффективности терапии МВ [3].

Патогенез нарушений углеводного обмена у пациентов с МВ остаётся вопросом дискуссионным. В нескольких исследованиях подчёркивается приоритетная роль дефицита инсулина, возникающего в результате панкреатического аутолиза и снижения массы β -клеток [4]. В исследованиях с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпса доказана резистентность к инсулину, выступающая фактором, способствующим нарушению толерантности к глюкозе у пациентов с МВ, ассоциированная с хроническим цитокиновым воспалением [5].

На сегодняшний день в мире выявлено более 2000 генетических вариантов в гене *CFTR* [1]. Последние исследования показывают, что ген *CFTR* непосредственно не регулирует секрецию инсулина или глюкагона, и в основном МЗСД вызван повреждением поджелудочной железы хроническим воспалением, фиброзом, дисфункцией и гибелью β -клеток в условиях прогрессирующего полиорганного заболевания, при котором поражение экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается с рождения у около 85 % пациентов [6]. В нескольких исследованиях анализировалась взаимосвязь фенотипов, обусловленных МВ заболеваниями поджелудочной железы, с вариантами гена *CFTR* [7–9]. Показано, что нарушения метаболизма глюкозы являются частым коморбидным состоянием у пациентов, которые имеют генетический вариант с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del) [9, 10].

В то же время гетерогенность фенотипических проявлений МВ среди людей с одинаковым генотипом гена *CFTR* позволяет предполагать, что существуют другие факторы, влияющие на тяжесть заболевания. Так, гены-модификаторы могут модулировать фенотипические проявления МВ и его осложнений [11, 12]. Показана связь полиморфизмов в гене *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2) у взрослых больных МВ с нарушениями углеводного обмена и с развитием СД 2 типа у людей без МВ [13, 14].

Диагноз нарушений углеводного обмена при МВ основывается на общепринятых подходах [15]. Диета у данной категории больных направлена на поддержание нутритивного статуса, является гиперкалорийной и снижение калоража рациона с целью регуляции гликемии неприемлемо. Для коррекции гликемии применяется инсулинотерапия и различные схемы лечения в зависимости от особенностей пациента [16, 17].

В нашей стране изучены клинические особенности МЗСД у взрослых пациентов. По сравнению с больными без нарушений углеводного обмена пациенты с МЗСД характеризовались снижением показателей физического развития, функции легких, выраженными морфофункциональными нарушениями бронхолегочной системы, высокой колонизацией дыхательного тракта агрессивной микробной флорой, такой как *Burkholderia cepacia complex*, высокой частотой «тяжелых» генетических вариантов гена *CFTR*; при этом «мягкие» варианты отсутствовали [18].

В детской практике нарушения углеводного обмена при МВ впервые были описаны Н. Ю. Каширской [19], дальнейших исследований не проводилось. В настоящей статье приводятся клинические случаи различных вариантов манифестации МЗСД у детей и подростков.

Клинический случай 1. Девочка 17 лет с основным диагнозом: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжёлое течение. Хроническая панкреатическая недостаточность. Генетический диагноз: с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del) в гомозиготном состоянии.

Анамнез заболевания: с рождения у ребёнка отмечался кишечный синдром в виде частого, обильного стула со стеатореей. С двух месяцев жизни стали беспокоить респираторные жалобы, появился постоянный кашель, отмечались повторные пневмонии. В возрасте 6 месяцев диагностирован МВ. Родители девочки долгое время не следовали врачебным рекомендациям. До 8 лет заболевание носило умеренно тяжёлый характер, но в возрасте 9 лет обострения бронхолегочного процесса участились до 1 раза в каждые 3 месяца. С 10 лет девочка наблюдалась в федеральном учреждении МЗ РФ (Москва), где была проведена коррекция базисной терапии, затем ребенок ежегодно наблюдался в зарубежной клинике. В посевах мокроты определяется хронический высев *P. aeruginosa* (мукоидный и немучкоидные штаммы) от 2 до 4 видов, резистентных к основным антибактериальным препаратам, при обострении у ребёнка возникала кислородозависимость. Очередная госпитализация по месту жительства в возрасте 16 лет на фоне обострения бронхолегочного процесса.

При поступлении регистрировались жалобы на частый влажный кашель, увеличение количества мокроты, одышку в покое. Проведены консилиум со специалистами федерального центра, коррекция терапии, рекомендовано использование кислородного концентратора ночью и при необходимости днём. В дальнейшем летом ребёнок находился на лечении в зарубежной клинике, была назначена системная терапия глюкокортикоидами (ГКС) в виде преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в связи с развитием аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА). На фоне системных глюкокортикостероидов (СГК) отмечалось повышение гликемии до 8,0 ммоль/л.

В дальнейшем на фоне обострения бронхолегочного процесса больная госпитализирована в тяжёлом состоянии по месту жительства. При поступлении: состояние очень тяжёлое, сознание soporозное. Зроч-

ки обычной формы, диаметром 3 мм. Кожные покровы чистые, бледные. Микроциркуляция не нарушена. Тургор тканей сохранен. Периферических отеков нет. Язык сухой, обложен белым налетом. Грудная клетка бочкообразной формы. Дыхание самостоятельное, получает увлажненный O_2 – 5 л в минуту. Аускультативно в лёгких дыхание ослаблено, хрипов нет. ЧД – 36 в мин, SpO_2 – 90 %. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. ЧСС – 115 в мин. АД – 120/55 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен пальпации, печень +3,0 см, селезёнка не пальпируется. Стул в норме. Диурез сохранен.

При поступлении впервые диагностирована гипергликемия (глюкоза крови – 30 ммоль/л), далее показатель снижался до 16,8 ммоль/л. В стационаре проводился контроль гликемического профиля, глюкоза крови – 13,7–19,0–14,7–15,0–11,2 ммоль/л. Выполнен гормональный профиль: инсулин – 22,8 Ед/мл, С-пептид – 0,26 нг/мл (показатели в норме). Назначена инсулинотерапия: аспарт (Новорапид) для коррекции постпрандиальной гипергликемии по 3–4 ЕД подкожно, инсулин гларгин (Лантус) 4 ЕД в 22.00.

В дальнейшем (через три месяца) родители приобрели таргетный препарат Symdeko (tezacaftor/ivacaftor и ivacaftor, Вертекс, США) – патогенетический препарат для лечения МВ у больных старше 12 лет с генотипом F508del/F508del. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика: кислородопотребность отмечалась только в ночное время, далее кислород был отменен, показатели глюкозы крови – стабильные в течение дня (максимальные подъёмы до 8,3 ммоль/л), нормализовался уровень СРБ и СОЭ, ОФВ₁ увеличился с 23 до 52 %, прибавка в весе составила 4 кг. Через 1 год показатели глюкозы крови не более 6,0 ммоль/л на фоне терапии инсулином базального действия в виде монотерапии.

В представленном случае основными причинами нарушения углеводного обмена являлись непрерывное прогрессирование бронхолёгочного процесса, обусловленного полирезистентной *P. aeruginosa*, и назначение ГКС. Закономерно, что эффективное купирование микробно-воспалительного процесса в дыхательном тракте на фоне антибактериального лечения синегнойной инфекции, отмена ГКС привели к стабилизации гликемии. Применение таргетной терапии (CFTR-модулятора) у пациентки оказало положительное влияние не только на дыхательную функцию, но также позволило отказаться от использования прандиального инсулина.

Клинический случай 2. Девочка 17 лет находилась на лечении в отделении муковисцидоза с диагнозом: Муковисцидоз, лёгочная форма, тяжёлое течение, генетический диагноз: с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del)/с.1521_1523delCTT(с.3718-2477C>T).

Анамнез заболевания: диагноз МВ установлен в 13 лет на основании данных анамнеза и характерного клинического течения заболевания: росла с дефицитом роста и веса, в течение 4 лет беспокоил кашель, с 13 лет – подъёмы температуры до фебрильных цифр, усиление кашля, при обследовании диагностирована двухсторонняя пневмония, находилась на стационарном лечении, получила три курса антибактериальной терапии без эффекта. Отмечено появление «барабанных палочек» и «часовых стекол», выслушивались множественные влажные хрипы в лёгких, при КТ органов грудной клетки определены признаки выраженного бронхита, множественные цилиндрические бронхоэктазы, на рентгенограмме придаточных пазух носа – признаки пансинусита, спирометрия: ОФВ₁ 86,4–88,9 %, потовая проба 4-кратно на аппарате Нанодакт (США): 71–75 ммоль/л (при норме до 60 ммоль/л). Вы-

полнено молекулярно-генетическое исследование: генетический диагноз – с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del)/с.1521_1523delCTT(с.3718-2477C>T).

В возрасте 13 лет 11 месяцев имели место подъём температуры до фебрильных цифр, увеличение количества хрипов в лёгких, симптомы интоксикации, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. При рентгенологическом исследовании – отрицательная динамика. Была госпитализирована в стационар, где получила цефтазидим и амикацин без клинико-лабораторного эффекта. Учитывая тяжесть состояния пациентки, выраженную интоксикацию, потерю массы тела, снижение функции лёгких, был назначен преднизолон 30 мг (1 мг/кг). На фоне проводимой терапии отмечалось повышение гликемии по типу нарушения толерантности к углеводам (НТГ). В последующем – при купировании обострения и отмене преднизолона глюкоза крови нормализовалась. Выписана из отделения с положительной динамикой: исчезла лихорадка, положительная динамика рентгенологической картины, прибавила в весе, однако оставались высокими показатели СОЭ и СРБ.

В 2014 г. из мокроты выделена *Mycobacterium abscessus*. Была госпитализирована в специализированное отделение с симптомами лихорадки, интоксикации, дыхательной недостаточности 1 ст., ОФВ₁ – 63,8 %, СОЭ до 83 мм/час. Диагноз при поступлении: Микобактериоз лёгких (*M. Abscessus*). Кандидоз лёгких на фоне МВ и белково-энергетической недостаточности 3 степени (ИМТ 12 кг/м², ниже 3 перцентиля), задержки роста и полового развития соматогенного генеза. ОФВ₁ – 58,6 % (снижение в динамике). Гликемический профиль, кортизол, Hb1c в пределах нормы. Назначено этиотропное лечение: рифабутин и имепенем внутривенно (2 недели), затем амикацин в/м (2 недели) и в таблетированной форме рифабутин – 0,3 г, клаксид 1 г/сут, доксициклин, затем – аугментин, флуконазол до 6 месяцев. Отмечалось кровохарканье, которое купировалось при симптоматической терапии. На фоне проводимого лечения развились фотодерматоз, тошнота, снижение аппетита и веса.

Учитывая сохраняющийся нутритивный дефицит при положительной динамике со стороны лёгких, было рекомендовано продолжить высококалорийное питание (1/2 объёма за счёт энтерального питания). При неэффективности установить питание через гастростому с ночной гипералиментацией с использованием смеси, проводить контроль гликемии, при необходимости – назначить инсулин. Родители от установки гастростомы отказались. Назначены инъекции инсулина Лизпро (прандиального инсулина) по 2–3 ЕД под контролем гликемии перед приемом пищи. На фоне комплексной терапии масса тела увеличилась до 31 кг (+3 кг за 2 месяца), в лёгких сохранялись единичные влажные хрипы, сатурация O_2 – 98 %, СОЭ – 15 мм, СРБ – отрицательный, ОФВ₁ – 73 % (положительная динамика), роста *Mycobacterium abscessus* нет. Девочка продолжала хорошо прибавлять в массе и росте, menses в возрасте 16 лет. Контроль гликемии проводится регулярно, повышение не отмечалось.

В мае 2015 г. у пациентки первичный высев *P. aeruginosa*, проводилась антибактериальная терапия согласно стандартам. В дальнейшем при обследовании показатели глюкозы крови без отклонений от нормы. Даны рекомендации при переводе во взрослую амбулаторную службу.

В приведенном клиническом случае причинами повышения глюкозы крови были частые обострения бронхолёгочного процесса, что каждый раз приводило к повышению ФНО- α и СРБ на фоне хронического

воспаления. Это, в свою очередь, являлось причиной возникновения инсулинорезистентности. Очевидно, назначение ГКС оказывает не только контринсулярное действие, но и усугубляет инсулинорезистентность. К нарушениям углеводного обмена приводит и использование высококалорийного питания. Купирование обострений бронхолегочного процесса, увеличение массы тела, использование прандиального инсулина не только для купирования гипергликемии, но и с анаболической целью позволили улучшить состояние ребёнка и инициировать менархе.

Клинический случай 3. Мальчик 8 лет с диагнозом: Муковисцидоз, смешанная форма (E84.8), хронический гепатит неуточненной этиологии, цирроз печени с портальной гипертензией, варикозное расширение вен пищевода 1–2 степени, спленомегалия, вторичная тромбоцитопения (генетическое обследование не проводилось) поступил с жалобами на отёки ног, потерю в весе (3 кг за 7 дней), учащённое мочеиспускание, быструю утомляемость, периодические боли в животе, которые купировались после введения спазмолитиков, частый непродуктивный кашель, жажду.

Анамнез заболевания: в возрасте до 1 года беспокоил частый жидкий стул, плохая прибавка в весе, с 1 года отмечалось выпадения прямой кишки. В 4 года первая госпитализация в гастроэнтерологическое отделение. Выставлен диагноз: Хронический гепатит неуточнённой этиологии с минимальной степенью активности и начальными признаками фиброза печени. Признаки формирования портальной гипертензии. Фиброз поджелудочной железы. Хроническая хламидийная инфекция. В возрасте 5 лет при госпитализации проведена двукратно потовая проба по Гибсону – Куку (уровень натрия и хлоридов пота 156 и 162 ммоль/л соответственно), выставлен диагноз муковисцидоз.

В возрасте 8 лет впервые был выставлен диагноз аутоиммунной цитопении. За время наблюдения в центре у ребёнка отмечалось прогрессирование цитопенического синдрома (снижение уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов), нарастание спленомегалии (+8–9 см из-под края рёберной дуги), при этом показатели АЛТ, АСТ, общего белка, фибриногена находились в пределах нормы. Анализы на маркеры вирусных гепатитов и ПЦР к ВГВ, ВГС были отрицательными.

Мальчик госпитализирован в областной центр по лечению МВ в тяжёлом состоянии. Масса тела при поступлении 20 кг, глюкоза крови – 17,6 ммоль/л (максимально за время госпитализации до 23,0 ммоль/л), в анализе мочи: глюкозурия, ацетон резко положительный (+++).

Классический дебют сахарного диабета 1 типа не характерен для МЗСД, при этом редко встречается кетонурия. Тем не менее в данном случае был выставлен диагноз: Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный, кетоацидоз. Назначена инсулинотерапия: протофан утром 12 ЕД, вечером 11 ЕД и аспарт (Новорапид): по 2 ЕД перед основными приемами пищи, по 1 ЕД на перекусы. На фоне лечения отмечалось улучшение состояния, нормализация гликемии (3,6–10 ммоль/л), купирование глюкозурии, ацетонурии, ацетонемии.

В возрасте 10 лет в связи с прогрессированием цитопенического синдрома решено было начать терапию преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут на 5 дней, затем 1 мг/кг/сутки длительно. На фоне приёма преднизолона отмечалось кратковременное повышение уровня лейкоцитов и тромбоцитов, некоторое уменьшение размеров селезёнки. В дальнейшем, несмотря на прием ГКС, вновь отмечалось нарастание цитопении (снижение лейкоцитов, тромбоцитов). Однако при крайне низком уровне тромбоцитов и лейкоцитов геморрагических и инфекционных проявлений у ребёнка не отмечалось. Терапия преднизолоном была окончена через год – в возрасте 11 лет.

В возрасте 13 лет в связи с ухудшением состояния ребёнка консилиумом специалистов было рекомендовано оперативное лечение. Проведена спленэктомия, сплено-ренальное венозное шунтирование. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечался гипертромбоцитоз (до $1288 \times 10^9/\text{л}$). После выписки инсулинотерапия была продолжена по прежней схеме.

При следующей госпитализации в возрасте 16 лет вариабельность уровня глюкозы крови составляла 3,8–7,3 ммоль/л (без введения инсулина!). После осмотра эндокринологом инсулин был отменен. Также был пересмотрен диагноз: реклассифицирован в МЗСД. Рекомендован контроль уровня глюкозы в крови. До настоящего времени эпизоды гипергликемии не превышали уровень 7,0 ммоль/л. Состояние пациента остаётся стабильным, глюкоза крови и уровень гликированного гемоглобина в пределах нормы, проявлений цитопенического синдрома нет.

Первые два клинических случая показывают, что чаще всего дебют МЗСД приходится на пубертатный период. Во всех случаях была назначена инсулинотерапия, что с точки зрения терапевтической перспективы представляется адекватным, учитывая его анаболический и антикатаболический эффекты на мышечную массу.

Приведённые примеры подтверждают необходимость контроля уровня глюкозы крови у подростков с МВ при каждом обострении бронхолегочного процесса, назначении ГКС и при гипераллиментарном питании. В случаях эффективного контроля основного патологического процесса у детей и подростков с МВ можно добиться компенсации углеводных нарушений и отмены прандиального инсулина, либо отмены инсулинотерапии в целом, что наблюдалось у пациентов во втором и третьем случае.

Закключение. Недавние успехи в области генетики МВ дают представление о его фенотипической неоднородности, потенциальных мишенях для прогнозирования тяжести заболевания и персонализации лечения, а также о новых терапевтических возможностях у пациентов с МВ [20]. Первый клинический случай демонстрирует эффективность применения CFTR-модуляторов для компенсации МЗСД. Оценка возможностей таргетной терапии в профилактике и терапии МВ и ассоциированных с ним заболеваний (МЗСД) – дело ближайшего будущего.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Cystic fibrosis foundation annual patient registry 2017. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report>. Accessed April 08, 2019.
2. Moran A., Becker D., Casella S. J. [et al.]. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fi-

brosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2677-2683. <https://doi.org/10.2337/dc10-1279>

3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. Под ред. Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой. М.: «МЕДПРАКТИКА-М»,

2020. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2018 year. Edited by Amelina E. L., Kashirsky N. Yu., Kondratyeva E. I., Krasovsky S. A., Starinova M. A., Voronkova A. Yu. M.: «MEDPRAKTIKA-M», 2020. (In Russ.)].
- Scheuing N., Holl R. W., Dockter G., Fink K., Junge S. [et al.]. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*. 2013;8(12):e81545:1-9. <https://doi.org/10.1371>
 - Yi Y., Norris A. W., Wang K. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016;194(8):924-925. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1579ed>
 - Hart N. J., Aramandla R., Poffenberger G. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. 2018;3(8):e98240. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98240>
 - Bilodeau C., Bardou O., Maillé É. Deleterious impact of hyperglycemia on cystic fibrosis airway ion transport and epithelial repair. *J. Cyst. Fibros*. 2016;15(1):43-51. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.04.002>
 - van Meerkerk G., van de Graff E. A., Kwakkel-van Erp J. M. [et al.]. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med*. 2012;29(8):e159-e162. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03676.x>
 - Colomba J., Boudreau V., Lehoux-Dubois C. The main mechanism associated with progression of glucose intolerance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion capacity. *J. Cyst. Fibros*. 2019;18(4):551-556. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.01.009>
 - Esther C. R., O'Neal W., Polineni D., Mahon A., Isaacman S., Knowles M. A combined 'omics strategy identifies the methionine salvage pathway as a novel therapeutic target for cystic fibrosis airways disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017;195:48-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0134OC>
 - Colombo C., Alicandro G., Gambazza S. Ventilation inhomogeneity is associated with OGTT-derived insulin secretory defects in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2019;54(2):141-149. <https://doi.org/10.1002/ppul.24212>
 - Schmid K., Fink K., Holl R. W. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J. Cyst. Fibros*. 2014;13(1):80-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.06.001>
 - Самойленко В. А., Петрова Н. В., Бабаджанова Г. Ю., Нагорный А. Б., Красовский С. А., Чучалин А. Г. Роль гена-модификатора TCF7L2 в возникновении диабета у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2014;2:33-39. [Samoilenko V. A., Petrova N. V., Babadzhanova G. Yu., Nagorny A. B., Krasovsky S. A., Chuchalin A. G. The role of the TCF7L2 modifier gene in the onset of diabetes in adult patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. – *Pulmonology*. 2014;2:33-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-33-39>
 - Zhi-qiu Huang, Yao-qi Liao, Run-ze Huang, Jin-peng Chen, Hui-lin Sun. Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2018;32(4):830-834. <https://doi.org/10.1080/13102818.2018.1438211>
 - Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (Координаторы: Капранов Н. И., Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю.). *Медицинская генетика*. 2016;11:108-109. [National consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» (Coordinators: Kapranov N., Kondratyeva E., Kashirskaya N.). *Meditsinskaya genetika*. – *Medical Genetics*. 2016;11:108-109. (In Russ.)].
 - Onady G. M., Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;7:1-23. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004730.pub3>
 - Moran A., Pillay K., Becker D. J., Acerini C. L. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(20):65-76. <https://doi.org/10.1111/pedi.12178>
 - Moran A., Brunzell C., Cohen R. C. 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. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>
 - Каширская Н. Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2001. [Kashirskaya N. Yu. The state of the gastrointestinal tract, pancreas and hepatobiliary system in patients with cystic fibrosis. Abstract. dis. ... Doct. med. sciences. 2001. (In Russ.)].
 - Moran A. Is it time to treat CFRD with oral diabetes agents? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):85-87. <https://doi.org/10.1016/S2213-8587>

Сведения об авторах:

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза; тел.: 89162553385; e-mail: elenafpk@mail.ru

Атанесян Роза Артуровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии; тел.: 89283770998; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru.

Васильева Елена Александровна, руководитель Самарского областного центра по лечению муковисцидоза; тел.: 89277353095; e-mail: vasileva@rcf.ru

Бойченко Елена Александровна, врач-педиатр инфекционного боксированного отделения; тел.: 89276062610; e-mail: vasileva@rcf.ru

Климов Леонид Яковлевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии; тел.: 89289630261; e-mail: klimov_leo@mail.ru.

Долбня Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89280082660; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru