

Муковисцидоз и сахарный диабет у подростка



А.С. Сенаторова¹, А.Г. Тельнова¹,
Л.Н. Черненко¹, С.Б. Долгарева²

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² КУОЗ «Областная детская клиническая больница», Харьков

В статье представлены особенности поражения поджелудочной железы на фоне муковисцидоза, приводящие к формированию сахарного диабета, что является неблагоприятным признаком течения основного заболевания. Проведен анализ литературных данных с описанием специфики течения и клинических проявлений муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета у детей.

Проанализирована история болезни ребенка 15 лет, у которого муковисцидоз был выявлен в 5-летнем возрасте. В дальнейшем присоединились клинические проявления сахарного диабета.

У ребенка имела место ранняя манифестация сахарного диабета на фоне муковисцидоза. Для ранней диагностики муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета следует регулярно проверять гликемический статус у всех детей, больных муковисцидозом, с момента установления диагноза.

Ключевые слова: муковисцидоз, муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет, подростковый возраст.

Муковисцидоз (МВ) (Cystic Fibrosis) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем [1, 4]. Частота МВ в мире в среднем составляет 1 : 2500—3000 новорожденных, в Украине — 1 : 2300 новорожденных. Клинические проявления заболевания развиваются только у гомозигот по аномальному гену муковисцидозного трансмембранного регулятора (МВТР), у его носителей обычно не выявляют никаких симптомов заболевания. Ген МВТР изолирован в 1989 г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. На сегодняшний день выделено более 1000 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ. Из-за блокады хлоридных каналов не происходит реабсорбции ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках, что приводит к значительному повышению концентрации этих ионов в 1 мл пота. Этот феномен используют при диагностике МВ.

Поражение поджелудочной железы, вызванное закупориванием ее протоков густым, вязким секретом, приводит к образованию кист и в дальнейшем — к кистозно-фиброзному перерождению паренхимы поджелудочной железы. В результате развивается внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы с явлениями стеатореи, мальабсорбции с сопутствующей недостаточностью жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, отставание в физическом развитии. В более старшем возрасте из-за фиброзного перерождения стромы поджелудочной железы и при поражении островков Лангерганса развивается эндокринная недостаточность поджелудочной железы, приводящая к формированию сахарного диабета (СД). Симптомы гипергликемии и нарушения толерантности к глюкозе у больных МВ впервые описаны D. Andersen в 1938 г. В 1955 г. H. Schwachmann зафиксировал первые случаи СД, ассоциированного с МВ (МВСД), у детей в возрасте 13 и 14 лет [2]. На сегодняшний день СД при МВ стал встречаться все чаще, поскольку успехи в лечении

Статья надійшла до редакції 21 лютого 2018 р.

Сенаторова Ганна Сергіївна, д. мед. н., проф. кафедри педіатрії № 1 та неонатології
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
E-mail: ganna.senatorova@gmail.com

МВ у дітей увеличили продолжительность жизни больных. МВСД наблюдается у 30 % таких больных старше 25 лет. Кроме того, у пациентов с МВ по современным стандартам ежегодно исследуют состояние углеводного обмена, что также улучшило выявляемость СД среди таких больных. По данным мониторинга медицинского центра Среднего Запада (США), нормальная толерантность к глюкозе среди больных МВ установлена только у 50 % детей и у 25 % взрослых, а СД найден у 9 % детей, 26 % подростков и 35 % больных в возрасте 20–29 лет [3]. СД при МВ ассоциируется с ухудшением функции легких, плохим статусом питания и снижением уровня выживаемости по сравнению с пациентами с МВ без СД. В ретроспективном анализе 448 пациентов с МВ, которых динамически наблюдали на протяжении 10 лет, отмечена 25 % выживаемость при МВСД в 30 лет по сравнению с 60 % у людей без СД, обусловленного МВ. Недавно были отмечены выраженные половые различия в выживаемости при МВСД с медианой выживаемости в 47 и 49 лет для мужского пола по сравнению только с 31 годом для женского пола. Тем не менее эти половые различия не отмечались при недавнем исследовании 17-летней проспективной когорты из 237 французских детей с МВ.

МВСД признан ВОЗ как отдельная нозология. В этиологической классификации СД (ISPAD, 2009) СД при МВ относится к третьей группе: «III. Другие специфические типы сахарного диабета. С. Болезни экзокринной части поджелудочной железы». МВСД имеет черты как СД 1 типа, так и СД 2 типа, но отличается от них, что обуславливает уникальный подход к диагностике и лечению заболевания.

В основе развития МВСД лежит нарушение структуры островков Лангерганса поджелудочной железы, возникающее за счет фиброза и жирового перерождения железы. Предполагается, что в патогенезе МВСД играет роль и инсулинорезистентность. Резистентность к инсулину снижается в результате хронической инфекции, высокого уровня кортизола, выделяемого при хронической инфекции как стрессовой ситуации, а также вследствие частого применения кортикостероидов. МВСД чаще возникает у пациентов при МВ с тяжелыми мутациями (I–III классы) и у лиц женского пола. По данным Европейского регистра, у 20 % пациентов с мутациями I–III классов развился МВСД и только у 1,5 % — с мутациями IV и V классов [3].

МВСД развивается постепенно, и у пациентов годами может не быть клинической симптоматики, что затрудняет раннюю диагностику СД. На наличие МВСД могут указывать следующие симптомы: полиурия или полидипсия; невозможность увеличения или поддержания определенной массы тела, несмотря на увеличение питания;

нарушение роста; задержка пубертата; необъяснимое ухудшение легочной функции. Лабораторными особенностями МВСД являются: отсутствие кетоацидоза, снижение белка, отсутствие гиперлипидемии, снижение количества тромбоцитов и факторов свертывания. Продолжительность жизни пациентов с МВСД ниже по сравнению с пациентами с МВ без диабета: медиана выживаемости у пациентов с МВСД — 24 года по сравнению с 32 годами у пациентов с МВ без диабета. За 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции. Микроангиопатические осложнения редки до 10 лет длительности заболевания, макроангиопатические осложнения до настоящего времени не описаны [3].

Клиническое наблюдение

Девочка В., 15 лет, находилась под наблюдением в клинике с 5-летнего возраста с диагнозом «муковисцидоз (генотип: delF508), легочно-кишечная форма, тяжелое течение; хронический диффузный бронхит; распространенные бронхоэктазы; вторичная легочная гипертензия, легочное сердце; сердечно-легочная недостаточность II степени; сахарный диабет, тяжелая форма; хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень; цирроз печени, макронодулярная форма; портальная гипертензия; гиперспленизм; отставание в физическом развитии».

Из анамнеза жизни и болезни известно, что ребенок рожден от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. Первая беременность была прервана искусственным абортom по желанию матери. Роды первые в сроке 33 недели гестации. Масса тела ребенка при рождении 2400 г. К груди приложена на третьи сутки, однако от груди отказывалась. Кормилась сцеженным молоком до двух месяцев. Из родильного дома выписана на 21 сутки. Мать — 36 лет, здорова. Отец — 36 лет, страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Ребенок считается больным с рождения, когда появился обильный жирный зловонный многократный стул. В возрасте 3 недель диагностирована затяжная пневмония, после которой отмечали постоянный навязчивый сухой кашель.

В возрасте 8 месяцев установлен диагноз МВ. Ферментативная терапия панкреатином оказалась неэффективной: отмечали частые бронхолегочные обострения, ребенок отставал в физическом и психомоторном развитии. С 3 лет переведена на «Креон», получала симптоматическое лечение, антибактериальную терапию. Состояние ребенка периодически улучшалось, однако отмечалась стойкая гепатомегалия, диффузные изменения со стороны печени, повышение трансаминаз. В 8 лет диагностирован цирроз печени, портальная гипер-

тензия. В это же время появились полиурия, полидипсия, немотивированное снижение массы тела на фоне повышенного аппетита. Диагностирован СД. Назначена инсулинотерапия в виде инсулина аспарта, доза которого колебалась в зависимости от уровня глюкозы крови от 10 до 12 Ед в сутки; инсулина детемира — от 6 до 10 Ед в сутки. Течение СД характеризовалось отсутствием кетоацидоза, признаков микро- и макроангиопатий, резких колебаний уровня глюкозы крови. Однако обращало на себя внимание учащение обострения хронического бронхита после появления СД. Бронхоэктатические изменения в легких прогрессировали. Нарастала легочно-сердечная недостаточность.

При последнем поступлении в пульмонологический центр ОДКБ состояние девочки тяжелое, беспокоит навязчивый малопродуктивный кашель, одышка. Значительное отставание физического развития ниже 3-го центиля (масса тела — 37 кг, рост — 110 см). Отстает в половом развитии (Ax_1, P_2, Ma_2, M_0). Частота дыхательных движений — 28–30 за 1 мин, частота сердечных сокращений — 122–124 за 1 мин. Артериальное давление (АД) — 100/60 мм рт. ст. Сатурация крови кислородом — 96 %. Кожные покровы бледные, элементы геморрагической сыпи на нижних конечностях. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, распределен равномерно. Обращают внимание признаки хронической гипоксии: пальцы в виде «барабанных палочек», ногти — «часовых стекол». Слизистая зева розовая. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка эмфизематозно вздута, перкуторно — легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно — дыхание равномерно ослабленное с обеих сторон, выслушиваются сухие рассеянные и мелко-, среднепузырчатые хрипы на всем протяжении легких. Границы относительной сердечной тупости: правая — на 2,0 см кнаружи правой окологрестеральной линии, верхняя — II ребро, левая — на 2,0 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот увеличен в размерах (окружность — 83 см), печень выступает до 8,0 см ниже края подреберья, селезенка — до 15 см. Стул оформлен. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочевыделения свободные, безболезненные. Диурез достаточный.

Данные дополнительных исследований

Клинический анализ крови: гемоглобин — 128 г/л, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты — 14 %, тромбоциты — 39×10^9 /л, лейкоциты — $4,5 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 1 %, базофилы — 1 %, палочкоядерные — 3 %, сегментоядерные — 76 %, лимфоциты — 16 %, моноциты — 3 %, СОЭ — 3 мм/час, время свертывания крови удлинено до 6 мин 15 с.

Клинический анализ мочи без особенностей. Микроальбумин мочи — 20,17 мкг/мл (норма — 20 мкг/мл).

Бактериологический посев мокроты: выделены *Pseudomasaeruginosa* (5×10^6 /мл), *Staphylococcus haemolyticus* (единичные колонии), грибы рода *Candida* (5×10^4 /мл).

Копрограмма: мышечные волокна переваренные — немного, нейтральный жир — местами, перевариваемая клетчатка — много.

Результаты пиелокарпиновой пробы: 65 мэкв/л, 70 мэкв/л, 75 мэкв/л.

У ребенка выявлена мутация гена муковисцидозного трансмембранного регулятора — дельта F508, характеризующегося тяжелыми фенотипическими проявлениями.

Биохимическое исследование крови: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 0,11 ммоль/ч · л (норма — 0,06 ммоль/ч · л), активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 0,11 ммоль/ч · л (норма — 0,06 ммоль/ч · л), показатель содержания β -липопротеидов — 30 ед. оптической плотности (норма — 35–55 ед.); содержание холестерина — 2,7 ммоль/л (норма — 3,15–5,17 ммоль/л); активность щелочной фосфатазы — 6800 нмоль/с · л (норма — 1200–6300 нмоль/с · л); содержание белка крови — 61,2 г/л (норма — 65–85 г/л), креатинин крови — 61,5 ммоль/л (норма — 44–88 ммоль/л), мочевины крови — 4,2 ммоль/сут (норма — 1,7–8,3 ммоль/сут).

Содержание глюкозы крови — 3,0–14 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 10,4 % (норма — 6,0–8,3 %).

Ультразвуковое исследование брюшной полости: печень увеличена на 6,0 см ниже края реберной дуги, край закруглен, контуры бугристые, структура неоднородна за счет формирования множественных узлов повышенной эхогенности, воротная вена расширена до 13,5 мм, перипортальный фиброз, печеночные вены — 6 мм, рисунок обеих венозных систем резко обеднен, деформирован; поджелудочная железа утолщена, головка — 27 мм, тело — 19 мм, хвост — метеоризм, контуры четкие, эхогенность повышена, структура однородная, селезеночная вена на уровне головки расширена до 11 мм, лоцируются анастомозы; селезенка — 198 x 82 мм, увеличена (на 15 см ниже края реберной дуги), однородная, селезеночная вена расширена до 15 мм.

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия, реполяризационные нарушения дисметаболического характера за счет основного заболевания.

Доплероэхокардиография: вторичная легочная гипертензия.

Доплерография артерий нижних конечностей: ангиопатии не выявлены.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля повышены в прозрачности. Легочный рисунок тяжист, деформирован за счет фиброза. Справа нижнемедиально — участок неомогенного затемнения. Корень правого легкого расширен, довольно структурирован, левого —

больше за тенью средостения. Синусы свободны. Сердце — в пределах нормы, контуры нечеткие. На фоне хронического заболевания бронхолегочной системы признаки правосторонней пневмонии.

Компьютерная томография органов грудной полости: множественные полости с серповидным ободком диаметром 10–30 мм, участки фиброза, преимущественно в верхних и нижних отделах правого легкого, неравномерно выраженные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла».

Функция внешнего дыхания: ЖЕЛ — 2,65 л (норма — 4,33 л), ОФВ1 — 1,08 л (норма — 3,61 л), ОФВ1/ФЖЕЛ — 66,2 % (норма — 86,6 %).

Консультация окулиста: передние отделы, преломляющие среды, глазное дно без патологии.

В дальнейшем у ребенка на фоне резкого снижения количества тромбоцитов отмечалось желудочно-кишечное кровотечение, в связи с чем девочка переведена в детское хирургическое отделение. При повторном желудочно-кишечном кровотечении спасти девочку не удалось.

Особенностью данного случая является ранняя манифестация СД у 8-летней больной муковисцидозом (по данным литературы, МВСД у больных до 10 лет встречается крайне редко) [4]. Для ранней диагностики МВСД следует проводить регулярное исследование гликемического статуса у всех детей, больных МВ, с момента установления диагноза.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, анализ литературных данных — А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Л.Г. Тельнова; сбор анамнеза, оценка данных объективного осмотра, анализ лабораторных и инструментальных методов исследования — С.Б. Долгарева (лечащий врач пациента); написание текста — Л.Н. Черненко, Л.Г. Тельнова; редактирование текста — А.С. Сенаторова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. — М.: Медпрактика, 2014. — 67 с.
2. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Брылева К.М., Имегенов А.В. Сочетание муковисцидоза и сахарного диабета 1 типа у ребенка раннего возраста // Вестник молодого ученого. — 2014. — № 1–2. — С. 47–50.
3. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / Координаторы: Е.И. Кондратьева, И.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. — М., 2016. — С. 148–155.
4. Farrell P.M., White T.B., Ren S.L. et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation // Journal of Pediatrics. — 2017. — N 181. — P. 4–15.

Муковісцидоз і цукровий діабет у підлітка

Г.С. Сенаторова¹, Л.Г. Тельнова¹, Л.М. Черненко¹, С.Б. Долгарева²

¹ Харківський національний медичний університет

² КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків

У статті представлено особливості ураження підшлункової залози на тлі муковісцидозу, що призводить до формування цукрового діабету, що є несприятливою ознакою перебігу основного захворювання. Проведено аналіз літературних даних з описом специфіки перебігу та клінічних виявів муковісцидоз-асоційованого цукрового діабету у дітей.

Проаналізовано історію хвороби дитини 15 років, у якої у віці 5 років було виявлено муковісцидоз. Надалі приєдналися клінічні вияви цукрового діабету.

У дитини відбулася рання манифестація цукрового діабету на тлі муковісцидозу. Для ранньої діагностики цукрового діабету, асоційованого з муковісцидозом, слід регулярно перевіряти глікемічний статус у всіх дітей, хворих на муковісцидоз, від моменту встановлення діагнозу.

Ключові слова: муковісцидоз, цукровий діабет, асоційований із муковісцидозом, підлітковий вік.

Cystic fibrosis and diabetes mellitus in an adolescent

H.S. Senatorova¹, L.G. Telnova¹, L.M. Chernenko¹, S.B. Dolgareva²

¹ Kharkiv National Medical University

² Communal Health Care Institution «Regional Children's Clinical Hospital», Kharkiv

Presented in this article are peculiarities of pancreas affection against the background of cystic fibrosis, leading to development of diabetes mellitus, which is an unfavorable attribute of progression of primary disease. We have conducted an analysis of literature data with description of particularity of progression and clinical manifestations of cystic fibrosis-associated diabetes mellitus in children.

We have analyzed the case record of a child aged 15 years, diagnosed with cystic fibrosis at the age of 5 years. Later, clinical manifestations of diabetes mellitus emerged.

Against the background of cystic fibrosis there was early manifestation of diabetes mellitus in a child. For early diagnosis of cystic fibrosis-associated diabetes mellitus it is recommended to regularly check glycemic status of all children with cystic fibrosis since the moment of diagnosis.

Key words: cystic fibrosis, cystic fibrosis-associated diabetes mellitus, adolescence.