

© Коллектив авторов, 2020
 УДК 616.379-008.64:616.37-003.2
 DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15068>
 ISSN – 2073-8137

МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Р. А. Атанесян¹, Е. И. Кондратьева², Н. А. Крылова³, Л. Я. Климов¹, С. В. Долбня¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
 Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
 Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва,
 Российская Федерация

CYSTIC FIBROSIS-RELATED DIABETES

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

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

Муковисцидоз (МВ) – распространённое наследственное мультисистемное заболевание, которое в настоящее время превратилось из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию у взрослых. Увеличение продолжительности жизни пациентов с МВ требует особого ведения в вопросах профилактики, своевременной диагностики и лечения осложнений. Одним из наиболее частых осложнений МВ является сахарный диабет (СД). К настоящему времени продемонстрирована роль нарушений углеводного обмена в прогнозе и течении МВ.

Ключевые слова: сахарный диабет, продолжительность жизни, глюкозотолерантный тест, инсулинотерапия

Cystic fibrosis (CF) is a common inherited multi-system disease that has now evolved from a fatal childhood disease to a chronic pathology in adults. Increasing the life expectancy of patients with CF requires special guidance in the prevention, timely diagnosis and treatment of complications. One of the most frequent complications of CF is diabetes mellitus. Now the role of carbohydrate metabolism disorders in the prognosis and treatment of CF has been demonstrated.

Keywords: diabetes mellitus, life expectancy, glucose tolerance test, insulin therapy

Для цитирования: 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 – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15068>

For citation: 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. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15068> (In Russ.)

ИМТ – индекс массы тела
 МВ – муковисцидоз
 МЗСД – муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в первую секунду
 СГГТ – стандартный глюкозотолерантный тест

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СРБ – С-реактивный белок
 CFTR – белок трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза

Муковисцидоз (МВ) – самое распространённое наследственное мультисистемное заболевание, частота которого в мире составляет 1 случай на 2500 новорождённых, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему [1, 2, 3]. Основной причиной инвалидизации и летальности пациентов с МВ является патология дыхательных путей.

С начала 1990-х годов лечение детей с МВ как в области питания, так и в направлении фармации привели к тому, что средняя продолжительность жизни пациентов в мире выросла и составила 30–35 лет [4, 5]. Закономерно, что с увеличением продолжительности жизни частота внелегочных осложнений также регистрируется чаще.

В связи с этим в последние десятилетия все чаще диагностируются новые состояния, связанные с МВ, такие как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МЗСД) [6–9]. Хотя МЗСД имеет общие черты с диабетом 1-го типа (СД1) и диабетом 2-го типа (СД2), существуют важные различия, которые требуют уникального подхода к диагностике и лечению.

Нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (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 [10, 11]. В то же время корреляция между степенью деструкции β -клеток и развитием диабета является слабой, патологоанатомическое исследование не показало большей потери островков поджелудочной железы у пациентов с МЗСД в сравнении с пациентами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе [11].

Первые сообщения о диабете при МВ относятся к 1955 году [12]. Частота и распространенность МЗСД у пациентов с МВ прогрессивно увеличивается [1, 2, 13]. Средний возраст манифестации диабета составляет 18–21 год, распространенность МЗСД у детей младше 10 лет низкая, но каждые последующие 5 лет жизни риск развития МЗСД становится больше на 5 % [14, 15]. Безусловно, распространенность МЗСД увеличивается с возрастом пациентов, однако молодой возраст не исключает диагноза. В литературе встречаются отдельные сообщения о случаях младенцев с МЗСД [16].

Данные о распространенности МЗСД варьируют в зависимости от критериев мониторинга и диагностики и могут быть недооценены в центрах, которые не проводят универсальный скрининг всех пациентов. Так, в Дании заболеваемость МЗСД составляет 4–9 % в год [17]. В США у 9 % пациентов в возрасте от 5 до 9 лет и у 26 % пациентов в возрасте от 10 до 20 лет, страдающих МВ, отмечалось наличие МЗСД [13]. Средняя прогнозируемая выживаемость пациентов с МВ в США составила 39,3 года согласно отчету Фонда муковисцидоза за 2014 год [11].

В странах, где проводится ежегодный мониторинг нарушений углеводного обмена у всех пациентов с МВ, распространенность МЗСД в возрасте до 30 лет может достигать 50–70 % [18, 19]. Результаты ретестирования СГГТ показали, что состояние толерантности к глюкозе у пациентов с МВ лабильно и может меняться из года в год [20]. Очевидно, что распространенность МЗСД в разных странах варьирует в зависимости от используемого скрининга.

Так, в РФ, по данным регистра 2018 года, МЗСД встречается в 2,73 %: среди детей – 0,77 % и среди взрослых пациентов – 8,76 % [21]. В исследовании, проведенном в РФ, были проанализированы данные амбулаторных карт 350 пациентов (178 мужчин, 172 женщины) в период 2004–2012 гг. Средний возраст больных составил $25,3 \pm 5,5$ года. Результаты показали, что у 37 (10,6 %) больных МВ имелся МЗСД. Пациентам без МЗСД ($n=154$) был проведен СГГТ, в результате которого нормальный углеводный обмен выявлен только у 92 (59,7 %), НТГ – у 44 (28,6 %), а МЗСД – у 18 (11,7 %) [22].

Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД составляет 24 года, по сравнению с 32 годами у пациентов с МВ, но без диабета. МЗСД, как правило, протекает бессимптомно и может долгое время оставаться недиагностированным. Однако известно, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции, что, несомненно, влияет на выживаемость пациентов с МВ [23].

В ретроспективном исследовании, в котором наблюдали 448 паци-

ентов с МВ, было показано, что лишь 25 % пациентов с МЗСД были живы через 30 лет в сравнении с 60 % без диабета [13]. Проспективные исследования в Дании показали, что средний возраст выживаемости пациентов с МЗСД составлял 24 года по сравнению с 34 годами среди пациентов с МВ без нарушений углеводного обмена [17].

МЗСД в основном встречается у людей с мутациями I–III классов, которые сопряжены с тяжелым течением заболевания и связаны с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы [24]. По данным Европейского регистра, у 20 % пациентов с мутациями I–III классов развился МЗСД, и только у 1,5 % – с мутациями IV и V классов [15]. В исследовании, проведенном в РФ [22], пациентов с «мягкими» генотипами в группе с МЗСД не зарегистрировано.

Установлено, что частота МЗСД выше среди женщин. Женщины с МЗСД имели более выраженное снижение функции легких, чем у мужчины [25, 26]. Существует ряд данных о заметной гендерной разнице в выживаемости при МЗСД. Среди 1081 пациента с МВ, наблюдавшегося в течение 15 лет в университете Миннесоты, медиана выживаемости составляла 47–49 лет для мужчин и женщин без МЗСД и была снижена до 31 года у женщин с МЗСД [27]. Однако последующие данные выявили, что гендерные различия в выживаемости не сохранялись при наблюдении более 10–15 лет [28].

В настоящее время не ясно, существует ли корреляция с известными генами восприимчивости к СД 1 типа, такими как HLA класса II или *VNTR* инсулина, но совершенно точно была описана возможная связь между генами восприимчивости к МЗСД и СД 2 типа [13]. Отложение амилоидного полипептида в β -клетках, характерное для СД 2 типа, было обнаружено у 69 % пациентов с МЗСД, тогда как у пациентов с МВ без диабета амилоид отсутствовал, что, возможно, указывает на общий механизм развития между МЗСД и СД 2 типа [29].

Гетерогенность фенотипических проявлений заболевания у людей с одинаковым генотипом *CFTR* позволяет предполагать, что существуют другие факторы, влияющие на тяжесть заболевания, такие, например, как гены-модификаторы, которые могут модулировать фенотипическую картину заболевания (рис. 1) [30, 31].



Рис. 1. Гены-модификаторы муковисцидоза [32]

Так, в одной из работ изучалось влияние вариации аллели альфа-1-антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ) на фенотип пациентов с МВ [30]. Была показана тесная связь между $\alpha 1$ -АТ и более ранним началом лёгочной колонизации *P. aeruginosa*, подтверждая точку зрения о роли не-CFTR генетических факторов в формировании фенотипа МВ [31].

В другом исследовании было показано, что аллель TNF2 и гомозиготное состояние GSTM1 имеют положительную корреляционную связь с наиболее тяжелым течением заболевания [33]. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению новых генетических вариантов гена *CFTR* и генов-модификаторов, что позволит объяснить гетерогенность клинической картины заболевания.

Представляют интерес данные зарубежных и отечественных исследователей по изучению связи полиморфизмов в гене *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2) у больных с МЗСД и СД 2 [33–39]. Фактор транскрипции (*TCF7L2*), также известный как Tcf4, кодируется *TCF7L2* геном, который является полиморфным и плейотропным. Ген расположен на хромосоме 10q25.2-q25.3, содержит 19 экзонов, имеет аутосомно-доминантное наследование. Известно, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в этом гене связаны с более высоким риском развития диабета 2 типа. На рисунке 2 показано, что аллель риска СД2 приводит к сверхэкспрессии *TCF7L2* в β -клетках поджелудочной железы, снижающей секрецию инсулина в ответ на различные стимулы.

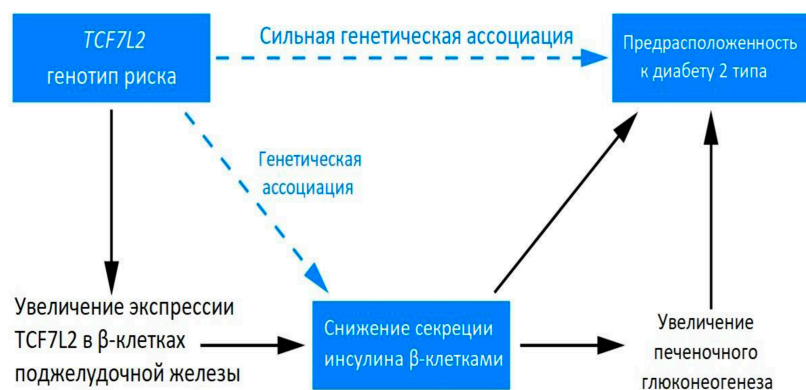


Рис. 2. Схема предполагаемого патофизиологического пути, объясняющая как генотипы *TCF7L2* предрасполагают к диабету 2 типа. У пациентов – носителей генотипа, связанного с риском СД2, происходит сверхэкспрессия *TCF7L2* в β -клетках поджелудочной железы, что, в свою очередь, вызывает снижение секреции инсулина. Снижение секреции инсулина приводит к предрасположенности к СД2 напрямую, а также косвенно за счет повышения уровня глюкозы в печени. Пунктирные стрелки представляют ранее выявленные генетические ассоциации [34–36]. Сплошные стрелки показывают результаты исследования [40]

Снижение секреции инсулина, в свою очередь, объясняет наблюдаемую в этих случаях повышенную выработку глюкозы в печени.

Американская диабетическая ассоциация и Международное общество диабета выделяют в детском и подростковом возрасте МЗСД в отдельный раздел «Другие специфические типы диабета: заболевания экзокринной системы поджелудочной железы» в классификации сахарного диабета (ISPAD, 2018) [41].

Критерии диагностики МЗСД впервые были разработаны Комитетом по сахарному диабету при МВ в Северной Америке в 1998 году, далее в 2009 году документ был модифицирован на Североамериканской конференции по консенсусу, касающемуся МВ. Диагностическими критериями МЗСД являются гипер-

гликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л), или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе СГТТ (при уровне глюкозы плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и уровня глюкозы плазмы через 2 часа в ходе СГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л), или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы при отсутствии симптомов [42].

Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве скрининг-теста на МЗСД не рекомендуется. Скрининг на МЗСД следует проводить с использованием 2-часового СГТТ (75 г (1,75 г/кг)) ежегодно у пациентов с МВ, у которых нет диабета, начиная с 10-летнего возраста [43].

Североамериканская конференция по МЗСД в 2009 году определила толерантность к глюкозе у лиц с 1-часовым уровнем глюкозы в плазме более 11,1 ммоль/л как неопределенную гликемию (INDET), значение которой до конца не изучено. У пациентов с МВ изолированное повышение уровня глюкозы во время СГТТ является обычным явлением и позволяет предположить возможную связь с плохими клиническими исходами [44].

Исследование, проведенное в США, позволило установить, что пациенты с повышением глюкозы крови в ходе 1-часового СГТТ более 11,1 ммоль/л имели в 10 раз выше шанс развития МЗСД в течение периода наблюдения по сравнению с теми, у которых уровень глюкозы плазмы был менее 11,1 ммоль/л [45]. В ряде стран 1-часовой глюкозотолерантный тест используется как обязательный метод скрининга у пациентов с МВ.

В последние годы было показано, что прогноз при МВ может различаться в двух этих группах больных, в частности была выявлена взаимосвязь между показателями ИМТ, ОФВ₁ и уровнем глюкозы в плазме через 2 часа в ходе СГТТ, а также связь между гипергликемией натощак и микрососудистыми осложнениями [46]. Нарушение углеводного обмена носило вариабельный, волнообразный характер. За периодической постпрандиальной гипергликемией следовала нарушенная толерантность к глюкозе, далее диабет без гипергликемии натощак переходит в диабет с тощачковой гипергликемией. Изолированная гипергликемия натощак редко встречается при МВ. Пациенты, как правило, поддерживают нормальную концентрацию глюкозы натощак в течение длительного времени после того, как уровень глюкозы после приема пищи в течение 2 часов находится в диабетическом диапазоне [47].

Важной составляющей комплексного лечения пациентов с МВ является диетотерапия, которая является высококалорийной. Более того, в настоящее время рекомендации по нутритивной поддержке пациентов с МВ не дифференцируются в зависимости от наличия или отсутствия диабета [48].

Это обусловлено тем, что отсутствуют доказательства необходимости пересмотра диетических рекомендаций у пациентов с МВ и развившимся диабетом, поскольку эти пациенты, по-видимому, не подвержены риску развития макрососудистых заболеваний.

В настоящее время инсулин является единственной рекомендуемой медикаментозной терапией при МЗСД [46, 48]. Возможны различные схемы лечения в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Как правило, используется базально-болюсная терапия, которую можно проводить с помощью инсу-

линовой помпы. Недавнее исследование D. S. Hardin с соавт. представило 10 пациентов с МЗСД, получавших терапию инсулиновой помпой в течение 6 месяцев. Было показано улучшение ИМТ, состояния нутритивного статуса и функции легких [47]. На сегодняшний день нет четких результатов о преимуществах ранней инсулинотерапии у детей с МВ и у подростков с нарушенной толерантностью к глюкозе.

В настоящее время ни один из пероральных сахароснижающих препаратов не рекомендован при МЗСД. Кохрановский обзор выявил 20 ссылок на 14 исследований, но ни одно из них не было рандомизированным контролируемым [49]. Так, репаглинид, стимулирующий секрецию инсулина, увеличивал концентрацию эндогенного инсулина, но был менее эффективен, чем инсулин быстрого действия при регуляции постпрандиальной гипергликемии в экспериментальных условиях [50]. Отмечается повышенный интерес к препаратам сульфонилмочевины из-за наличия доказательств их связи с CFTR и способности его подавления. Однако ранний опыт показал, что препараты этой группы вызывают тяжелые гипогликемии у пациентов с МВСД [51].

Сенситайзеры инсулина едва ли будут эффективны при МЗСД, поскольку резистентность к инсулину

не является при этой разновидности диабета основным этиологическим фактором, а побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта делают эти препараты неприемлемыми для использования у большинства пациентов с МВ. Препараты инкретинового ряда, которые замедляют опорожнение желудка, также оказались малоэффективными в нормализации уровня гликемии у пациентов с МВ.

Терапия с применением потенциаторов и корректоров CFTR в настоящее время не показала возможность влияния на частоту и течение МЗСД, хотя известна роль этой группы препаратов в повышении секреции инсулина [52]. Так, было показано, что секреция инсулина в группе молодых пациентов с МВ и нормальной или умеренно нарушенной толерантностью к глюкозе улучшалась после 4 месяцев терапии ивакафтором, тогда как секреция инкретина оставалась неизменной [53].

Исследование влияния генов-модификаторов на нарушенный углеводный обмен, риск развития МЗСД продолжается и носит перспективный характер с учетом возможности развития профилактических и терапевтических технологий, в том числе связанных с применением CFTR-модуляторов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Cystic Fibrosis Foundation. 2018 Patient Registry Annual Data Report. Available at: <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registr>. Accessed January 22, 2020.
2. Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry Annual Data Report. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report>. Accessed January 22, 2020.
3. Döring G., Hoiby N. Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004;3(2):67-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.03.008>
4. Rana M., Munns C. F., Selvadurai H. C. Increased detection of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch. Dis. Child.* 2011;96:823-826. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.208652>
5. Kern A. S., Prestridge A. L. Improving screening for cystic fibrosis-related diabetes at a pediatric cystic fibrosis program. *Pediatrics.* 2013;132(2):512-518. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-4029>
6. 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/journal.pone.0081545>
7. Moran A., Becker D., Casella S. J. [et al.]. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2677-2683. <https://doi.org/10.2337/dc10-1279>
8. Chan C. L., 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.008>
9. Ode K. L., Frohnert B., Laguna T. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(7):487-492. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x>
10. 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>
11. Sheikh S., Gudipaty L., De Leon D. D. Reduced β -Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes.* 2017;66(1):134-144. <https://doi.org/10.2337/db16-0394>
12. Shwachman H., Leubner H. Mucoviscidosis. *Advan. Pediatr.* 1955;7:249-323.
13. Moran A., Dunitz J., Nathan B. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1626-1631. <https://doi.org/10.2337/dc09-0586>
14. 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>
15. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Координаторы: Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. (2016). [National Consensus «Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy». Coordinators: Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. (2016). (In Russ.)].
16. 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>
17. 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):478-484. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.005>
18. Zorrón Mei Hsia Pu M., Gonçalves A. C., Minnicucci W. J. [et al.]. Continuous glucose monitoring to evaluate glycaemic abnormalities in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 2018;103:592-596.
19. 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. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.08.008>
20. 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>
21. 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 [и др.]. М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2020. [The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017 year. Ed. by Amelina E. L., Kashirsky N. Yu., Kondratyeva E. I., Krasovsky S. A., Starinova M. A. [et al.]. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2020. (In Russ.)].
22. Самойленко В. А., Красовский С. А., Марченков Я. В., Чикина С. Ю., Бабаджанова Г. Ю. [и др.]. Клинические особенности течения муковисцидоза у взрослых больных с нарушением углеводного обмена. *Терапевтический ар-*

- хув. 2013;85(3):32-37. [Samoilenko V. A., Krasovsky S. A., Marchenkov Ya. V., Chikina S. Yu., Babadzhanova G. Yu. [et al.]. Clinical features of the course of cystic fibrosis in adult patients with impaired carbohydrate metabolism. *Therapeutic Archive*. 2013;85(3):32-37. (In Russ.)].
23. Terliesner N., Vogel M., Steighardt A., Gausche R., Henn C. [et al.]. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2017;34-51. <https://doi.org/10.1002/ppul.21127>
 24. Lewis C., Blackman S. M., Nelson A. [et al.]. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015;191(2):194-200. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0576OC>
 25. 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>
 26. Mainbourg S., Philit F., Touzet S. [et al.]. Cystic fibrosis-related diabetes before lung transplantation is associated with lower survival but does not affect long-term renal function. *Pediatr. Pulmonol*. 2019;54(7):977-983. <https://doi.org/10.1002/ppul.24307>
 27. 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>
 28. Konrad K., Kapellen T., Lillenthal E. [et al.]. Does β -Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1338-1344. <https://doi.org/10.2337/dc16-0020>
 29. Litvin M. J. Cystic Fibrosis Related Diabetes: a Unique Challenge in Diabetes Care. *Missouri Medicine*. 2016;113(5):384-389. <https://doi.org/10.2337/dc10-2289>
 30. 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):2697-2708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>
 31. Wanda K., O'Neal M., Knowles R. Cystic fibrosis disease modifiers: complex genetics defines the phenotypic diversity in a monogenic disease. *Ann. Rev. Genom. Hum. Genet*. 2018;19:201-222. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021329>
 32. Paranjapye A., Ruffin M., Harris A., Corvol H. Genetic Variation in CFTR and Modifier Loci May Modulate Cystic Fibrosis Disease Severity. *J. Cyst. Fibros*. 2020;1:10-14. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.11.001>
 33. Gallati S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis. *Appl. Clin. Genet*. 2014;7:133-146. <https://doi.org/10.2147/TACG.S18675>
 34. Saxena R., Gianniny L., Burt N. [et al.]. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006;55:2890-2895. <https://doi.org/10.2337/db06-0381>
 35. Freathy R. M., Weedon M. N., Bennett A. [et al.]. Type 2 diabetes TCF7L2 risk genotypes alter birth weight: a study of 24,053 individuals. *Am. J. Hum. Genet*. 2007;80:1150-1161. <https://doi.org/10.1086/518517>
 36. Florez J. C., Jablonski K. A., Bayley N. [et al.]. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N. Engl. J. Med*. 2006;355:241-250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062418>
 37. Loos R. J., Franks P. W., Francis R. W. [et al.]. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and beta-cell function in a British Europid population. *Diabetes*. 2007;56:1943-1947. <https://doi.org/10.2337/db07-0055>
 38. 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. Role of the TCF7L2 modifier gene in 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>
 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>
 40. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P. [et al.]. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J. Clin. Invest*. 2007;117:2155-2163. <https://doi.org/10.1172/JCI30706>
 41. Moran A., Pillay K., Becker D., Granados A., Hameed S. [et al.]. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;27:64-74. <https://doi.org/10.1111/pedi.12732>
 42. 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):2697-2708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>
 43. 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>
 44. Brodsky J., Dougherty S., Ramkrishna M., 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;34:292-295. <https://doi.org/10.2337/dc10-1604>
 45. Sheikh S. I., Putt M. E., Forde K. A., Rubenstein R. C., Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing. *Pediatr. Pulmonol*. 2015;50:963-969. <https://doi.org/10.1002/ppul.23237>
 46. 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>
 47. Hardin D. S., Rice J., Rice M., Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J. Cyst. Fibros*. 2009;8(3):174-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.12.001>
 48. Balzer B. W., Graham C. L., Craig M. E. [et al.]. Low glycaemic index dietary interventions in youth with cystic fibrosis: a systematic review and discussion of the clinical implications. *Nutrients*. 2012;4(4):286-296. <https://doi.org/10.3390/nu4040286>
 49. Onady G. M., Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;2013(7):1-23. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004730.pub3>
 50. Ballmann M., Hubert D., Assael B. M. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):114-121. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30400-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30400-X)
 51. 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>
 52. Ode K. L., Chanc C. L., Granados A., Moheet A., Moran A., Brennan A. L. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J. Cyst. Fibros*. 2019;18:10-18. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.003>
 53. Kelly A., De Leon D. D., Sheikh S., Camburn D., Kubrak C. [et al.]. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019;199(3):342. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1018OC>

Сведения об авторах:

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

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

Крылова Наталья Анатольевна, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза;
тел.: 89162553385; e-mail: elenafpk@mail.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

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-036.24

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15069>

ISSN – 2073-8137

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «СРЕДНЕ-УРАЛЬСКОГО» ПАТОГЕННОГО ВАРИАНТА НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ *L138ins* В ГЕНЕ *CFTR* ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

В. В. Шадрина¹, С. А. Красовский², Е. И. Кондратьева³, Е. Г. Фурман¹

¹ Пермский государственный медицинский университет
им. Е. А. Вагнера, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва,
Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва,
Российская Федерация

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF «MIDDLE-URALS» VARIANT *L138ins* IN CYSTIC FIBROSIS

Shadrina V. V.¹, Krasovsky S. A.², Kondratyeva E. I.³, Furman E. G.¹

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Представлен обзор литературы, посвященный патогенному варианту *L138ins* в гене *CFTR* при муковисцидозе. Вариант *L138ins* редко встречается в мире, однако часто регистрируется на Среднем Урале. До внедрения неонатального скрининга у пациентов с *L138ins* отмечалась поздняя диагностика заболевания. Клинически *L138ins* связан с формированием «мягкого» фенотипа муковисцидоза. При применении препаратов, влияющих на работу *CFTR*, положительный ответ получен на корректор *CFTR* люмакафтор и комбинацию люмакафтор/ивакафтор, что обусловлено расположением *L138ins* в гене *CFTR*.

Ключевые слова: муковисцидоз, мягкий фенотип, *CFTR*, *L138ins*

The article presents a literature review of *L138ins* variant in the *CFTR* gene. *L138ins* is rare variant in patients with cystic fibrosis (CF) in the world. However, it is a frequent variant in CF patients in different regions of Russia, mostly in the Middle Urals. *L138ins* variant clinically forms «mild» phenotype in patients with CF. Newborn screening was positive but false-negative cases of neonatal screening were also noted. There have been cases of men infertility and the preserving reproductive function in women. According to the literature data, the residual function of *CFTR* in the culture of bronchial or nasal epithelial cells was low. A good response was obtained on the *CFTR* corrector lumacaftor and the combination of lumacaftor/ivacaftor in cell culture from CF patients with an *L138ins* variant.

Keywords: cystic fibrosis, mild phenotype, *CFTR*, *L138ins*

Для цитирования: Шадрина В. В., Красовский С. А., Кондратьева Е. И., Фурман Е. Г. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «СРЕДНЕ-УРАЛЬСКОГО» ПАТОГЕННОГО ВАРИАНТА НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ *L138ins* В ГЕНЕ *CFTR* ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):283-288. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15069>

For citation: Shadrina V. V., Krasovsky S. A., Kondratyeva E. I., Furman E. G. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF «MIDDLE-URALS» VARIANT *L138ins* IN CYSTIC FIBROSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):283-288. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15069> (In Russ.)