

Значение фруктозамина в диагностике нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом

Н.В. Лябина^{1✉}, marusya.1010@mail.ru, О.И. Симонова^{1,2}, И.В. Широкова¹, Е.Л. Семикина^{1,2}, Е.Ф. Маврикиди¹, И.И. Кондрахина¹, Ю.В. Горинова¹, В.А. Керимова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Одним из наиболее распространенных тяжелых осложнений муковисцидоза является муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет (МЗСД). В настоящий момент является дискуссионным вопрос о достоверности однократного измерения уровня глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина и фруктозамина для оценки степени нарушений углеводного обмена при муковисцидозе у детей. Золотым стандартом диагностики нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, различные преддиабетические состояния, сахарный диабет) является оральный глюкозотолерантный тест. Данные о диагностической ценности фруктозамина для прогнозирования МЗСД неоднозначны. В российской медицинской литературе достоверные исследования фруктозамина у детей с муковисцидозом не обнаружены.

Цель работы. Определить диагностическую информативность уровня фруктозамина в крови и других однократно определенных гликемических маркеров в ранней диагностике нарушений углеводного обмена на стадии преддиабета у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лабораторных и инструментальных исследований 87 детей с муковисцидозом в возрасте 5–18 лет. Также было проведено одномоментное исследование фруктозамина, глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (некоторым пациентам был проведен оральный глюкозотолерантный тест), и фиброэластометрия печени.

Результаты и обсуждение. Было отмечено повышение концентрации фруктозамина, которое свидетельствует о возможном МЗСД у детей ($p = 0,049$): при уровне фруктозамина $\geq 255,5$ мкмоль/л вероятен МЗСД (нормативные показатели для детей – 272–285 мкмоль/л; чувствительность = 57,1%, специфичность = 85,2%). Установлено, что у детей, больных муковисцидозом и циррозом печени, показатели фруктозамина повышены: «cut-off» = 253,0 мкмоль/л (Sn – 70,0%, Sp – 85,2%).

Заключение. Концентрация фруктозамина, однократное определение глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина не являются информативными показателями для диагностики преддиабетических состояний при муковисцидозе у детей. Важно учитывать, что на уровень фруктозамина может влиять сопутствующий цирроз печени. МЗСД может быть установлен при более низком уровне фруктозамина, несмотря на общепринятые нормы.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, фруктозамин, нарушение углеводного обмена, муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет, оральный глюкозотолерантный тест

Для цитирования: Лябина Н.В., Симонова О.И., Широкова И.В., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф., Кондрахина И.И., Горинова Ю.В., Керимова В.А. Значение фруктозамина в диагностике нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет.* 2022;16(1):226–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-226-234>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Significance of fructosamine in the diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in children with cystic fibrosis

Nadezhda V. Liabina^{1✉}, marusya.1010@mail.ru, Olga I. Simonova^{1,2}, Irina V. Shirokova¹, Elena L. Semikina^{1,2}, Elena F. Mavrikidi¹, Irina I. Kondrakhina¹, Yulia V. Gorinova¹, Vusala A. Kerimova²

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis associated (related) diabetes mellitus (CFDM) is one of the most common severe complications of cystic fibrosis. Today, the issue of the goodness of a single measurement of fasting blood glucose, glycated hemoglobin and fructosamine to assess the degree of carbohydrate metabolism disorders in children with cystic fibrosis is a subject of debate. The gold standard for diagnosing carbohydrate metabolism disorders (impaired fasting glycemia, various pre-diabetic conditions, diabetes mellitus) is the oral glucose tolerance test. Data about the diagnostic value of fructosamine for predicting CFDM aren't dispositive. No credible studies of fructosamine in children with cystic fibrosis have been found in the Russian medical literature.

Aim. To determine the diagnostic informative value of the blood fructosamine and other single-measured glycemic marker levels in the early diagnosis of carbohydrate metabolism disorders at the pre-diabetes stage in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. The results of laboratory tests and instrumental examinations of 87 children with cystic fibrosis aged 5–18 years were reviewed. A cross-sectional study of fructosamine, fasting blood sugar and glycated hemoglobin level (some patients underwent an oral glucose tolerance test), and liver fibroelastometry were also performed.

Results and discussion. An increase in the fructosamine level was observed, which indicates a possible CFDM in children ($p = 0.049$): CFDM is highly likely, if the level of fructosamine is $\geq 255.5 \mu\text{mol/L}$ (reference ranges for children are $272\text{--}285 \mu\text{mol/L}$; sensitivity = 57.1%, specificity = 85.2%). It has been found that children with cystic fibrosis and liver cirrhosis have increased fructosamine levels: cut-off = $253.0 \mu\text{mol/L}$ ($\text{Sn} = 70.0\%$, $\text{Sp} = 85.2\%$).

Conclusion. The fructosamine level, a single determination of fasting blood glucose and glycated hemoglobin are not informative markers for the diagnosis of pre-diabetic conditions in cystic fibrosis in children. It is important to bear in mind that concomitant liver cirrhosis can affect the fructosamine levels. CFDM can be diagnosed at the lower fructosamine level, despite the generally accepted ranges.

Keywords: cystic fibrosis, children, fructosamine, carbohydrate metabolism disorders, cystic fibrosis-associated (related) diabetes mellitus, oral glucose tolerance test

For citation: Liabina N.V., Simonova O.I., Shirokova I.V., Semikina E.L., Mavrikidi E.F., Kondrakhina I.I., Gorinova Yu.V., Kerimova V.A. Significance of fructosamine in the diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):226–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-226-234>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – это одно из самых частых орфанных наследственных заболеваний. Средняя продолжительность жизни больных МВ в России составляет $13,2 \pm 9,8$ лет, в 50-е годы XX в. эти пациенты не доживали до 10-летнего возраста [1, 2]. Современная многофункциональная помощь увеличила ожидаемую продолжительность жизни до 44 лет [3]. С увеличением выживаемости пациентов с МВ были выявлены различные сопутствующие заболевания, среди которых одним из наиболее распространенных является муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет (МЗСД) [4, 5]. Среди взрослого населения он встречается у 40–50% больных, среди подростков – у 10–20%, среди детей до 10-ти лет – у 1–2% [6–8]. В России нарушения углеводного обмена при муковисцидозе встречаются у 45% пациентов, из них МЗСД составляет 20,9% [9].

МЗСД обычно предшествуют преддиабетические состояния, в т. ч. нарушение гликемии натощак (НГН), неопределенная гликемия (indeterminate glycemia (INDET)) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [4, 5, 10]. Согласно российским Клиническим рекомендациям по ведению взрослых и детей с кистозным фиброзом, опубликованным в 2021 г., и данным Американской диабетической ассоциации, диагностическим скринингом углеводного обмена является 2-часовой оральный глюкозотолерантный тест, который рекомендуется ежегодно проводить детям, начиная с 10-летнего возраста, а в некоторых случаях по показаниям тест может проводиться и в более раннем возрасте [11, 12] (табл. 1).

В настоящее время остается спорным использование однократно измеренного уровня глюкозы плазмы крови натощак для выявления преддиабетических состояний при муковисцидозе. В большинстве исследований отмечается, что глюкоза плазмы натощак существенно не отличается между пациентами с муковисцидозом при INDET или НТГ [13–15]. Также остается дискуссионным вопрос о доказательности уровня гликированного гемоглобина

(HbA1c) в качестве дополнительного теста для прогнозирования нарушений углеводного обмена (НУО) при муковисцидозе. Корреляция этого показателя с толерантностью к глюкозе у пациентов с муковисцидозом относительно слабая. Причины этого явления могут быть следующими: недостаточная продолжительность транзиторной постпрандиальной гипергликемии, связанной с муковисцидозом, которая часто ограничивается ранней фазой секреции инсулина; изменение гликирования гемоглобина вследствие гипоксии; нарушение синтеза гемоглобина при дефиците железа; повышенное разрушение или сокращение длительности циркуляции эритроцитов в условиях хронического воспаления [4, 5, 14–16].

Для диагностики и контроля сахарного диабета, который не ассоциирован с МВ, необходимо определить кон-

● **Таблица.** Диагностические критерии углеводного обмена, применяемые для оценки орального глюкозотолерантного теста

● **Table.** Diagnostic criteria for carbohydrate metabolism to assess the oral glucose tolerance test

Категория	Показатели гликемии венозной крови натощак, ммоль/л	Промежуточные показатели гликемии венозной крови, ммоль/л	Показатели гликемии венозной через 2 ч, ммоль/л
Норма	$>3,5$ и $<6,1$	$<11,1$	$<7,8$
Нарушение гликемии натощак (НГН)	$\geq 6,1$ и $<7,0$	$<11,1$	$<7,8$
Неопределенная гликемия (INDET)	$>3,5$ и $<7,0$	$\geq 11,1$	$<7,8$
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)	$<7,0$	–	$\geq 7,8$ и $<11,1$
Муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет	$<7,0$ $\geq 7,0$ $\geq 7,0^*$	–	$\geq 11,1$ тест не проводится

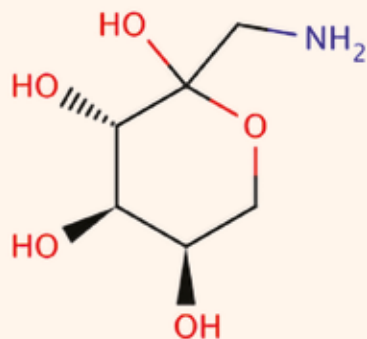
* при проведении 2 и более измерений уровня глюкозы плазмы крови натощак ($\geq 7,0$)

центрацию фруктозамина [17, 18]. Фруктозамин представляет собой амин сахара из фруктозы (гликозилированный белок, рус., – Glycated Serum Protein, Glycated Albumin, англ.) – продукт гликозилирования (взаимодействия) глюкозы с белками плазмы крови (единицы измерения – мкмоль/л или ммоль/л). Фруктозамины являются продуктами неферментативного связывания плазменных белков (альбумины и глобулины) с глюкозой, т. е. «неферментативной конденсации» глюкозы с аминами, в т. ч. со свободными аминогруппами аминокислот, которые входят в состав белков. Степень гликирования зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности периода полураспада белков и не зависит от приема пищи. В клинической лаборатории используют колориметрический метод измерения фруктозамина. Химическая формула: $R-COCH_2NHR$ [19] (рис. 1).

Известно, что более 60% всех белков, которые реагируют с глюкозой, представлены альбуминами. С учетом того, что длительность нахождения альбумина в кровотоке в среднем составляет 20 дней (2–3 нед.), показатель концентрации фруктозамина отражает содержание глюкозы (транзиторное или постоянное) в крови в течение этого периода. Нормальный диапазон концентрации фруктозамина для взрослых составляет 200–285 мкмоль/л, удовлетворительная компенсация диабета характеризуется диапазоном 286–320 мкмоль/л, показатели в диапазоне 321–370 мкмоль/л характеризуют субкомпенсированный диабет, декомпенсации диабета соответствует уровень более 370 мкмоль/л [20]. Референсные значения у детей варьируются в зависимости от возраста: до 4 лет нормальный уровень фруктозамина составляет 144–242 мкмоль/л, в возрасте 4–14 лет – 195–271 мкмоль/л.

С учетом того, что средняя длительность жизни эритроцитов составляет 90–120 дней, определение уровня гликированного гемоглобина отражает средний уровень глюкозы крови за достаточно длительный период, в определенной степени нивелируя краткосрочные колебания гликемии. Важно отметить, что при гемолитической анемии или при значительной кровопотере по причине утраты эритроцитов тест на гликированный гемоглобин не будет достоверным. В таких ситуациях определение концентрации фруктозамина является более надежным и точным.

- **Рисунок 1.** Структурная формула фруктозамина
- **Figure 1.** Fructosamine structural formula



Есть ряд заболеваний, кроме сахарного диабета, при которых уровень фруктозамина может быть повышен: острая фаза воспалительного процесса, почечная недостаточность, гипотиреоз, миелома, новообразования в головном мозге. Следует отметить, что в ряде исследований отмечается повышение фруктозамина у пациентов с циррозом печени, который не ассоциирован с МВ [21, 22].

Снижение концентрации фруктозамина в основном может быть связано с повышенной потерей белка в результате основного заболевания. В таких случаях регистрируются существенные различия уровня фруктозамина и глюкозы. Концентрация фруктозамина временно понижается также при приеме препаратов, содержащих витамин С, постоянно уровень белка может быть снижен при гипертиреозе, диабетической нефропатии, нефротическом синдроме.

Согласно данным, полученным G.Y. Lam et al. при обследовании 20 пациентов с МВ в возрасте 20–72 лет, фракционный (сывороточный) фруктозамин (соотношение фруктозамина и общего белка) коррелировал с результатами орального глюкозотолерантного теста [23]. K.L. Tommerdahl et al. обследовали пациентов в подростковом возрасте (10–18 лет), однако фруктозамин демонстрирует низкую диагностическую точность для идентификации МЗСД по оральному глюкозотолерантному тесту [24]. В ряде исследований также получены противоречивые результаты, в связи с чем фруктозамин на данный момент имеет неоднозначную ценность для прогнозирования МЗСД [24–26]. Достоверные данные исследования фруктозамина у детей с муковисцидозом в российской медицинской литературе не обнаружены.

Цель работы – определить диагностическую информативность уровня фруктозамина в крови и других однократно определенных гликемических маркеров в ранней диагностике нарушений углеводного обмена на стадии преддиабета у детей с муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 87 детей в возрасте 5–18 лет с подтвержденным муковисцидозом (Me = 13,3 [8,7; 16,0]). Среди пациентов насчитывалось 56 девочек (64,37%) и 31 мальчик (35,63%), которые наблюдались в пульмонологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей) в период с 2020 по 2022 гг. Все больные были вне обострения основного заболевания и имели смешанную (легочно-кишечную) форму МВ и различную степень тяжести болезни: 62 пациента средней степени тяжести (76,54%) и 19 больных с тяжелым течением заболевания (23,46%). Во время госпитализации пациенты получали базисную терапию: ферментотерапию, антибактериальную терапию, муколитическую терапию, кинезитерапию. Все участники или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ОГТТ был проведен 51 пациенту. Показатели глюкозы плазмы были определены в 5 точках: натощак, через 30,

60, 90, 120 мин после употребления глюкозы в дозировке 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 грамм. Лабораторные исследования проводились сотрудниками клинико-диагностической лаборатории НМИЦ здоровья детей (руководитель – Семикина Е.Л., д.м.н.). Биохимические показатели крови определялись с помощью автоматизированного биохимического анализатора AU680 (Beckman Coulter, США), концентрация гликированного гемоглобина и фруктозамина вычислялась при помощи автоматизированного иммунохимического анализатора Cobas e411 (Roche, Швейцария).

Для выявления нарушений углеводного обмена оценивались однократно глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), являющийся интегральным показателем гликемии за период около 12 нед., фруктозамин, являющийся, как и HbA1c, гликированным продуктом, однако, как указано выше, отображающий значения гликемии за 3 нед. [27, 28]. Эти биомаркеры были взяты у всех исследуемых натощак (у 51 пациента – перед проведением ОГТТ). Сывороточный фруктозамин рассчитывался по формуле «фруктозамин / общий белок», как было описано ранее в недавнем исследовании G.Y. Lam et al. [23].

Детям ($n = 64$) для исключения цирроза печени и оценки наличия и степени фиброзных изменений была проведена фиброэластография печени (Кулебина Е.А., к.м.н.) на аппарате FibroScan 502 (Echosens, Франция) с оценкой по шкале METAVIR (F0–F4), где F0 – отсутствие фиброза, а F4 – цирроз [29].

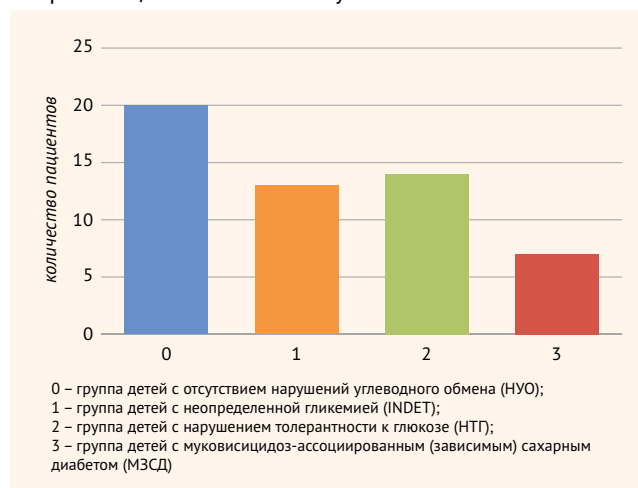
Все полученные данные были обработаны с помощью статистических программ Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010. Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей проводился ROC-анализ, а для выявления связей между показателями – корреляционный анализ. Для сравнения групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в следующем виде: медиана (нижний и верхний квартили) – Me ($Q_{0,25} - Q_{0,75}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди детей с муковисцидозом, которым был проведен ОГТТ ($n = 51$), выявлен 31 пациент с нарушениями углеводного обмена (60,78%). Средний возраст детей составил 12 лет, 10 пациентов были младше 10 лет (19,6%). У 4 детей (7,84%) на основании проведения ОГТТ был установлен диагноз МЗСД, 14 детей имели НТГ (27,45%), 13 пациентов – INDET (25,49%), НГН выявлено не было, а 20 пациентов не имели НУО (39,22%). На основании этих результатов дети были разделены на 4 группы для выявления достоверных различий анализируемых показателей, где 0 – отсутствие НУО, 1 – INDET, 2 – НТГ, 3 – МЗСД, в эту группу дополнительно были включены 3 пациента с ранее установленным МЗСД, компенсированным по углеводному обмену (рис. 2).

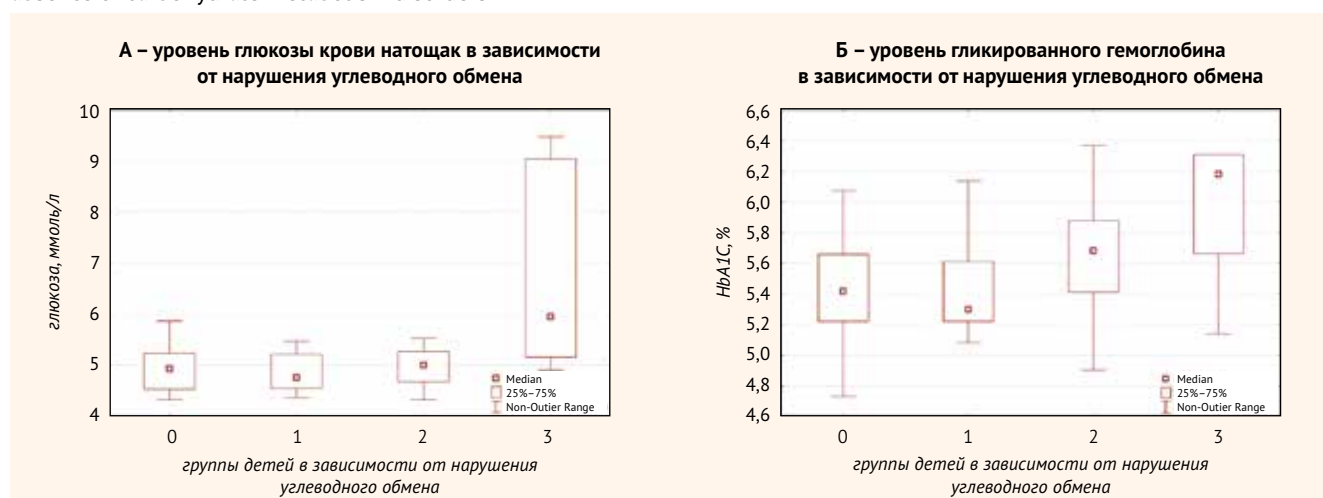
У всех пациентов с отсутствием МЗСД были выявлены нормальные показатели гликемии натощак ($4,99 \pm 0,37$ ммоль/л) и HbA1C ($5,5 \pm 0,33\%$) при однократном

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по группам в зависимости от нарушения углеводного обмена или его отсутствия
● **Figure 2.** Distribution of patients into groups depending on the presence/absence of carbohydrate metabolism disorders



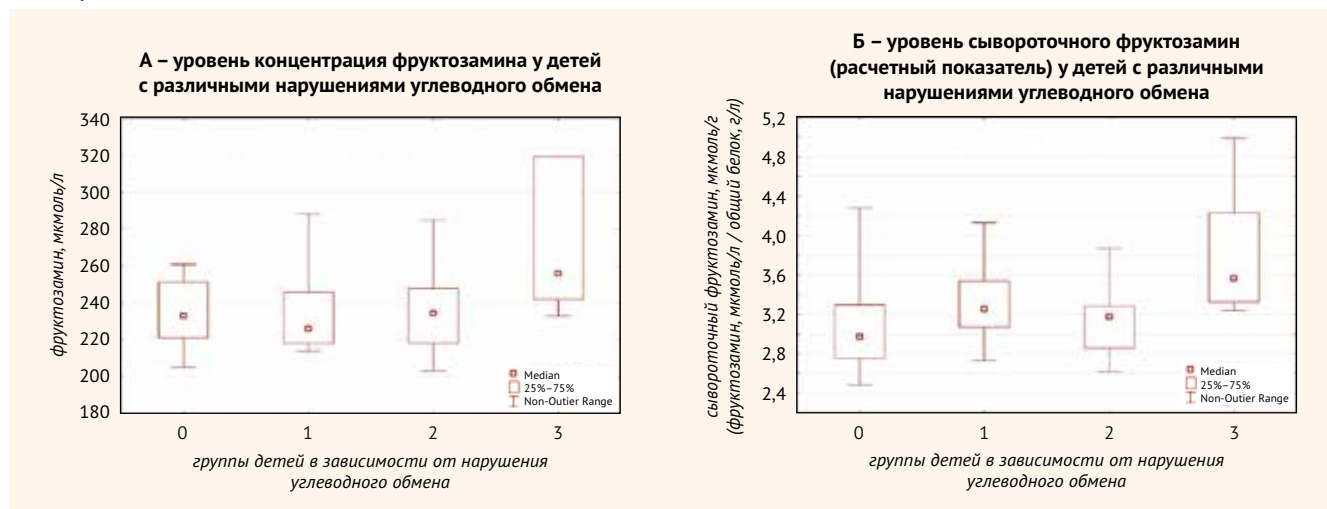
● **Рисунок 3.** Уровни глюкозы крови натощак (А) и гликированного гемоглобина (Б) в группах детей в зависимости от нарушения углеводного обмена или его отсутствия

● **Figure 3.** Levels of fasting blood glucose (A) and glycated hemoglobin (B) in groups of children, depending on the presence/absence of carbohydrate metabolism disorders



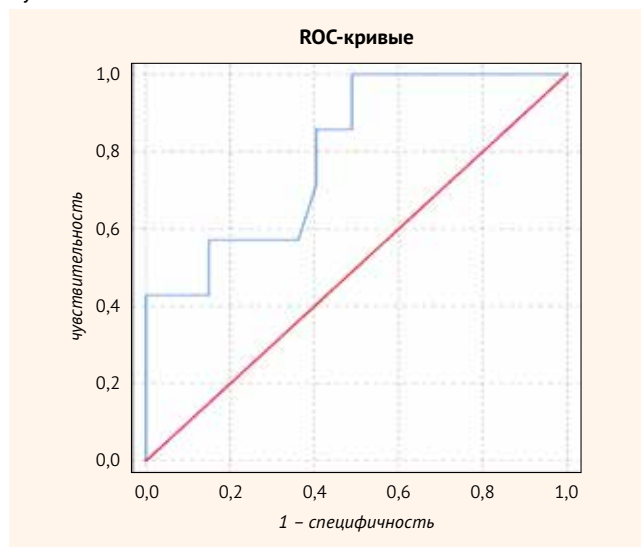
● **Рисунок 4.** Уровни фруктозамина (А) и сывороточного фруктозамина (Б) в группах детей в зависимости от нарушения углеводного обмена или его отсутствия

● **Figure 4.** Levels of fructosamine (A) and serum fructosamine (B) in the children groups depending on the presence/absence of carbohydrate metabolism disorders



● **Рисунок 5.** ROC-кривая разделительной модели «МЗСД – отсутствие диабета» по уровню фруктозамина

● **Figure 5.** ROC-curve of CFDM–No Diabetes splitting model by fructosamine levels



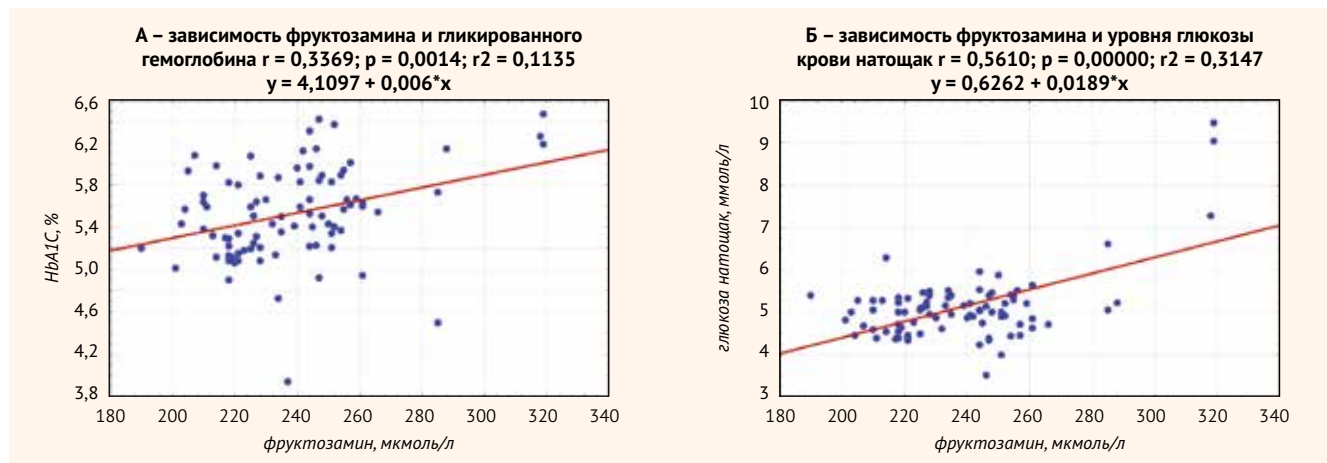
измерении. Достоверность различий однократно определенного уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина не выявлена в группах детей с отсутствием НУО и преддиабетическими состояниями (INDET, НТГ), в которых эти показатели были в пределах нормальных значений. Однако они были достоверно выше в 3-й группе детей с МЗСД, в которой уровень глюкозы крови натощак составил 5,96 [5,16; 9,04] ммоль/л, а гликированного гемоглобина – 6,18% [5,66; 6,31] ($p = 0,023$, $p = 0,017$ соответственно) (рис. 3).

Аналогично уровень фруктозамина, а также расчетного показателя сывороточного фруктозамина (отношение уровня фруктозамина к общему белку крови) достоверно были выше в 3-й группе детей с МЗСД: $Me = 256$ [242; 319] мкмоль/л и $Me = 3,56$ [3,33; 4,23] мкмоль/г ($p = 0,049$, $p = 0,008$ соответственно). Отличий при сравнении детей с разными преддиабетическими состояниями и отсутствием НУО не было обнаружено (рис. 4).

ROC-анализ показал хорошее качество разделительной модели для МЗСД и отсутствия диабета по показателю фруктозамина, где площадь под ROC-кривой (AUC) состави-

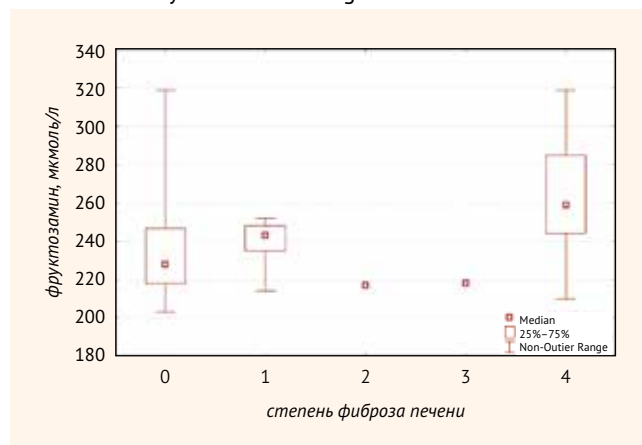
● **Рисунок 6.** Корреляция фруктозамина и гликированного гемоглобина (А), и уровня глюкозы крови (Б) натощак

● **Figure 6.** Correlation of the levels of fructosamine and glycated hemoglobin (A) with fasting blood glucose level (B)



● **Рисунок 7.** Уровни фруктозамина при различных показателях фиброэластометрии печени по шкале METAVIR

● **Figure 7.** Fructosamine levels in various liver fibroelastometry values according to the METAVIR scale



ла 0,796, уровень «cut-off» фруктозамина, выше которого вероятен МЗСД, составил 255,5 мкмоль/л (чувствительность (Sn) – 57,1%, специфичность (Sp) – 85,2%) (рис. 5).

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная, но слабая прямая связь концентрации фруктозамина с уровнями гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак ($r = 0,34$, $p = 0,001$ и $r = 0,56$, $p = 0,000$ соответственно) (рис. 6).

Кроме того, выявлено, что при циррозе печени (оценка F4 по шкале METAVIR согласно данным фиброэластографии) у детей с МВ ($n = 10$), уровень фруктозамина достоверно выше – $Me = 259$ [244; 285] мкмоль/л ($p = 0,013$) (рис. 7), однако для показателей гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак подобных различий выявлено не было (рис. 8).

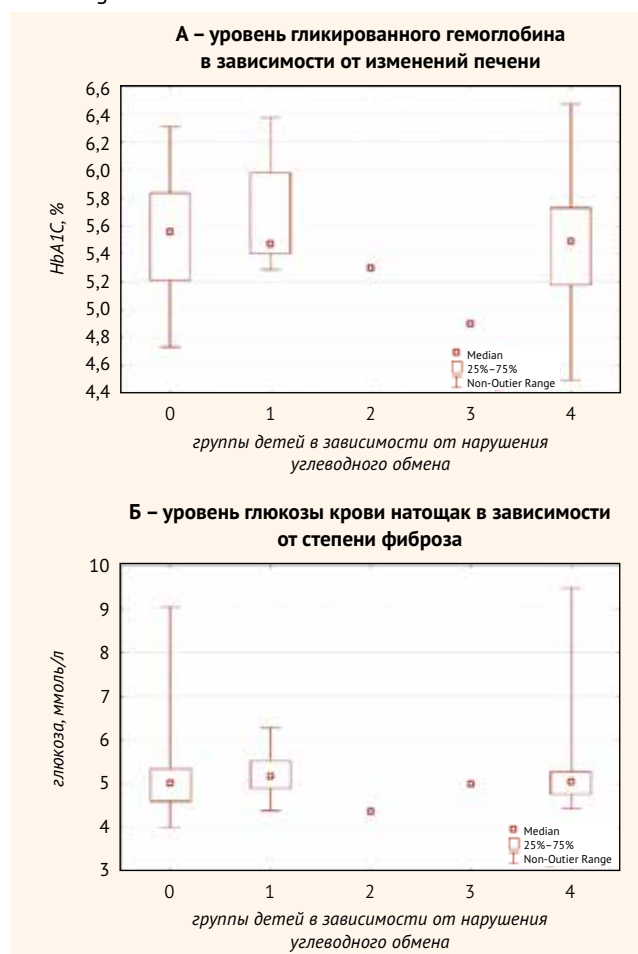
При проведении ROC-анализа было получено хорошее качество разделительной модели для состояний «цирроз печени–отсутствию цирроза» для концентрации фруктозамина, где площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,771, «cut-off» уровня фруктозамина составил 253,0 мкмоль/л (Sn – 70,0%, Sp – 85,2%) (рис. 9).

Среди обследованных детей при одновременном анализе распространенности различных НУО и изменений в печени было выявлено следующее: у большинства пациентов отсутствовал фиброз печени (66%), фиброз с оценкой F1 выявлен у 16%, фиброз с оценками F2 и F3 – у 2% детей в обоих случаях, у 16% больных выявлен цирроз печени с оценкой F4 по результатам фиброэластометрии. При этом в группе детей с циррозом печени был только 1 пациент с МЗСД (рис. 10).

Кроме того, цирроз печени был более распространен в 1-й группе детей с INDET (31% от общего количества детей с этим видом НУО) и во 2-й группе детей с НТГ (21%), а в группах детей с МЗСД и отсутствием НУО заболевание встречалось реже (14% и 5% соответственно) (рис. 11). Следовательно, повышение фруктозамина в крови обследованных пациентов может наблюдаться по причине наличия цирроза печени и МЗСД, независимо друг от друга.

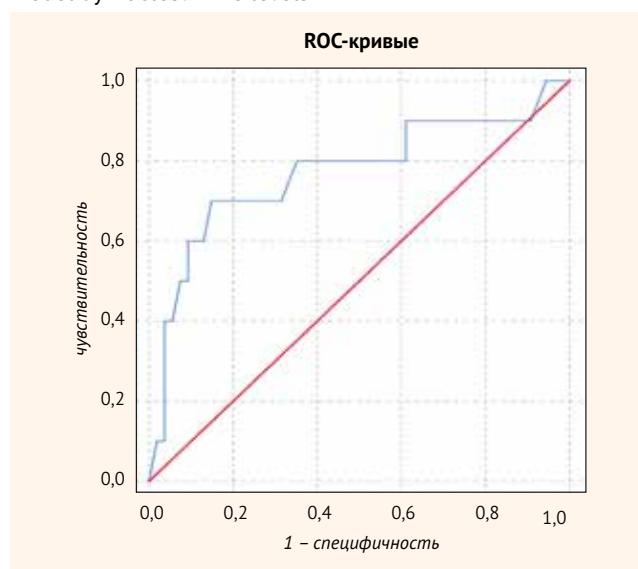
● **Рисунок 8.** Уровни гликированного гемоглобина (А) и глюкозы крови натощак (Б) при различных показателях фиброэластометрии печени по шкале METAVIR

● **Figure 8.** Levels of glyated hemoglobin (A) and fasting blood glucose (B) in various liver fibroelastometry values according to the METAVIR scale



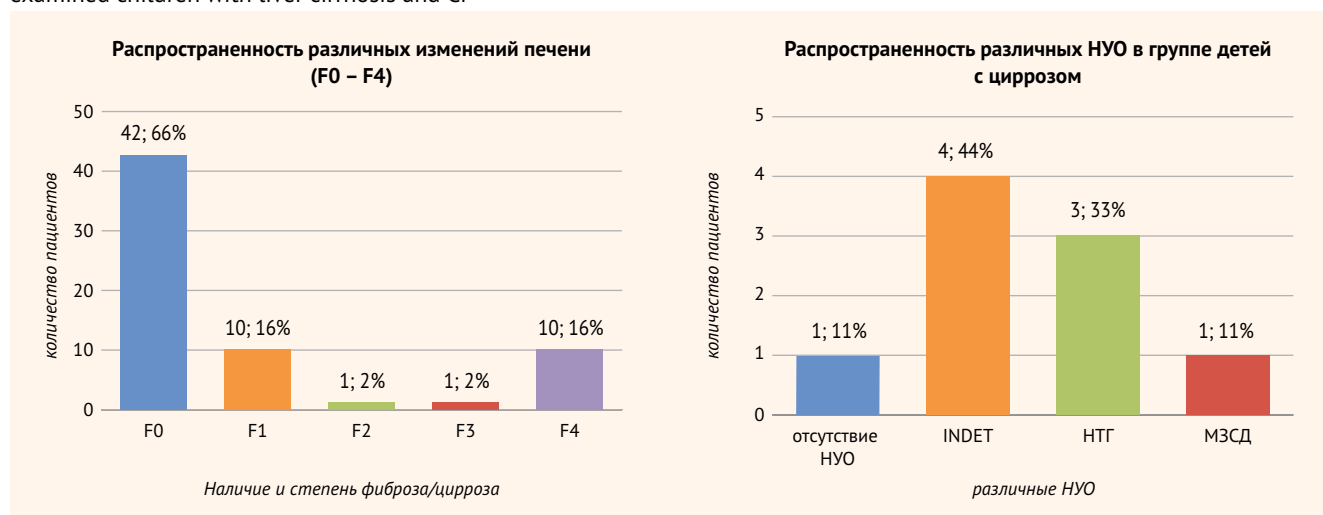
● **Рисунок 9.** ROC-кривая разделительной модели «цирроз печени–отсутствию цирроза» по уровню фруктозамина

● **Figure 9.** ROC-curve of Liver Cirrhosis–No Cirrhosis splitting model by fructosamine levels



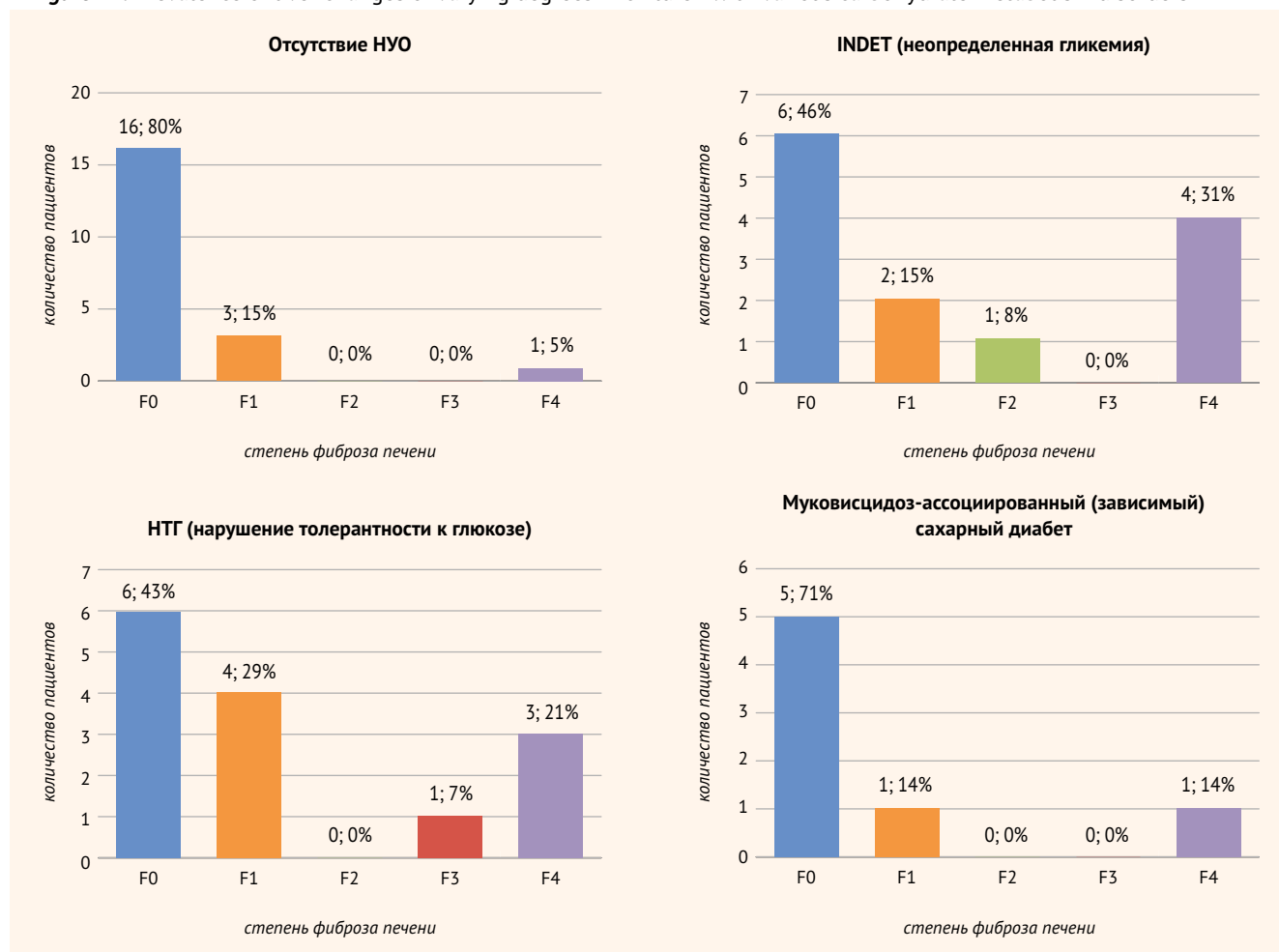
● **Рисунок 10.** Распространенность фибротических изменений печени у обследованных пациентов (А) и распространенность различных НУО (Б) среди обследованных детей с циррозом печени и МВ

● **Figure 10.** Prevalence of liver fibrotic changes in the examined patients (A) and prevalence of various CMD (B) among the examined children with liver cirrhosis and CF



● **Рисунок 11.** Распространенность изменений печени различной степени у детей с различными нарушениями углеводного обмена

● **Figure 11.** Prevalence of liver changes of varying degrees in children with various carbohydrate metabolism disorders



ВЫВОДЫ

1. Однократное определение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак и гликированного гемоглобина не является чувствительным диагностическим критерием для оценки углеводного обмена на преддиабетной стадии у детей с муковисцидозом.

2. Концентрация фруктозамина достоверно не отличается у детей с отсутствием НУО и преддиабетическими состояниями (INDET, НТГ). Повышение этого показателя свидетельствует о возможном МЗСД у детей ($p = 0,049$).

3. При общепринятых нормах концентрации фруктозамина до 271–285 мкмоль/л у детей 4–18 лет нами было установлено, что при уровне фруктозамина $\geq 255,5$ мкмоль/л следует исключать МЗСД ($Sn = 57,1\%$, $Sp = 85,2\%$).

4. Особую группу составляют дети с муковисцидозом и циррозом печени, у которых отмечаются повышенные показатели фруктозамина, где «cut-off» = 253,0 мкмоль/л ($Sn = 70,0\%$, $Sp = 85,2\%$).

Поступила / Received 02.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022

Принята в печать / Accepted 18.02.2022

Список литературы / References

1. Малолетникова И.М., Зарянкина А.И., Абдуллина Ю.Ю. Причины поздней диагностики муковисцидоза. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;4(50):93–95. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-4-20>.
2. Maloletnikova I.M., Zaryankina A.I., Abdullina Yu.Yu. Reasons for late diagnosis of cystic fibrosis. *Health and Ecology Issues*. 2016;4(50):93–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-4-20>.
3. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старина М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
4. Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starina M.A., Voronkova A.YU., Amelina E.L., Asherova I.K. (eds.). *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019 year*. Moscow: MEDPRACTICE-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
5. Keogh R.H., Szczesniak R., Taylor-Robinson D., Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cystic Fibros*. 2018;17(2):218–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.019>.
6. Moran A., Pillay K., Becker D., Granados A., Hameed S., Acerini C.L. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:64–74. <https://doi.org/10.1111/pedi.12732>.
7. Kayani K., Mohammed R., Mohiaddin H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:20. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00020>.
8. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C., Katz M., Marshall B.C., Onady G. et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697–2708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>.
9. Olesen H.V., Drevinek P., Gulmans V.A., Hatziaorou E., Jung A., Mei-Zahav M. et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):321–327. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.10.009>.
10. Iafusco F., Maione G., Rosanio F.M., Mozzillo E., Franzese A., Tinto N. Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD): Overview of Associated Genetic Factors. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):572. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030572>.
11. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.) *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: Компания БОРГЕС; 2019. 356 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf.
12. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.YU., Kapranov N.I. (eds.) *National consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy"*. 2nd ed. Moscow: Company BORGES; 2019. 356 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf.
13. Iwanicki C., Logomarsino J.V. Impaired glucose tolerance, body mass index and respiratory function in patients with cystic fibrosis: A systematic review. *Clin Respir J*. 2019;13(6):341–354. <https://doi.org/10.1111/crj.13019>.
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации: (Е84)*. 2021. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>.
15. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskiy A.S. et al. *Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical guidelines: (E84)*. 2021. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabet Care*. 2010;33(1 Suppl):S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>.
17. Mohan K., Miller H., Dyce P., Grainger R., Hughes R., Vora J. et al. Mechanisms of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Diabet Med*. 2009;26(6):582–588. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02738.x>.
18. Lavie M., Fisher D., Vilozni D., Forschmidt R., Sarouk I., Kanety H. et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(3):276–284. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.007>.
19. Ode K.L., Frohnert B., Laguna T., Phillips J., Holme B., Regelman W. et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(7):487–492. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x>.
20. Bridges N., Rowe R., Holt R.I.G. Unique challenges of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*. 2018. <https://doi.org/10.1111/dme.13652>.
21. Kohzuma T., Tao X., Koga M. Glycated albumin as biomarker: Evidence and its outcomes. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):108040. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108040>.
22. Гаспарян Э.Г., Нерсисян С.Л., Волкова Е.Л., Крючкова З.В., Нассур С., Кузьмина М.М., Жучихина А.Л. Определение фруктозамина в ранней диагностике нарушений углеводного обмена. *Проблемы эндокринологии*. 1994;40(6):17–18. Режим доступа: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12184/9317>.
23. Gasparyan E.G., Nersisyan S.A., Volkova Y.L., Kryuchkova Z.V., Nassur S., Kuzmina M.M., Zhuchikhina A.L. Fructosamine measurements in the early diagnosis of disordered carbohydrate metabolism. *Problemy Endokrinologii*. 1994;40(6):17–18. (In Russ.) Available at: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12184/9317>.
24. Николаев А.Я. *Биологическая химия*. 3-е изд. М.: МИА; 2004. 566 с. Режим доступа: <http://www.vixri.ru/?p=5016>.
25. Nikolaev A.Ya. *Biological chemistry*. 3rd ed. Moscow: MIA; 2004. 566 p. (In Russ.) Available at: <http://www.vixri.ru/?p=5016>.
26. Кикшун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 760 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
27. Kikshun A.A. *Guide to laboratory diagnostic methods*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 760 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
28. Lahousen T., Hegenbarth K., Ille R., Lipp R.-W., Krause R., Little R.-R., Schneld W.-J. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10(15):2284–2286. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i15.2284>.
29. Constanti C., Simo J.M., Joven J., Camps J. Serum fructosamine concentration in patients with nephrotic syndrome and with cirrhosis of the liver: the influence of hypoalbuminaemia and hypergammaglobulinaemia. *Ann Clin Biochem*. 1992;29(Pt. 4):437–442. <https://doi.org/10.1177/000456329202900412>.
30. Lam G.Y., Doll-Shankaruk M., Dayton J., Rodriguez-Capote K., Higgins T.N., Thomas D. et al. The use of fructosamine in cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) screening. *J Cyst Fibros*. 2018;17(1):121–124. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.05.010>.
31. Tommerdahl K.L., Brinton J.T., Vigers T., Nadeau K.J., Zeitler P.S., Chan C.L. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(8):1080–1086. <https://doi.org/10.1111/pedi.12914>.
32. Goudbot A., Hammana I., Potvin S., Mainville D., Rakel A., Berthiaume Y. et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab*. 2008;34(6):568–573. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.05.010>.

26. Kinnaird K.E.H., Sauerwein T.J. Lack of correlation between 1,5-anhydroglucitol assay and oral glucose tolerance test in patients with cystic fibrosis. *Endocr Pract.* 2010;16(2):167–170. <https://doi.org/10.4158/EP09149.OR>.
27. Rewers M.J., Pollay K., de Beaufort C., Craig M.E., Hanas R., Acerini C.L. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(20 Suppl):102–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12190>.
28. Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2017;(3):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
29. Biryukova E.V. The role of glycated hemoglobin in the diagnosis and improved prognosis of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(3):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
30. Pradhan F., Ladak F., Tracey J., Crotty P., Myers R.P. Feasibility and reliability of the FibroScan S₂ (pediatric) probe compared with the M probe for liver stiffness measurement in small adults with chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12(1):100–107. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31391-2](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31391-2).

Информация об авторах:

Лябина Надежда Вадимовна, врач-педиатр пульмонологического отделения, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4366-4467>; marusya.1010@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>; oisimonova@mail.ru

Широкова Ирина Васильевна, к.м.н., врач-эндокринолог консультативного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1556-5584>; irvash@list.ru

Семикина Елена Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая лабораторным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, врач клинической лабораторной диагностики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>; semikinaelena@yandex.ru

Маврикиди Елена Федоровна, врач клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2711-1232>; Mavrikidi.EF@nczd.ru

Кондрахина Ирина Ивановна, врач клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; matakovax@mail.ru

Горина Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, врач-пульмонолог, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>; ygorinova@yandex.ru

Керимова Вусала Асиф кызы, врач-ординатор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3016-2839>; vusala.kerimova.97@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda V. Liabina, Pediatrician, Pulmonology Department, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4366-4467>; marusya.1010@mail.ru

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>; oisimonova@mail.ru

Irina V. Shirokova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Consulting and Outpatient Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1556-5584>; irvash@list.ru

Elena L. Semikina, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Head of Laboratory Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>; semikinaelena@yandex.ru

Elena F. Mavrikidi, Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory with Express Diagnostics Group, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2711-1232>; Mavrikidi.EF@nczd.ru

Irina I. Kondrakhina, Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory with Express Diagnostics Group, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; matakovax@mail.ru

Yulia V. Gorinova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Paediatric Rare and Genetic Disorders' Lab, Pulmonologist, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>; ygorinova@yandex.ru

Vusala A. Kerimova, Resident Physician, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3016-2839>; vusala.kerimova.97@mail.ru