

## ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2023.— № 2.— С. 23—27.

# Цукровий діабет, пов'язаний із муковісцидозом. Клінічні випадки

**К.В. Хромих<sup>1</sup>, Т.В. Потєєва<sup>2</sup>, І.В. Чигір<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова<sup>2</sup> КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради»

Муковісцидоз — одне із найпоширеніших орфанних моногенних захворювань (1 випадок на 2500 новонароджених). Захворювання характеризується порушенням транспорту хлору з клітини і збільшенням абсорбції натрію у клітину, що призводить до зменшення вмісту води у секретах усіх екзокринних залоз. Невеликий об'єм періапікальної епітеліальної рідини перешкоджає правильному мукоциліарному кліренсу, а велика концентрація хлориду натрію та зміна рН рідини зменшує активність ферментів. Найпоширенішими ускладненнями муковісцидозу є цукровий діабет, захворювання печінки та кісток, синдром дистальної кишкової обструкції, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба і депресія. Цукровий діабет як ускладнення розвивається у близько 80 % пацієнтів, які страждають на муковісцидоз, до 40-річного віку. Цукровий діабет, пов'язаний із муковісцидозом, — одна із форм цукрового діабету, що потребує підходу із залученням мультидисциплінарної команди.

Зазвичай маніфестація та перебіг цукрового діабету є безсимптомними. Клінічними виявами цукрового діабету, пов'язаного із муковісцидозом у дітей, можуть бути постійне відчуття втоми, втрата маси тіла за відсутності змін у харчуванні, затримка фізичного або статевого розвитку.

Описано клінічні випадки цукрового діабету у пацієнтів із муковісцидозом, зокрема проведено порівняння дебюту та подальшого перебігу цукрового діабету, пов'язаного із муковісцидозом, на прикладі двох дітей.

Усі пацієнти із муковісцидозом потребують проведення скринінгових тестів для виявлення гіперглікемії, починаючи із раннього шкільного віку. Єдиним методом лікування цукрового діабету, пов'язаного із муковісцидозом, є інсулінотерапія з продовженням гіперкалорійного харчування та постійним моніторингом не лише показників глікемії, а й параметрів фізичного і статевого розвитку, показників функції зовнішнього дихання, ліпідного профілю тощо.

**Ключові слова:** цукровий діабет, муковісцидоз, діти.

**М**уковісцидоз (МВ) — найпоширеніше летальне автосомно-рецесивне захворювання, що вражає близько 1 із 2500 живонароджених, із частотою носійства патологічного гена 1/36 серед жителів Північної Європи [1]. Близько 70 тис. осіб у світі живуть з МВ [2]. Захворювання виникає внаслідок мутацій гена-регулятора трансмембранної провідності (CFTR) кістозного фіброзу, що

спричиняє утворення густих липких слизових виділень в органах, що виробляють муцин. Це призводить до характерної патології легень, а також до порушень у діяльності шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози (екзокринної та ендокринної), репродуктивної та кісткової систем.

У 1950-х роках очікувана тривалість життя хворих із МВ становила менше року, а до 1970 р. —

збільшилася до 8 років. Така мала тривалість життя була спричинена багатьма чинниками, насамперед поганим лікуванням легеневих інфекцій і недостатнім розумінням етіології та патогенезу МВ. У 2013 р., за даними Реєстру пацієнтів із МВ (Cystic Fibrosis Foundation), середній прогнозований вік виживання становив 40,7 року у популяції США та 45,1 року у популяціях країн Європи [5, 8]. Однак збільшення тривалості життя означає, що пацієнти мають інші ускладнення, крім захворювань легень і порушення нутритивного статусу. Найпоширенішими з них є цукровий діабет, пов'язаний із МВ (ЦДМВ), захворювання печінки і кісток, синдром дистальної кишкової обструкції, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та депресія. Так, ЦДМВ діагностують у 2 % хворих на МВ у дитинстві та 20 % підлітків. Близько 80 % пацієнтів із МВ матимуть ЦДМВ після 40 років [9].

Патогенез ЦДМВ є комплексним та поєднує генетично детерміновані зміни, пов'язані із CFTR, дизрегуляцію секреції інсуліну, зменшення кількості клітин, що виробляють інсулін, дисбаланс між вільними радикалами і антиоксидантами, хронічні та гострі інфекції, що призводить до тривалого запального процесу. Хоча цукровий діабет 1 типу та ЦДМВ пов'язані зі зниженням вироблення інсуліну, автоімунний генез, характерний для цукрового діабету 1 типу, не спостерігається при ЦДМВ [6].

Зазвичай маніфестація та перебіг ЦДМВ є безсимптомними. Маніфестація захворювання із розвитком кетоацидозу – рідкість, а наявність поліурії та полідипсії – часте явище у пацієнтів із МВ без цукрового діабету. Клінічними виявами ЦДМВ у дітей можуть бути постійне відчуття втоми, втрата маси тіла за відсутності змін у харчуванні (постійна гіперкалорійна дієта), затримка росту та/або статевого розвитку, часті та/або тяжкі загострення МВ.

Діагноз ЦДМВ можна встановити під час загострення основного захворювання, коли спостерігається стійке підвищення рівня глюкози в крові. Транзиторна гіперглікемія на початку загострення часто швидко минає після початку лікування і не вважається цукровим діабетом, але гіперглікемія, яка зберігається понад 48 год від початку лікування загострення, потребує проведення ретельного обстеження на ЦДМВ, оскільки вона має тенденцію повільно зникати та рецидивувати з наступними загостреннями. Діагностований цукровий діабет асоціюється із підвищеним рівнем летальності.

Дітям, хворим на МВ, із раннього шкільного віку необхідно проводити скринінгові тести, що можуть визначити наявність гіперглікемії, зокрема рандомне визначення рівня глюкози в крові та натще при загостреннях МВ, проведення орального глюкозолерантного тесту. Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) не може бути скринінговим методом на наявність ЦДМВ, оскільки у 2/3 пацієнтів зі встановленим діагнозом ЦДМВ значення HbA1c – у межах нормального діапазону.

Вміст HbA1c може бути додатковим показником при встановленні діагнозу ЦДМВ. Його можна використовувати як показник контролю [4].

Діагноз ЦДМВ установлюють тоді, коли дитина вперше відповідає таким критеріям [7]:

- рівень глюкози натще > 7 ммоль/л (126 мг/дл) або
- рівень глюкози через 120 хв > 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) або
- випадкове визначення рівня глюкози в крові >11,1 ммоль/л (200 мг/дл) із симптомами гіперглікемії або
- HbA1c  $\geq$  48 ммоль/моль (6,5 %).

Ведення пацієнтів із ЦДМВ полягає насамперед у навчанні їх самоконтролю діабету, а також у дотриманні основних принципів:

- відповідне харчування;
- інсулінотерапія;
- моніторинг глікемії;
- моніторинг функції зовнішнього дихання;
- моніторинг параметрів фізичного та статевого розвитку.

*Харчування* дітей із ЦДМВ полягає у збереженні гіперкалорійної дієти, необхідної для пацієнтів із МВ, що потребує прискіпливішого вибору інсулінотерапії. Дієта пацієнтів із МВ вирізняється збільшенням добового калоражу у 1,5–2,0 разу порівняно зі здоровими дітьми і додатковим вживанням солі (близько 5 г/добу). Пацієнти не обмежують вживання вуглеводів (45–50 % від загального калоражу) та жирів (40 % від загального калоражу).

*Інсулінотерапія.* Відповідно до розроблених та затверджених рекомендацій з ведення пацієнтів із ЦДМВ інсулінотерапія у пацієнтів із гіперглікемією натще забезпечується базально-болусним режимом за допомогою інсулінових помп або комбінацією базального інсуліну тривалої дії та інсуліну швидкої дії для покриття вжитих вуглеводів і корекції гіперглікемії. Пацієнти без гіперглікемії натще отримують інсулін швидкої дії перед прийомами їжі, що зменшує хронічну втрату маси тіла і нині вважається стандартним лікуванням. Режим інсулінотерапії обирають відповідно до способу життя пацієнта. Він має відповідати потребам щодо лікування МВ.

Ініційна доза інсуліну становить 0,5–0,8 ОД/кг маси тіла на добу: базальний інсулін – 0,25 ОД/кг маси тіла на добу, болусний 0,5 – 1 ОД на кожних 15 г спожитих вуглеводів. Корекцію дози перед їдою зазвичай починають з 0,5 до 1,0 ОД швидкодіючого інсуліну на кожних 2,8 ммоль/л (50 мг/дл) > 8,3 ммоль/л (150 мг/дл) і коригують за потребою. При загостреннях МВ пацієнти зазвичай потребують перегляду дози інсулінів у бік її збільшення [1].

У пацієнтів із МВ без ЦД можуть мати місце епізоди гіпоглікемії через наявність хронічної гіпоксії та порушення роботи підшлункової залози. Дослідження показали, що контррегуляторна реак-

ція глюкагону порушується і лише частково компенсується інтактною або ослабленою реакцією на катехоламіни. Тому час секреції інсуліну зазвичай затримується, що призводить до неадекватно високої секреції інсуліну у фазу зниження рівня глюкози під час орального глюкозотолерантного тесту, що потребує уваги у пацієнтів із МВ [2, 3].

Спостереження у пацієнтів із ЦДМВ полягає у підтриманні цільових рівнів глюкози, що відповідають загальноприйнятим рекомендаціям ADA для всіх осіб, які страждають на діабет. Рекомендовано проводити вимірювання вмісту HbA1c щоквартально для корекції інсулінотерапії, цільовим є рівень  $\leq 7\%$  (53 ммоль/моль). Проводити моніторинг артеріального тиску під час кожного візиту до спеціалістів мультидисциплінарної команди.

Необхідно проводити щорічний моніторинг мікросудинних ускладнень цукрового діабету та контроль ліпідного профілю з використанням рекомендацій ADA, починаючи через 5 років після діагностики ЦДМВ, або, якщо точний час діагностики невідомий, доти, доки вперше діагностується гіперглікемія натще.

Наводимо два клінічних випадки ЦДМВ для порівняння презентації захворювання та відповіді на подальше лікування.

#### Клінічний випадок № 1

Дівчинка, 11 років, яка страждає на МВ, почала скаржитися на підвищену спрагу, надмірне вживання рідини (близько 5 л/добу), втрату маси тіла на тлі попереднього режиму харчування. З огляду на основне захворювання дитину направлено для дообстеження мультидисциплінарною командою з питань МВ у профільний центр. З анамнезу відомо, що дівчинка має мутацію гена *CFTR* F508del/F508del. Відзначається хронічне носійство *S. aureus*+ із 2016 р. та *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Escherichia coli* (SBL)+ із 2021 р. Стан респіраторної системи: хронічний бронхіт, бронхоектази нижніх відділів з обох боків, хронічна дихальна недостатність I ступеня.

Дані об'єктивного обстеження: зріст — 154 см, маса тіла — 47 кг, ІМТ — 19,83 кг/м<sup>2</sup>. Втрата маси тіла становила 3,2 кг порівняно із попереднім показником. Згідно з результатами огляду та обстеження органів і систем патологічних змін не виявлено, окрім тих, що відповідають основному захворюванню. При оцінюванні функції зовнішнього дихання відзначено зниження основних параметрів, зокрема форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШВ), МОС2575, на 15 % порівняно із результатами попереднього тесту.

За результатами скринінгових досліджень на наявність цукрового діабету, рівень глюкози натще — 13 ммоль/л, HbA1c — 7,8 %. З огляду на рівень глюкози натще оральний глюкозотолерантний тест не проводили.

На підставі результатів скринінгу встановлено діагноз ЦДМВ та розпочато інсулінотерапію (комбінацією базального інсуліну 22 ОД та болусного інсуліну 38 ОД). Відповідно до рекомендацій щодо ведення ЦДМВ режим харчування дитини не змінено. Лікування основного захворювання також не змінилося.

#### Клінічний випадок № 2

Хлопчик, 11 років, який хворіє на МВ, скаржився на наявність частих легеневих загострень, що потребували довенної антибактеріальної терапії чотири рази на рік. Також мати зафіксувала значну втрату маси тіла протягом короткого періоду часу (4 кг за місяць). З анамнезу відомо, що пацієнт має мутацію гена *CFTR* F508del/F508del і хронічне носійство *S. aureus* із 2017 р. Стан респіраторної системи: хронічний обструктивний бронхіт, бронхоектази нижніх відділів з обох боків, хронічна дихальна недостатність II ступеня.

Дані об'єктивного обстеження дитини: зріст — 151 см, маса тіла — 33 кг, ІМТ — 14,47 кг/м<sup>2</sup>. Втрата маси тіла — 4 кг порівняно із показником під час попереднього візиту. За результатами огляду та обстеження органів і систем патологічних змін не виявлено, окрім тих, що відповідають основному захворюванню. При проведенні оцінки функції зовнішнього дихання відзначено зниження основних параметрів, зокрема ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОШВ, МОС2575, на 21 % порівняно із результатами попереднього тесту.

За результатами скринінгових досліджень на наявність цукрового діабету, рівень глюкози натще — 8,8 ммоль/л, HbA1c — 5,9 %. Оральний глюкозотолерантний тест: рівень глюкози крові через 2 год — 12,3 ммоль/л.

На підставі наведених результатів встановлено діагноз ЦДМВ та розпочато інсулінотерапію комбінацією базального інсуліну 20 ОД та болусного інсуліну 34 ОД. Відповідно до рекомендацій щодо ведення ЦДМВ режим харчування дитини не змінено. Лікування основного захворювання також не змінилось.

Для порівняння клінічних випадків наводимо графіки щоденного моніторингу вмісту глюкози в крові обох пацієнтів протягом першого місяця інсулінотерапії (рис. 1).

Протягом першого місяця лікування скарг не зафіксовано, в обох пацієнтів відзначено стабільний приріст маси тіла, відсутність загострення основного захворювання. Як видно із рис. 1, в обох дітей наявні коливання рівня глюкози, але у дівчинки (чорна лінія) результати дещо стабільніші.

Безперервний моніторинг глюкози тривав рік через особливості перебігу, ведення та лікування пацієнтів із ЦДМВ (рис. 2).

У хлопчика зафіксовано три піки підвищення рівня глюкози в крові на відміну від дівчинки, у якої показники були більш-менш сталими.

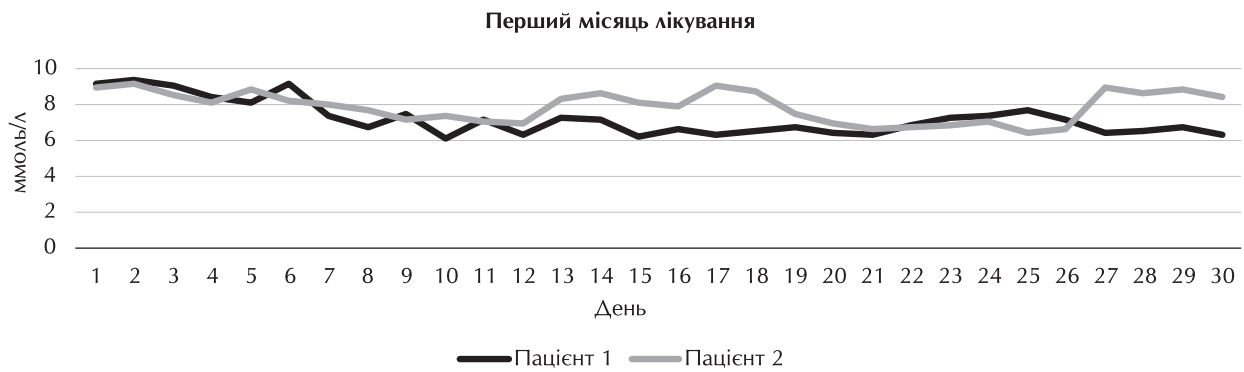


Рис. 1. Результати безперервного моніторингу глюкози у пацієнтів із ЦДМВ протягом першого місяця лікування

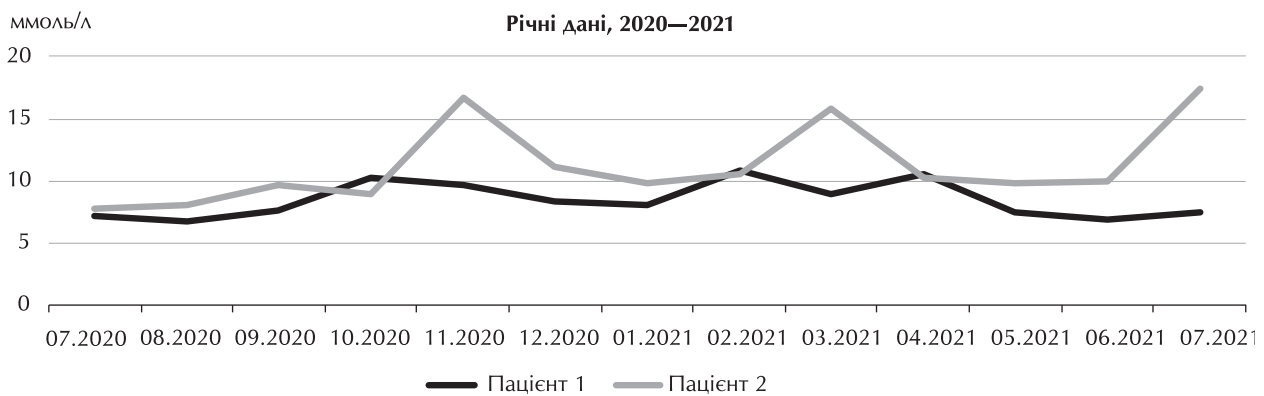


Рис. 2. Результати безперервного моніторингу глюкози у пацієнтів із ЦДМВ протягом першого року лікування

Подальше спостереження виявило, що у дівчинки вдалося досягти оптимального контролю ЦДМВ, вона має сталий приріст маси тіла, зросту та задовільний статевий розвиток. Протягом періоду спостереження загострень МВ не відзначено, показники функції зовнішнього дихання – на сталому рівні.

У хлопчика не вдалося досягти оптимального глікемічного контролю протягом року, дози інсулінотерапії постійно коригували з урахуванням показників. Зафіксовано три епізоди гіперглікемії та один епізод тяжкої гіпоглікемії, а також два епізоди загострення МВ, що потребували довенної антибактеріальної терапії, та два загострення, які потребували пероральних антибактеріальних засобів. Відзначено відсутність сталого приросту маси тіла та зросту, затримку статевого розвитку. Наприкінці першого року спостереження у пацієнта з'явився біль в правому колінному суглобі, що прогресував та супроводжувався збільшенням об'єму суглоба.

За результатами додаткового обстеження встановлено діагноз остеосаркоми правого стегна та великоомілкової кістки, розпочато хіміотерапію.

### Висновки

Цукровий діабет, пов'язаний із МВ, – унікальна форма цукрового діабету, що поєднує різні патофізіологічні механізми (недостатність продукції інсуліну, зниження чутливості до інсуліну, порушення синтезу глюкагону, постійний запальний процес та інфекції, що рецидивують). Усі пацієнти із МВ потребують проведення скринінгових тестів для виявлення гіперглікемії, починаючи із раннього шкільного віку. Єдиний метод лікування ЦДМВ – інсулінотерапія із продовженням гіперкалорійного харчування та постійним моніторингом не лише показників глікемії, а і параметрів фізичного та статевого розвитку, показників функції зовнішнього дихання, ліпідного профілю тощо.

*Конфлікту інтересів немає. Участь авторів спільна.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Цукровий діабет у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах. 2023. Наказ МОЗ України № 413 від 28 лютого 2023 року [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2023\\_kn\\_cd\\_dit.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2023_kn_cd_dit.pdf).
2. Aitken ML, Szkudlinska MA, Boyko EJ, Ng D, Utzschneider KM, Kahn SE. Impaired counterregulatory responses to hypoglycaemia following oral glucose in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2020;63(5):1055-65. doi: 10.1007/s00125-020-05096-6.
3. Armaghanian N, Markovic TP, Brand-Miller JC, Bye PTP, Moriarty CP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis: an analysis of a single centre adult cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):542-7. doi: 10.1016/j.jcf.2017.11.015.
4. Costa M, Potvin S, Hammana I, et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J Cyst Fibros*. 2007;6:376-83. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199307000136>.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2013. P. 1-15. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>.
6. Granados et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(2):S3-S9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.016. [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(19\)30870-7/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(19)30870-7/fulltext)
7. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:1212-28. <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>.
8. National Guideline Alliance (UK). Cystic Fibrosis: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>.
9. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 18;166(8):537-546. doi: 10.7326/M16-0858.

## Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. Clinical cases

K.V. Khromykh<sup>1</sup>, T.V. Poteeva<sup>2</sup>, I.V. Chyhir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

<sup>2</sup>CNE «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of the Vinnytsia Regional Council»

Cystic fibrosis is one of the most prevalent orphan monogenic diseases (one case per 2500 newborns). The disease is characterized by violation of the chlorine transport from a cell and an increase in sodium absorption into a cell, which results in the decreased water content in the secretions of all exocrine glands. The reduced volume of periapical epithelial fluid prevents proper mucociliary clearance, and increased sodium chloride concentration and altered pH of fluid decreases enzymatic activity. The most widespread complications of cystic fibrosis are diabetes mellitus, diseases of kidneys and bones, syndrome of distal intestinal obstruction, gastroesophageal reflux disease and depression. Complication of diabetes mellitus develops in about 80 % of patients with cystic fibrosis under 40 years. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis is one of the diabetes forms that require an approach with involvement of multidisciplinary team.

Usually, the manifestation and course of diabetes are asymptomatic. Clinical manifestations of diabetes associated with cystic fibrosis in pediatric patients may include constant feeling of fatigue, loss of body weight in the absence of changes in nutrition, delay in physical or sexual development.

The authors present clinical cases of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis and perform a comparison of the onset and subsequent course of diabetes, associated with cystic fibrosis, on the example of two pediatric patients.

All patients with cystic fibrosis require conduction of screening tests to reveal hyperglycemia, starting from an early school age. The only method to treat diabetes mellitus associated with cystic fibrosis is insulin therapy with the continuation of hypercaloric nutrition and constant monitoring of not only glycemia indices, but also parameters of physical and sexual development, indicators of the function of external respiration, lipid profile, etc.

**Keywords:** diabetes mellitus, cystic fibrosis, children.