

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПОДРОСТКА

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

¹Харьковский национальный медицинский университет

² КУОЗ «Областная детская клиническая больница», Харьков

Муковисцидоз (Cystic Fibrosis) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем [1,2]. Частота муковисцидоза (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 МВТР, у его носителей обычно не выявляется никаких симптомов заболевания. Ген МВТР был изолирован в 1989 г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7 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 используется 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. Симптомы гипергликемии и нарушения толерантности к глюкозе у больных муковисцидозом были впервые описаны D.Andersen в 1938 году. В 1955 году H.Schwachmann зафиксировал первые случаи сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (МВСД), у детей в возрасте 13 и 14 лет[3]. На сегодняшний день СД при муковисцидозе стал встречаться все чаще, поскольку успехи в лечении МВ у детей увеличили продолжительность жизни больных. МВСД наблюдается у 30% людей старше 25 лет. Кроме того, у больных с муковисцидозом 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 у больных МВ установлена только у 50% детей и у 25% взрослых больных, а СД найден у 9% детей, 26% подростков и 35% больных в возрасте 20-29 лет [4]. Сахарный диабет при муковисцидозе ассоциируется с ухудшением функции легких, плохим статусом питания и снижением уровня выживаемости по сравнению с пациентами с муковисцидозом без сахарного диабета. В ретроспективном анализе 448 пациентов с муковисцидозом, которых динамически наблюдали на протяжении 10 лет, была отмечена 25% выживаемость при сахарном диабете при муковисцидозе в 30 лет по сравнению с 60% у людей без сахарного диабета, обусловленного муковисцидозом. Недавно были отмечены выраженные половые различия в выживаемости при сахарном диабете, обусловленном муковисцидозом, 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 муковисцидозом.

Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МЗСД) признан ВОЗ как отдельная нозология. В этиологической классификации сахарного диабета

(ISPAD,2009) сахарный диабет при МВ относится к 3-й группе: «III. Другие специфические типы сахарного диабета. С. Болезни экзокринной части поджелудочной железы». МЗСД имеет черты как СД 1-го типа, так и СД 2-го типа, но отличается от них, что обуславливает уникальный подход к диагностике и лечению заболевания.

В основе развития МЗСД лежит нарушение структуры островков Лангерганса поджелудочной железы, возникающее за счет фиброза и жирового перерождения железы. Предполагается, что в патогенезе сахарного диабета при муковисцидозе 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. МЗСД 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 МЗСД и только у 1,5% - с мутациями IV и V классов [4].

МЗСД развивается постепенно, и у пациентов годами может не быть клинической симптоматики, что затрудняет раннюю диагностику СД. На наличие МЗСД 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 МЗСД являются: отсутствие кетоацидоза, снижение белка, отсутствие гиперлипидемии, снижение количества тромбоцитов и факторов свертывания. Продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами с МВ без диабета: медиана выживаемости у пациентов с МЗСД – 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 [4].

Клиническое наблюдение. Девочка В., 15-ти лет, наблюдалась 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 II беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. 1-я беременность была прервана искусственным абортom по желанию матери. Роды первые в сроке 33 недели гестации. Масса тела ребенка при рождении 2400,0. К груди приложена на 3-и сутки, однако от груди отказывалась. Кормилась сцеженным молоком до 2 месяцев. Из родильного дома выписана на 21 сутки. Мать -36 лет, здорова. Отец – 36 лет, страдает язвенной болезнью 12-ти перстной кишки.

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

В возрасте 8 месяцев установлен диагноз муковисцидоза. Ферментативная терапия панкреатином оказалась неэффективной: отмечались частые бронхолегочные обострения, ребенок отставал в физическом и психомоторном развитии. С 3-х 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 гипертензия. В это же время появились полиурия, полидипсия, немотивированное снижение массы тела на

фоне повышенного аппетита. Диагностирован сахарный диабет. Назначена инсулинотерапия в виде: Новорапида, доза которого колебалась в зависимости от уровня глюкозы крови от 10 до 12 Ед в сутки; Левемира- от 6 до 10 Ед в сутки. Течение сахарного диабета характеризовалось отсутствием кетоацидоза, признаков микро- и макроангиопатий, резких колебаний уровня глюкозы крови. Однако, обращало на себя внимание учащение обострения хронического бронхита после появления клиники сахарного диабета. 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 в 1 минуту, частота сердечных сокращений 122-124 в 1 минуту. 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. Мочеиспускания 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 - 3мм/час, время свертывания крови удлинено до 6 минут, 15 секунд.

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

Бактериологический посев мокроты: выделены *Pseudomonas aeruginosa* (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 пилокарпиновой 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/чл), активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) - 0,11ммоль/ч*л (норма-0,06 ммоль/чл), показатель содержания бета-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 - 6300нмоль/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 ммоль/л - 14 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин - 10,4 % (норма 6,0 -8,3 %).

Ультразвуковое исследование брюшной полости: печень +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 - 27мм, тело - 19мм, хвост - метеоризм, контуры четкие, эхогенность повышена, структура однородная, селезеночная вена на уровне головки расширена до 11 мм, лоцируются анастомозы; **селезенка** - 198x82 мм, увеличена (+15 см ниже края реберной дуги), однородная, селезеночная вена расширена до 15 мм.

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

Допплероэхокардиография: Заключение: вторичная легочная гипертензия.

Допплерография 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 негомогенного затемнения. Корень правого легкого расширен, довольно структурирован, левого больше за тенью средостения. Синусы свободны. Сердце – в пределах нормы, контуры его 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 – 66,20% (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, описание случаев МЗСД у больных до 10 лет встречается крайне редко) [4]. Для ранней диагностики МЗСД следует проводить регулярное исследование гликемического статуса у всех детей, больных муковисцидозом с момента установления диагноза.

ЛИТЕРАТУРА:

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