

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Ассоциации детских
врачей МО
Директор ГБУЗ МО «НИКИ
Детства МЗ МО»
д.м.названия пропе



УТВЕРЖДАЮ
Президент Ассоциации
медицинских генетиков,
академик РАН,
д.мн
директор ФГБНУ «МГНЦ»



Кувев С.И.

УТВЕРЖДАЮ
Президент Союза педиатров
России академик РАН, д.м.н.,
профессор, заведующая кафедрой
факультетской педиатрии
ФГАОУ ВО РНИМУ им.
Н.И.Пирогова МЗ РФ



Намазова-Баранова Л.

Методические рекомендации

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E10
E13

Возрастная группа:

Дети

Год утверждения:

2024

Разработчик методических рекомендаций:

- Ассоциация детских врачей Московской области
- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Термины и определения.....	4
Введение	5
1 Диагностика	8
2 Рекомендации по обследованию.....	9
3 Терапия МЗСД	14
4 Динамическое наблюдение	15
Приложение 1	16
Приложение 2	18
Список литературы	20

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МВ - муковисцидоз

МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

СД – сахарный диабет

МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (CFRD- cystic fibrosis related Diabetes)

циклический аденозинмонофосфат – сАМФ

ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НГН – нарушение гликемии натощак

НГ – неопределенная гликемия

ИР – инсулинорезистентность

CV – коэффициент вариации

HbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance - оценка модели гомеостаза

ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes - Международное общество детского и подросткового диабета

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендации

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Инсулинорезистентность - состояние, при котором клетки организма перестают реагировать на инсулин — становятся к нему резистентными. В этом случае инсулин не может перенести глюкозу внутрь клеток, и она накапливается в крови.

E84.0 - Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями (МКБ 10 - E84.0) или классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS) - случаи болезни, протекающей с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень панкреатической эластазы-1 в стуле не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляются мутации, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной.

E84.8 - Кистозный фиброз с другими проявлениями (МКБ10- E84.8) или классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI) соответствует классическому муковисцидозу с абсолютной панкреатической недостаточностью без и с осложнениями.

Муковисцидоззависимый сахарный диабет (МЗСД) - МКБ -10 E 13 - особая форма диабета, вызванная недостаточностью инсулина или дисфункцией β -клеток, вторичной по отношению к разрушению β -клеток поджелудочной железы, а также к другим факторам, которые влияют на их функцию. 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. МЗСД имеет общие черты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и диабетом 2 типа (СД2), но не похож ни на один из основных типов диабета, что требуют уникального подхода к диагностике его и лечению.

Сахарный диабет (СД) МКБ10 - E10-14– заболевание обмена веществ различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов одновременно. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов

Хроническая панкреатическая недостаточность у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) определяется активностью панкреатической эластазы-1 в стуле: колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы; снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

ВВЕДЕНИЕ

Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание. МВ является универсальной экзокринопатией, обусловленной мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*MBTP* или *CFTR* - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ген *CFTR* кодирует цАМФ-регулируемый анионный канал, ответственный за транспорт хлорида и бикарбоната, экспрессируемый на мембране эпителиальных клеток дыхательных путей и кишечника, а также в клетках с экзокринными и эндокринными функциями [1].

Одним из внелегочных осложнений МВ является муковисцидоззависимый сахарный диабет (МЗСД). Это особая форма диабета, вызванная недостаточностью инсулина или дисфункцией β -клеток, вторичной по отношению к разрушению β -клеток поджелудочной железы, а также к другим факторам, которые влияют на их функцию. 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 [2]. Несмотря на высокую распространенность, патогенез МЗСД остается не до конца изученным. Хотя патофизиология развития МЗСД многофакторная, недостаточность инсулина явно является основным компонентом. В экзокринной части поджелудочной железы мутации гена *CFTR* приводят к обструкции протокового канала поджелудочной железы, воспалению и инфильтрации иммунных клеток, что приводит к разрушению экзокринной части поджелудочной железы и ремоделированию островков.

Как воспаление, так и протоковые клетки оказывают прямое влияние на секрецию инсулина и могут участвовать в развитии МЗСД. Мутации гена *CFTR* также связаны с воспалительными реакциями и избыточной продукцией цитокинов различными иммунными клетками, которые инфильтрируют поджелудочную железу и оказывают отрицательное влияние на секрецию инсулина, вызывая нарушение регуляции гомеостаза глюкозы при МВ [3]. Недавние данные подтвердили, что *CFTR* является важным регулятором секреции инсулина островковыми β -клетками [1]. Дефект гена *CFTR* β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы приводит к значительному снижению секреции инсулина в ответ на стимуляцию агонистами циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) (глюкозозависимая секреция) и глюкагоноподобным пептидом-1, нарушению и задержке секреции инсулина, индуцированной глюкозой, что наблюдается у пациентов с МЗСД [4, 5].

Существуют важные патофизиологические различия между диабетом при МВ и сахарным диабетом 1 (СД 1 типа) и 2 типа (СД 2 типа), которые требуют уникального подхода к диагностике и лечению МЗСД. Факторы, специфичные для МВ, которые влияют на метаболизм глюкозы, включают потерю общего количества β -клеток островков Лангерганса, приводящую к дефициту как инсулина, так и глюкагона, хроническое и острое воспаление и инфекцию, которые вызывают резистентность к инсулину, необходимость в высоком потреблении калорий из-за увеличенных затрат энергии и мальабсорбции, риск опасного для жизни недоедания и патологию пищеварительной системы, включая задержку опорожнения желудка, изменение моторики кишечника и заболевания печени [6].

МЗСД оказывает пагубное влияние на функцию легких, питание и выживаемость пациентов. По данным североамериканского регистра (<https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>), продолжительность жизни пациентов с МЗСД в два раза короче, чем без диабета. Повышение уровня глюкозы при МВ, по-видимому, начинаются с раннего младенчества. Исследования у маленьких детей с МВ показывают дезорганизацию панкреатических островков, аномальную толерантность к глюкозе и задержку секреции инсулина первой фазы, что позволяет предположить, что дисфункция островков является ранним признаком МВ. Функция макрофагов в формировании развития островков поджелудочной железы может быть обусловлена мутациями в гене *CFTR*, что дополнительно способствует структурным дефектам островков поджелудочной железы, а также нарушению секреции инсулина первой фазы, наблюдаемому у очень маленьких детей [3].

Распространенность нарушений толерантности к глюкозе (НТГ) увеличивается с возрастом на фоне прогрессирования МВ. Раннее, часто непостоянное постпрандиальное повышение глюкозы может быть обнаружено с помощью непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), далее следует неопределенная гликемия, которая может быть обнаружена с помощью ОГТТ, затем развивается НТГ и, наконец, МЗСД, который может быть при постановке диагноза с потребностью в инсулине или без [7]. Длительность течения МЗСД включает в себя тот период, когда диабет проявляется непостоянно, например, гипергликемия появлялась только при обострении бронхолегочного процесса [8]. Исследования показали, что ранние нарушения уровня гликемии могут быть связаны с ухудшением клинического статуса детей с МВ. Прогрессирование МВ может начаться за несколько лет до того, как пациент будет соответствовать диагностическим критериям МЗСД [7]. Известно, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции [9]. Комбинация МВ и диабета

оказывает негативное влияние на продолжительность жизни. Так, 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 [10]. 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, 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 [8, 11].

Частота МЗСД с потребностью в инсулинотерапии составляет 4,6% случаев в РФ в 2022 г., преобладанием у взрослых по сравнению с детьми (10,5% против 1,3%) согласно данным регистра больных МВ 2022 года [12, 13]. ОГТТ классический проводится в двух точках 0 и 120, однако, по данным литературы повышенный уровень глюкозы в промежуточных точках ОГТТ (30, 60, 90-я минуты) соответствует неопределенной гликемии. Существуют данные о том, что эти показатели являются более надежными в отношении прогноза клинического ухудшения заболевания, чем 2-часовая гликемия и являются прогностическим показателем прогрессирования МЗСД [4].

Пациентам с МВ и диабетом рекомендуется ежеквартально измерять уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) для принятия решений об инсулинотерапии, однако исследование HbA1c в качестве скринингового теста для МЗСД не рекомендуется, так как низкий или нормальный уровень HbA1c не исключают диагноз МЗСД. Одним из компонентов патогенеза МЗСД относится инсулинорезистентность. Она формируется при длительном стаже заболевания, высокой активности провоспалительных цитокинов и высоких лабораторных показателях воспаления при сопутствующих инфекционных состояниях. Для определения вклада инсулинорезистентности (ИР) в развитие и прогрессирование нарушений углеводного обмена рекомендовано определение индексов NОМА и Саго, а в качестве альтернативного метода диагностики ИР у детей в литературе обсуждается пероральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением индекса Matsuda, расчет которого невозможен без определения показателей глюкозы и инсулина в промежуточных точках.

Проявление CFRD более вероятно в периоды, когда резистентность к инсулину выше (например, легочная инфекция, использование глюкокортикоидных средств). Данные непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) лучше определяют ежедневные колебания уровня глюкозы, происходящие при МВ, и их связь с HbA1c и средним уровнем глюкозы.

Для качественного использования современных технологий в рамках контроля углеводного обмена, для оптимизации принятия решений необходима стандартизация отчетности данных, получаемых с помощью НМГ. В декабре 2017 г. в журнале *Diabetes Care* были опубликованы данные Международного консенсуса по использованию НМГ. Так, при анализе данных НМГ показано, что у здоровых участников, включенных в исследование по нормогликемии натощак и нормальному HbA1c, имевших эпизоды гипергликемии, вариабельность гликемии была сходна с таковой у лиц с предиабетом [13, 14]. Данные о закономерностях уровней глюкозы у детей немногочисленны и получены на маленьких выборках. Так, F. Sundberg и G. Forsander (2018) в исследовании 15 здоровых детей в возрасте 2–8 лет зарегистрировали средний уровень глюкозы $5,3 \pm 1,0$ ммоль/л. В диапазоне 4–7,8 ммоль/л находились 89% значений. Только 2% значений глюкозы были $>7,8$ ммоль/л. По данным R.S. Mazze и соавт. (2008), продолжительность гипогликемических эпизодов (глюкоза $<3,9$ ммоль/л) во время мониторинга у здоровых людей составила 2,7%. В исследовании V. Shah (2019) подтверждена рекомендация, что уровень глюкозы $<3,0$ ммоль/л является более значимым пороговым значением для определения клинически важной гипогликемии, чем 3,9 ммоль/л: уровень глюкозы 3,0–3,9 ммоль/л регистрировался у большинства обследованных, но ниже 3,0 ммоль/л отмечался крайне редко.

В целом, распространенность МЗСД может быть недооценена в центрах, которые не делают универсальный скрининг нарушений углеводного обмена

1 ДИАГНОСТИКА

1.1. Диагностические критерии нарушений углеводного обмена у пациентов с муковисцидозом

Нарушения углеводного обмена по результатам ОГТТ по критериям ISPAD 2022 г [15, 16]:

1. Нормальная гликемия: глюкоза в плазме натощак ммоль/л $\leq 7,0$, глюкоза ммоль/л через 2 часа $\leq 7,8$ и все уровни глюкозы $\leq 11,1$ ммоль/л.
2. Неопределенная гликемия (НГ) - глюкоза в плазме ммоль/л натощак $\leq 7,0$, глюкоза через 2 часа $\leq 7,8$, но во время проведения ОГТТ в середине теста (60 мин) глюкоза $\geq 11,1$ ммоль/л.
3. Нарушение толерантности к углеводам (НТГ) - глюкоза в плазме натощак ммоль/л $\leq 7,0$, через 2 часа 7.8-11.1 ммоль/л.
4. Нарушение гликемии натощак (НГН) - глюкоза ммоль/л натощак 6,1-6,9 ммоль/л, глюкоза через 2 час $\leq 7,8$ ммоль/л, все уровни глюкозы $\leq 11,1$ ммоль/л.

5. Муковисцидоззависимый сахарный диабет (МЗСД) - повышении уровня глюкозы через 2 часа после нагрузки более 11,1 ммоль/л.

1.2. Диагностические критерии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета:

гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л)

или

«диабетический» уровень глюкозы крови в ходе ОГТТ (при уровне глюкозы плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 часа в ходе ОГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л),

или

постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы (НМГ) при отсутствии симптомов

2 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОБСЛЕДОВАНИЮ

А). Группы для обследования с целью контроля показателей углеводного обмена

1. Рекомендовано исследование уровня глюкозы в крови всем пациентам с МВ 1 раз в 12 мес. с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МЗСД [14]. (УУР – С, УДД – 5).

2. Рекомендовано проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) всем детям старше 10 лет (по показаниям раньше) и взрослым ежегодно в период клинической стабильности.

3. Целенаправленное и углубленное обследование углеводного обмена пациентам с муковисцидозом из групп риска – пациенты с обострением легочного заболевания, пациенты на внутривенной антибактериальной терапии, пациенты перед началом и на фоне приема кортикостероидов для системного применения, пациенты на энтеральном питании через зонд или гастростому, пациентки, планирующие беременность и в период беременности (12-16 нед и 24 -28 нед) и через 6-12 недель после беременности, при планирование оперативных вмешательств, перед трансплантацией органов. Кроме того, обследованию подлежат пациенты со сниженными темпами роста и недостаточной прибавкой в массе тела, пациенты со снижением функции легких, не смотря на проводимую терапию, пациенты с частыми бронхолегочными обострениями. (УУР – С, УДД – 5).

В). Рекомендованные виды обследования:

1. Оральный глюкозотолерантный теста (ОГТТ)

Рекомендовано в качестве скрининга для своевременной диагностики МЗСД проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ, проведение глюкозотолерантного теста) с

нагрузкой глюкозой (1,75 г глюкозы/кг, не более 75 г), с расширенными точками контроля на 60 минуте проведения теста (точки контроля – натощак, через 60 минут, через 120 минут) всем детям старше 10 лет (по показаниям раньше) и взрослым ежегодно в период клинической стабильности [15, 17]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий 1: Значимым критерием для выявления нарушений углеводного обмена при проведении ОГТТ может быть значение 9,6ммоль\л для точки 60 мин (чувствительность 83% (95%ДИ 60,78-94,16), специфичность 81% (95%ДИ 67,46- 89,58) для формирования группы риска по нарушению углеводного обмена.

Комментарий 2: Группа с неопределенной гликемией (глюкоза в плазме ммоль\л натощак $\leq 7,0$, глюкоза через 2 часа $\leq 7,8$, но во время проведения ОГТТ в середине теста (60 мин) глюкоза $\geq 11,1$ ммоль/л.), выявленной при проведении ОГТТ требует особого изучения как предиктор формирования МЗСД.

Комментарий 3:

Определение гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи в течение первых 48 часов и/или ОГТТ чаще проводятся в следующих случаях:

- 1) обострение легочного заболевания,
- 2) внутривенная антибактериальная терапия,
- 3) начало приема кортикостероидов для системного применения,
- 4) энтеральное кормление через зонд или гастростому,
- 5) планирование беременности и период беременности (12-16 нед и 24 -28 нед) и через 6-12 недель после беременности,
- 6) плановая трансплантация органов,
- 7) оперативное вмешательство,
- 8) наличие симптомов диабета

2. Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ)

Для диагностики нарушений углеводного обмена возможно использовать непрерывный мониторинг уровня глюкозы пациентам начиная с 10 лет или ранее при наличии группы риска или клинических проявлений.

Примечание

Для качественного использования современных технологий в рамках контроля углеводного обмена, для оптимизации принятия решений необходима стандартизация отчетности данных, получаемых с помощью НМГ. В декабре 2017 г. в журнале Diabetes

Care были опубликованы данные Международного консенсуса по использованию НМГ. Согласно рекомендациям экспертов, для анализа получаемых данных необходимо ориентироваться на 14 ключевых показателей:

- Средний уровень глюкозы.
- Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипогликемии 1-го уровня (<3,9–3,0 ммоль/л). При ее регистрации требуется наблюдение.
- Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипогликемии 2-го уровня (<3,0 ммоль/л). При ее регистрации рекомендуется немедленное вмешательство.
- Доля времени в процентном соотношении в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л (по умолчанию) либо 3,9–7,8 ммоль/л.
- Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипергликемии 1-го уровня (>10,0 ммоль/л). При ее регистрации требуется мониторинг.
- Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипергликемии 2-го уровня (>13,9 ммоль/л). При ее регистрации требуется немедленное вмешательство.
- Гликемическая вариабельность, представленная по коэффициенту вариации (CV) (первично) и по стандартному отклонению (SD) (вторично). Гликемическая вариабельность — это параметр, который отражает интегрированную картину постпрандиальной гипергликемии и гипогликемических эпизодов. Пациенты с одинаковым уровнем гликемии (или уровнем HbA1c) могут иметь разные гликемические кривые в течение суток. Стабильная вариабельность гликемии регистрируется при уровне коэффициента CV < 36%, а нестабильная — при уровне коэффициента CV > 36%.
- Расчетный уровень HbA1c.
- Показания уровня глюкозы, разбитые на три временных промежутка (сон, бодрствование, 24 ч).

Необходимый объем данных — сбор данных минимум за 2 нед.

Необходимый объем данных — 70–80% возможных показаний НМГ за 2 нед.

- Эпизоды гипо- и гипергликемии (с использованием стандартного определения эпизодов). Непрерывное измерение концентрации глюкозы с определением продолжительности нормо-, гипо- и гипергликемии, а также амплитуды колебаний гликемии в течение суток с помощью приборов, программ и датчиков непрерывного измерения глюкозы может значительно дополнить измерение уровня HbA1c в качестве интегрированной оценки контроля гликемии.

С помощью НМГ можно обнаружить нарушения углеводного обмена раньше, чем при оценке глюкозы плазмы натощак или HbA1c. С помощью НМГ гликемических паттернов для ранней диагностики дисгликемии может использоваться в клинической практике.

3. Определение гликированного гемоглобина (HbA1c)

Определение гликированного гемоглобина в качестве скрининг-теста не рекомендуется в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [15] (УУР – С, УДД – 5).

Комментарий 1: у пациентов с муковисцидозом нормальный профиль гликированного гемоглобина не исключает наличие сахарного диабета. Исследование может быть назначено с целью оценки компенсации углеводного обмена у пациентов с МЗСД. По показаниям могут исследоваться трехдневный гликемический профиль

Комментарий 2: Измерение гликированного гемоглобина рекомендуется ежеквартально у пациентов с МЗСД [14] (УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: целевое значение уровня гликированного гемоглобина на фоне лечения МЗСД составляет <7%.

4. Расчет индексов инсулинорезистентности

Для определения вклада инсулинорезистентности (ИР) в развитие и прогрессирование нарушений углеводного обмена рекомендовано определение индексов NОМА, Саго, ISI Matsuda. [18]

Комментарий 1: Индекс НОМА (Homeostatis model assessment) - произведение концентраций глюкозы и инсулина, деленное на 22,5

Индекс Саго - отношение концентрации глюкозы в крови (в ммоль/л) к уровню иммунореактивного инсулина (в мкЕД/мл). В норме индекс Саго меньше 0,33.

Индекс Matsuda – рассчитывается на основе концентрации глюкозы в плазме и инсулина натощак и во время глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Рассчитывается как $M = 10000 / \sqrt{ИПН \times ГПН \times мИП \times мГП}$, где: ИПН – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл); ГПН – глюкоза плазмы натощак (мг/дл), мИПН и мГПН – средние показатели инсулина и глюкозы в ходе ОГТТ.

По изменению показателя Matsuda можно судить о чувствительности к инсулину не только печеночной, но и мышечной и жировой ткани в постпрандиальном периоде. Значение индекса ниже 2,6 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

Комментарий 2: Расчет индекса ISI Matsuda невозможен без определения показателей глюкозы и инсулина в промежуточных точках.

Комментарий 3: К преимуществам оценки чувствительности к инсулину с использованием данного индекса можно отнести сопоставимость полученных результатов с результатами клэмп-теста, являющегося «Золотым стандартом» оценки ИР. А также, возможность оценить не только базальную, но и стимулированную секрецию инсулина, что отражает чувствительность периферических тканей к инсулину. По данным различных авторов за критерий ИР у детей и подростков могут приниматься значения ISI Matsuda $<2,6$ или $<3,4$ [12].

Diabetes Prevention Trial-1 впервые описало прогностическую природу повышений уровня глюкозы через 1 час у лиц с риском развития диабета 1 типа, что было включено в руководящие принципы МЗСД и продемонстрировало также возможность прогнозирования повышенного риска МЗСД [19, 20].

Комментарий 4: Сниженные показатели индекса Matsuda могут оказывать прогностическое значение на нарушение углеводного обмена у пациентов и прогрессирование гипергликемии вплоть до развития МЗСД

5. Определение антител к антигенам островков клеток поджелудочной железы в крови к глутаматдекарбоксилазе – GADA; аутоантитела к тирозинфосфатазе – IA-2; аутоантитела к транспортеру цинка 8 – ZnT8.

Пациентам с установленным диагнозом МЗСД необходимо определение антител к глутаматдекарбоксилазе – GADA; аутоантитела к тирозинфосфатазе – IA-2; аутоантитела к транспортеру цинка 8 – ZnT8, для дифференциальной диагностики с СД 1 типа. При положительных иммунологических маркерах аутоиммунного инсулита пациенту выставляется диагноз СД 1 типа. [21]

(УУР – А, УДД – А).

6. Определение уровня глюкозы в крови не менее 3 раз в день

Рекомендуется пациентам с МЗСД проведение регулярного контроля углеводного обмена (определение уровня глюкозы в крови не менее 3 раз в день) с целью самостоятельного мониторингования состояния.

7. Пациенты с установленным диагнозом МЗСД должны обследоваться как пациенты с СД 1 типа с целью своевременного выявления осложнений сахарного диабета. [21]

3 ТЕРАПИЯ МЗСД

Лечение диабета при МВ (МЗСД) в целом должно соответствовать стандартам помощи всем пациентам с диабетом; но имеются особые требования к лечению пациентов с муковисцидозом [15, 22]

Рекомендовано лечение пациентов с МЗСД у специалистов многопрофильной команды, имеющей опыт работы с МЗСД, и при этом поддерживать контакт и консультироваться со специалистами по муковисцидозу с целью эффективного ведения пациентов с учетом особенностей основного заболевания [15, 22]

(УУР – С, УДД – 5).

При лечении МЗСД рекомендуется обучение самостоятельному уходу при диабете, инсулинотерапия и аэробная нагрузка не менее 150 мин в неделю с целью адекватного контроля МЗСД и предотвращения осложнений [15, 22].

(УУР – С, УДД – 5).

Рекомендовано соблюдение рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом для пациентов с МЗСД. Изменение потребления калорий, жиров, белков, углеводов или соли в результате диагностики диабета не допускается. Рекомендуется равномерное распределение углеводов в течение суток и замена рафинированных на защищенные с целью поддержания нутритивного статуса [15, 22]

(УУР – С, УДД – 5).

Рекомендуется лечить МЗСД различными комбинациями инсулинов в зависимости от клинической ситуации, а не пероральными гипогликемическими препаратами с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови [15, 21, 22, 23]. **Ошибка! Источник с ссылки не найден.**

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Эффективность пероральных гипогликемических средств для терапии МЗСД не доказана. При лечении МЗСД рекомендуется применять болюсную схему приема инсулинов. Может применяться стандартный режим базально-болюсного введения инсулинов, включая комбинацию базального (Инсулины и аналоги длительного действия) и быстродействующего (Инсулины и аналоги быстрого действия) инсулина путем многократных ежедневных подкожных инъекций или быстродействующего инсулина (Инсулины и аналоги быстрого действия) путем непрерывной подкожной инфузии (инсулиновая помпа). Пациентов следует научить устанавливать дозу инсулинов в соответствии с содержанием углеводов в их пище.

Во время обострений легочного процесса рекомендуется чаще проверять уровень гликемии (до 3-6 раз в день), которая повышается на фоне воспаления и увеличить дозу инсулина, как болюсного, так и базисного с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови и своевременной коррекции дозы инсулинов [15, 22]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Пациентам с муковисцидозом при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), особенно во время обострения заболевания также может потребоваться инсулиновая терапия.

4 ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

1. Всем пациентам с муковисцидозом начиная с 10-летнего возраста необходимо проведение ОГТТ и НМГ (Приложение 2)

2. Всем пациентам с дефицитом веса, задержкой роста, снижением функции внешнего дыхания, частыми обострениями, во время обострений, перед оперативными вмешательствами, перед трансплантацией, пациентам на зондовом питании исследование углеводного обмена показано независимо от возраста.

3. Рекомендуется проведение мониторинга осложнений МЗСД согласно мониторингу других форм диабета для организации профилактических мероприятий [15, 17, 21, 22]

(УУР – С, УДД – 5).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций

Баранов А. А. - акад. РАН, профессор, д.м.н., почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый московский медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Безлепкина О.Б. - профессор, д.м.н., заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России - директор Института детской эндокринологии.

Воронкова А.Ю. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, внс отдела наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗМО «Научно исследовательский институт детства» МЗ МО, врач педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗМО «Научно исследовательский институт детства» МЗ МО

Намазова-Баранова Л.С. - акад. РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Кондратьева Е.И. - д.м.н, проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», заместитель директора по науке «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», эксперт комитета по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

Кураева Т.Л. – д.м.н., профессор, врач высшей квалификационной категории главный научный сотрудник Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (НИКИ детства МЗМО).

Мельяновская Ю.Л. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.

Бочкова» Минобрнауки России, снс научно организационного отдела ГБУЗМО «Научно исследовательский институт детства» МЗ МО

Одинаева Н.Д. - профессор, д.м.н., директор ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», главный педиатр Московской области

Петеркова В. А. - академик РАН, профессор, д. м. н., главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России, научный руководитель Института Детской эндокринологии

Селимзянова Л.Р. - к.м.н., зав. отделом НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет)

Тлиф А. И. – заведующая отделением эндокринологии ГБУЗМО «Научно исследовательский институт детства» МЗ МО, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗМО «Научно исследовательский институт детства» МЗ МО

Фатхуллина И.Р. – заведующая отделением муковисцидоза ГБУЗМО «Научно исследовательский институт детства» МЗ МО, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗМО «Научно исследовательский институт детства» МЗ МО

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Источники финансирования.

Работа выполнена в рамках гранта РНФ «Клинико-эпидемиологическая характеристика нарушений 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»

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Наблюдение пациентов с муковисцидозом

Схема амбулаторного ведения больных муковисцидозом старше 1 года

Вид обследования	Плановый визит Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждый год	Примечания
Жалобы	+			
Анамнез	+			
Антропометрия	+			
Клинический осмотр	+			
Спирометрия	+			Для детей старше 5 лет
Пульсоксиметрия	+			
ОАК	+			
ОАМ	+			
Копрология	+			
Посев мокроты	+			
Консультация диетолога	+			
Консультация кинезитерапевта	+			
Консультация психолога	+			
Рекомендации по лекарственному обеспечению	+			
Биохимический анализ крови		+		
25 ОН D3 (в идеале АДЕК)		+		
Консультация ЛОР		+	+	При наличии полипоза носа ежеквартально
Консультация гастроэнтеролога		+		По показаниям чаще
Рентгенография органов грудной клетки прямо и правым боком (левый по показаниям)			+	По показаниям чаще
КТ органов грудной клетки			+	Дети старше 5 лет, по показаниям с любого возраста, по показаниям чаще

КТ ППН			+	Детям с 5 лет По показаниям чаще
ЭКГ, ЭХО-КГ			+	
УЗИ органов брюшной полости			+	По показаниям чаще
Допплерография сосудов печени и селезенки		+		У детей с циррозом печени
Эластаза стула			+	У детей с нормальными показателями панкреатической эластазы.
Остеоденситометрия			+	С 8 лет, по показаниям раньше
Посев мокроты на нетуберкулезные микобактерии			+	С 10 лет. При высеве НТМБТ чаще
ОГТТ, НМГ			+	С 10 лет + группы риска
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год			+	
Подписание информированного согласия и внесение данных больного в национальный регистр +			+	
При имеющихся осложнениях муковисцидоза				
Коагулограмма		+		При наличии цирроза печени
ФЭГДС		+		У детей с циррозом
ИГ Е общие, ИГ Е специфические к аспергиллам		+		У детей с АБЛА по необходимости
Консультация эндокринолога		+		Группы риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barrio R., Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues, *European Journal of Endocrinology*, Volume 172, Issue 4, Apr 2015, Pages R131–R141, <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0644>
2. 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>
3. Coderre L, Debieche L, Plourde J, Rabasa-Lhoret R, Lesage S. The Potential Causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 30;12:702823. doi: 10.3389/fendo.2021.702823
4. Kessler L, Abély M. Pancreatic infringement exocrine and endocrine in cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. 2016;23(12S):12S21-12S32] doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30059-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30059-3).
5. Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, et al. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med*. 2014;12:87. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-87>.
6. Konrad K, Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein MH, Gohlke B, Schöfl C, Seufert J, Thon A, Holl RW. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Oct;29(7):568-75. doi:10.1002/dmrr.2429
7. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, Hameed S, Verge CF, Plush L, Widger J. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020 Mar;19(2):305-309. doi: 10.1016/j.jcf.2019.05.005
8. 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 ; doi: 10.1136/archdischild-2017-314250].
9. 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>
10. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, Kapellen T, Klamt S, Gebhardt J, Kiess W, Prenzel F. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;34-51.doi: 10.1002/ppul.21127.
11. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178.doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
12. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. /Под редакцией А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова, Н.А. Ильенкова, В.В. Чикуннов. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2024, 68 с.
13. Rodriguez-Segade S, Rodriguez J, Camiña F, et al. Continuous glucose monitoring is more sensitive than HbA1c and fasting glucose in detecting dysglycaemia in a Spanish population without diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018; 142: 100–109. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.026.,
14. Dehghani Zahedani A, Shariat Torbaghan S, Rahili S, et al. Improvement in Glucose Regulation Using a Digital Tracker and Continuous Glucose Monitoring in Healthy Adults and

Those with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2021 Jul; 12 (7): 1871–1886. doi: 10.1007/s13300-021-01081-3

15. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19 Suppl 27:64-74. doi: 10.1111/pedi.12732.

16. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, Jefferies CA, Oram RA, Dabelea D, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1160-1174. doi: 10.1111/pedi.13454

17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

18. Голивец Т.П., Ликризон С.В., Дубоносова Д.Г. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы) // Актуальные проблемы медицины. 2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/insulinorezistentnost-kak-prediktor-polimorbidnosti-patogeneticheskaya-terapiya-obzor-literatury> (дата обращения: 08.12.2024).

19. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1096-101. doi: 10.1210/jc.2003-031503.

20. Hirst, Kathy (2023). Diabetes Prevention Trial of Type 1 Diabetes (V4) [Dataset]. NIDDK Central Repository. <https://doi.org/10.58020/5njz-sc54>

21. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей» 2022 год https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/287_2?ysclid=m4e2185467986453075

22. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, HolmesWalker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology* 2014;19:185–92. <https://doi.org/10.1111/resp.12227>

23. Dominique D, Zommer-van Ommen, Eyleen de Poel, Evelin Krusselbrink, Hugo Oppelar, Annelote M Vonk, Hettie M Janssens, Cornelis K vander Ent, Marne C Hagemeyer, Jeffrey M Beekman Comparison of Ex Vivo and in Vitro Intestinal Cystic Fibrosis Models to measure CFTR-dependent Ion Channel Activity. 2018 May;17(3):316-324