

Муковисцидоз и сахарный диабет

**В.А. Самойленко, Г.Ю. Бабаджанова,
А.Б. Нагорный, С.А. Красовский**

В настоящее время муковисцидоз (МВ) вышел за пределы сугубо педиатрической сферы и превратился из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию у взрослых. Особенностью ведения взрослых пациентов с МВ является профилактика, своевременная диагностика и лечение осложнений МВ, так как их частота у этих больных значительно возрастает. В современной литературе недостаточно освещены вопросы диагностики и патогенеза сахарного диабета у больных МВ, а также не изучена его роль в прогнозе и течении основного заболевания. В статье рассматриваются вопросы диагностики, патогенеза, клинической картины и терапии муковисцидозозависимого сахарного диабета.

Ключевые слова: муковисцидоз, муковисцидозозависимый сахарный диабет.

Муковисцидоз (МВ) представляет собой системное мультиорганное заболевание наследственного характера, имеющее в своей основе поражение экзокринных желез организма [1–3]. Муковисцидоз (в англоязычной литературе – cystic fibrosis) – генетически детерминированное ауто-сомно-рецессивное заболевание. Считается, что 2,6–3,6% взрослого населения планеты являются гетерозиготными носителями гена МВ [4].

В настоящее время МВ превратился из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых. Увеличивающаяся продолжительность жизни этих больных ставит новые терапевтические задачи перед клиницистом. Особенностью ведения взрослых пациентов с МВ является профилактика, своевременная диагностика и лечение осложнений МВ, так как их частота значительно увеличивается [5]. В современной литературе недостаточно освещены вопросы диагностики и патогенеза сахарного диабета (СД) у больных МВ, а также не изучена его роль в прогнозе и течении основного заболевания.

Распространенность СД при МВ

За рубежом развитие СД у больных МВ активно изучается последние 30 лет. Частота СД при МВ, по данным разных авторов, колеблется от 2,5 до 32%, увеличиваясь пропорционально возрасту больных [6, 7]. Так, по данным В.Р. Аli, СД развивается у 15% больных МВ, причем среди больных старше 30 лет эта цифра достигает 50% [8].

НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Виктор Александрович Самойленко – науч. сотр. лаборатории муковисцидоза.

Гульнара Юсуповна Бабаджанова – докт. мед. наук, зав. лабораторией генетики и мультифакториальных заболеваний.

Александр Борисович Нагорный – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории генетики и мультифакториальных заболеваний.

Станислав Александрович Красовский – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории муковисцидоза.

По данным отечественных ученых, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) встречается у 50–75% больных МВ, а клинически СД манифестирует у 5–15% [9, 10].

В 2006 г. в Российском центре муковисцидоза НТГ выявлено у 53% больных (в возрасте от 2 мес до 18 лет), а инсулинозависимый СД (муковисцидозозависимый тип) как манифестная форма эндокринного поражения поджелудочной железы (ПЖ) – у 1% [11]. Несмотря на хорошее всасывание углеводов у больных МВ, метаболизм у них может быть нарушен вплоть до развития в старшем возрасте СД [12].

Место СД при МВ в общей классификации нарушений углеводного обмена

Механизмы нарушений углеводного обмена (НУО) при МВ существенно отличаются от патогенетических механизмов СД 1-го и 2-го типа.

По классификации ВОЗ от 1985 г. СД при МВ обозначался как “другой тип диабета, связанный с определенными состояниями и синдромами” [13]. Под “определенными состояниями и синдромами” понимались генетические синдромы: наследственные нервно-мышечные заболевания, синдром Вольфрама, липоатрофический диабет, синдром Лоренса–Муна–Бидля, МВ и др.

Согласно последней действующей классификации ВОЗ по СД от 1999 г. СД при МВ классифицируется как “другие типы СД, обусловленные болезнью экзокринной части ПЖ” наряду с такими состояниями, как панкреатит, травма/панкреатэктомия, неоплазии, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия [14].

Различие этих двух классификаций состоит в том, что в первой (1985 г.) СД при МВ рассматривается как мультифакторное заболевание, возможно, с сопряженными генетическими нарушениями, а во второй – как следствие тех органических поражений, которые возникают при МВ как самостоятельной нозологии.

Некоторые авторы для обозначения НУО при МВ предлагают использовать термин “муковисцидозозависимый

СД” (МЗСД) [12, 15]. В литературе также встречается термин “СД 3-го типа” для обозначения панкреатогенного СД, в том числе при МВ [16].

Таким образом, большинство авторов солидарны в том, что СД, развивающийся на фоне патологии ПЖ при МВ, относится к особому типу СД.

На практике МЗСД диагностируют редко [16]. Большим ставят неправильный диагноз СД 1-го или 2-го типа. В этом отношении показательными являются результаты исследования N. Ewald et al. [17]. Авторы обследовали 1922 больных СД, у 157 (8,2%) из них был установлен диагноз “СД 3-го типа”. Среди этих больных у 120 пациентов имел место хронический панкреатит, у 12 – гемохроматоз, у 14 – рак ПЖ, у 7 – МВ. Только в 45,8% случаев диагноз СД 3-го типа был поставлен правильно еще до поступления в клинику. В 43,3% случаев больным СД 3-го типа первоначально ставили диагноз СД 2-го типа, в 6,7% – диагноз СД 1-го типа, а у 4,2% больных до обследования в клинике СД вообще не был диагностирован. Это свидетельствует о том, что более чем у половины пациентов с СД 3-го типа, т.е. с СД, развившимся вследствие патологии ПЖ, врачи не обращали внимания на основное заболевание, а лечение проводили только по поводу гипергликемии (воздействовали на следствие, а не на причину).

В зарубежной литературе встречаются схожие данные. K. Mohan et al. было показано, что пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) и последовательное почасовое серийное измерение уровня глюкозы в нескольких точках для диагностики НУО использовались только в 30% случаев у данной категории больных [18]. Аналогичные данные есть и в более ранних источниках [19].

Генетическая основа развития СД при МВ

S.M. Blackman et al. было проведено исследование наследственных факторов у близнецов и сибсов, которое подтверждает вовлеченность генетических механизмов в развитие данного вида осложнений МВ [20]. На основании обследования 998 больных МВ с семейным анамнезом СД 2-го типа авторы выявили ген предрасположенности к развитию СД 2-го типа. Им оказался transcription factor 7-like 2 (TCF7L2). Наличие семейного анамнеза СД 2-го типа повышало риск развития СД в последующих поколениях больных МВ ($p = 0,0009$). Т-аллель этого гена достоверно ассоциировался с риском развития СД в исследовании семейных случаев (случай–контроль; $p = 0,0002$), причем в исследовании семейного анамнеза ген TCF7L2 повышал риск развития СД в 3 раза ($p = 0,0006$) и снижал средний возраст установления диагноза СД до 7 лет. Таким образом, авторы заключили, что генетическая предрасположенность играет важную роль в определении риска развития СД у больных МВ.

В работах других авторов также есть сообщения о связи полиморфизма гена TCF7L2 с предрасположенностью к развитию СД у больных МВ [21]. D. Vadhini et al. уточнили вид полиморфизма гена TCF7L2, наиболее тес-

но ассоциирующийся с СД, – Т-аллель полиморфизмов rs12255372(G/T) и rs7903146(C/T) [22].

Патогенез СД при МВ

В основе развития МЗСД лежит нарушение структуры островков Лангерганса ПЖ, возникающее за счет фиброза и жирового перерождения железы [23]. Кроме того, к ухудшению углеводного обмена при МВ могут приводить высокие дозы преднизолона, в части случаев используемые для лечения заболевания. Высококалорийное питание, рекомендуемое пациентам, также может ухудшать состояние углеводного обмена [20, 24].

Примечательно то, что СД развивается позже, чем внешнесекреторная недостаточность ПЖ. Этот факт не нашел окончательного объяснения. Механизм относительной сохранности эндокринных клеток по сравнению с деструкцией экзокринной паренхимы при МВ неясен, но может быть связан с преимущественным увеличением индекса апоптоза ацинарных клеток по сравнению с островковыми клетками. Вероятно, это происходит из-за того, что последние обладают механизмом блокирования апоптоза [25].

Похожие данные есть и в других источниках литературы. B.R. Ali в основе патогенеза СД при МВ отмечает снижение массы β -клеток ПЖ вследствие повышенного их апоптоза [8]. Это связано с нарушением транспорта измененной структуры белка CFTR, который подвергается деградации в эндоплазматическом ретикулуме клеток островков. Вероятно, нормальная структура белка CFTR является важным фактором антиапоптотической защиты β -клеток. Стерически измененный белок с неполноценно функционирующими нуклеотидсвязывающими доменами на мембране β -клетки влияет на трансляцию проапоптотического сигнала, вызывая повышенную гибель β -клеток.

О значении постепенного развития дефицита инсулина и инсулинорезистентности у больных МВ и СД свидетельствуют данные L. Dobson et al. [26]. Однако относительно инсулинорезистентности у этой категории больных данные литературы достаточно противоречивы. Помимо сниженной описаны случаи нормальной и даже повышенной чувствительности к инсулину [27–29]. Эти результаты могут быть связаны с использованием различных лабораторных методов определения чувствительности к инсулину и отсутствием сопоставимости пациентов в этих когортных исследованиях [26].

Многие авторы указывают на наличие более выраженных изменений у больных МВ с клиническими проявлениями СД, чем у больных без СД. Было обнаружено, что при хроническом панкреатите у пациентов без МВ также имеется снижение количества островковых β -клеток. Это позволяет предположить идентичность изменений в ПЖ при МВ и хроническом панкреатите: фиброзирование островков, их пронизывание склеротическими тканями может приводить к локальному нарушению циркуляции и диффузии глюкозы [30, 31].

Предполагается, что МЗСД изначально является инсулинопеническим состоянием и характеризуется нарушением секреции инсулина вследствие недостаточности β -клеток, причем нарушение функции β -клеток возникает задолго до постановки диагноза СД и прогрессирующе нарастает [32–35].

У пациентов с классическим инсулинозависимым СД гипергликемия никогда не развивается, пока количество нормальных β -клеток не снизится менее 10% [36]. Однако остается неясным вопрос, почему не у всех больных МВ развивается СД и почему он может возникать у детей раннего возраста, практически еще до того, как развился тяжелый фиброз ткани ПЖ. Другими словами, отсутствует зависимость степени фиброза островковых клеток от НТГ [23, 37]. Возможным объяснением может быть сочетание МВ и СД, не связанного с МВ, т.е. самостоятельного заболевания. Такой случай был описан в 1986 г. Н.М. Rodman et al.: у ребенка развился СД на 12 лет раньше, чем был установлен диагноз МВ [38].

Наряду с фиброзированием ткани ПЖ другим фактором, играющим важную роль в патогенезе МЗСД, может быть увеличение количества δ -клеток, вырабатывающих соматостатин. Если действие инсулина направлено на снижение концентрации глюкозы в крови, то соматостатин выполняет обратную функцию, повышая уровень глюкозы через активацию процессов глюконеогенеза и гликогенолиза. Таким образом, увеличение количества δ -клеток островков, выявляемое при МВ, может влиять на инсулиновый и глюкагоновый баланс. При слабовыраженной β -клеточной дисфункции повышенная выработка соматостатина может ингибировать секрецию глюкагона и поддерживать неизменным гомеостаз глюкозы. В последующем при прогрессировании β -клеточной деструкции этот баланс нарушается, и инсулинопения приводит к НТГ [35, 39].

У больных МВ базальная инсулиновая секреция может не изменяться, что подтверждается нормальным содержанием С-пептида натощак, но инсулиновый ответ на различные стимуляторы нарушен [40]. После пероральной нагрузки глюкозой концентрации инсулина и С-пептида достигают максимальных значений только на 60–120-й минуте, в то время как в норме это происходит на 30–60-й минуте. Вместе с тем площадь под инсулиновой кривой (или полный инсулиновый ответ) также уменьшена. Нарушение инсулинового ответа наблюдается и при внутривенном введении глюкозы и других стимуляторов [36, 39, 41].

Базальная глюкагоновая секреция обычно нормальная или сниженная, однако пик глюкагонового ответа на инсулининдуцированную гипогликемию нарушен [31, 42]. В норме аргинин стимулирует секрецию инсулина и глюкагона. У больных МВ отмечается снижение ответа обоих гормонов на введение аргинина [31, 41]. Эти нарушения инсулиновой и глюкагоновой секреции тесно коррелируют с наличием экзокринной недостаточности, обусловленной повышенной концентрацией амилазы в ткани ПЖ, и подтверждают гипотезу, что деструктивные процессы внутри ПЖ отвечают за

нарушение метаболизма глюкозы [43, 44]. Редко, но могут вовлекаться и другие генетические факторы. М.Е. Geffner et al. в 1988 г. описали гиперинсулинемию, гиперглюкагонемию и нечувствительность к инсулину у больного с легким течением МВ и ожирением, у которого родители страдали ожирением и гиперинсулинемией [39].

Более современные данные зарубежных авторов показали, что категория пациентов с МВ и СД характеризуется нарушением секреции инсулина, глюкагона, нормальной чувствительностью к инсулину и повышенным клиренсом инсулина [45].

Диагностика нарушений углеводного обмена при МВ

Клинические проявления МЗСД сходны с симптомами, характеризующими СД 1-го типа [46]. Подозрение на СД возникает при появлении у пациента с МВ полидипсии и полиурии, а также при потере массы тела, но диагноз ставится на основании гипергликемии. В некоторых случаях СД может носить транзиторный характер и проявляться в период обострения воспалительного процесса, на фоне приема преднизолона или во время беременности [47, 48].

Н. White et al. сообщают о том, что для больных МВ и СД характерно уменьшение определенных антропометрических показателей (масса тела, индекс массы тела). Как правило, это лица пониженного питания, внешне больше похожие на больных СД 1-го типа [49].

Так как по мере течения заболевания вероятность развития НУО возрастает, всем пациентам в возрасте старше 10 лет рекомендуется проводить ежегодное исследование углеводного обмена со стандартным ПГТТ [15, 50, 51].

О том, что при МВ развивается особый тип диабета, свидетельствуют данные А. Godbout et al. [52]. При анализе диагностических подходов для выявления СД у больных МВ авторы обнаружили, что в отличие от такового при СД 1-го типа уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) при МВ не коррелирует с уровнем глюкозы плазмы, поэтому нормальный уровень HbA1c не является интегральным показателем уровня гликемии, а значит, не исключает риск развития осложнений СД у больных МВ. Причина этого недостаточно ясна и требует дальнейшего изучения.

При МЗСД уровень гликемии может колебаться от нормогликемии натощак и нормальных значений постпрандиальной гликемии до различной степени как тощаковой, так и прандиальной гипергликемии [26].

Подчеркивая важность ранней диагностики НУО у больных МВ, S. Lanng et al. [53] и С.Е. Milla et al. [34] отмечают, что дефицит инсулина возникает раньше, чем ПГТТ позволяет диагностировать СД. Хотя ПГТТ является диагностическим методом, с помощью которого определяют необходимость инсулинотерапии, у данной категории пациентов также следует учитывать уровень катаболизма белков и жировой обмен.

Международными центрами были одобрены различные стратегии диагностики СД у больных МВ: измерение

тощачковой, постпрандиальной гликемии, уровня HbA1c, ПГТТ. В США в основном используются ПГТТ и измерение уровня HbA1c [54]. В Великобритании применение ПГТТ одобрено у пациентов старше 12 лет [55]. Многие исследовательские центры Великобритании используют почасовое серийное измерение уровня глюкозы для выявления декомпенсированной гипергликемии после еды ($>11,1$ ммоль/л). В большинстве исследований выявлено, что при МВ наиболее высокие значения гликемии отмечаются после ужина, поэтому изменение постпрандиальной гликемии через 1–2 ч после вечернего приема пищи может служить хорошим диагностическим инструментом.

Показатели HbA1c уступают по чувствительности ПГТТ [33, 35, 50]. Это может быть связано с тем, что время жизни эритроцитов (в том числе несущих гликированный гемоглобин) у больных МВ меньше 3 мес, поэтому при одинаковых значениях гликемии при СД без МВ и МЗСД уровень HbA1c у больного МЗСД будет ниже [56]. Несмотря на отсутствие четкой корреляции уровня гликемии и интегрального ее показателя – HbA1c, тест на HbA1c позволяет заподозрить НУО у больных МВ.

Осложнения СД при МВ

У пациентов с МВ могут развиваться классические осложнения СД (диабетическая нефропатия, ретинопатия, полиневропатия). Всё чаще в литературе встречаются описания микрососудистых осложнений, более характерных для СД в отсутствие МВ [26].

Лечение СД при МВ

Несмотря на то что МЗСД – полиэтиологическое заболевание, основной проблемой, требующей терапевтической коррекции, является абсолютная или относительная недостаточность инсулина и инсулинорезистентность различной степени. Следовательно, назначение заместительной инсулинотерапии является вполне логичным. Используются те же схемы инсулинотерапии, что и при лечении пациентов с классическими вариантами СД [57–59].

Дискутабельным остается вопрос о целесообразности назначения пероральных сахароснижающих препаратов как этапа, предшествующего инсулинотерапии, особенно у детей [26].

Диета. Питание у данной категории больных обычно нарушено больше за счет МВ, чем за счет СД, поэтому стратегия диеты направлена в большей степени на поддержание нутритивного статуса, чем на контроль гликемии. Более того, ограничения в питании с целью регуляции гликемии при МВ неприемлемы. Адекватное питание важно для сохранения массы тела и генерации энергии для обеспечения мышечной работы, в том числе дыхательных мышц. Эугликемия должна достигаться за счет подбора доз прандиального инсулина. Прием алкоголя повышает риск гипогликемии [60].

Пероральные сахароснижающие препараты. В литературе описан опыт применения препаратов сульфонилмочевины и глинидов для достижения эугликемии при

МЗСД [61, 62]. Эти препараты (секретагоги) в краткосрочном периоде могут обеспечивать достаточную секрецию инсулина на этапе, предшествующем старту инсулинотерапии. Применение тиазолидиндионов и метформина при МЗСД мало изучено и в настоящее время не рекомендуется.

Инсулин. Наиболее распространенным является мнение о целесообразности назначения инсулинотерапии больным МЗСД. Причем даже малые дозы инсулина могут вызывать значительное улучшение легочной функции [63]. Есть данные о влиянии инсулина длительного действия (инсулин гларгин) на улучшение показателей функции внешнего дыхания [64].

Вопрос о времени и стартовых дозах инсулина должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае. Как правило, наиболее эффективным является интенсифицированный режим инсулинотерапии: базальный инсулин + + “подколки” короткодействующего инсулина после еды. Такой режим назначается пациентам с повышенными тощачковым и прандиальным уровнями глюкозы. При нормальном уровне гликемии натощак возможно назначение прандиального инсулина без базального. Определение оптимальных доз инсулина – сложный вопрос, требующий тесного взаимодействия врачей различных специальностей. Следует помнить, что обострение бронхолегочных инфекционных заболеваний, характерных для больных МВ, а также сопутствующая терапия стероидами требуют коррекции дозы инсулина [26].

В литературе также есть сообщения об опыте использования инсулиновой помпы у больных МЗСД [65].

Ежегодный осмотр. Список обследований, которые должны выполняться пациенту с МЗСД, ежегодно увеличивается и требует всё более тесного взаимодействия врачей различных специальностей. Согласно руководству NICE по ведению пациентов с МЗСД, ежегодно должны проводиться следующие исследования:

- сбор анамнестических данных: количество консультаций и госпитализаций по основному заболеванию, инфекции, половая дисфункция, физическая активность, эпизоды обострения бронхолегочных заболеваний;
- масса тела: прогностический показатель течения МВ;
- гликемический контроль: гликемия натощак, после еды, гликированный гемоглобин (целевое значение $<7\%$);
- функция почек: анализ мочи на альбумин и креатинин;
- артериальное давление: целевые значения 140/80 мм рт. ст.;
- липидный спектр: общий холестерин $<5,0$ ммоль/л, триглицериды $<2,0$ ммоль/л;
- состояние стоп: кожа, кровоснабжение, наличие признаков периферической невропатии;
- фундоскопия: оценка состояния глазного дна – обязательная скрининговая процедура для данной категории больных;
- места инъекций: для больных, получающих инсулинотерапию.

Заключение

Муковисцидоз вышел за пределы сугубо педиатрической сферы и в настоящее время является актуальной проблемой и в других областях медицины. Увеличивающаяся продолжительность жизни больных МВ ставит новые терапевтические задачи перед клиницистом. В частности, на повестку дня выходит не только компенсация состояния больного, но и повышение качества его жизни. Однако многие вопросы до сих пор остаются неясными. Недостаточно изучены пути коррекции антропометрических показателей у пациентов с МЗСД. Вопросы диагностики СД у таких больных по уровню гликемии и HbA1c также недостаточно освещены. Несмотря на то что в литературе есть упоминания о применении инсулинотерапии у больных МЗСД для коррекции антропометрического статуса, данные о возможности терапии больных МВ без диабета малыми дозами инсулина с целью усиления анаболических процессов крайне малочисленны.

Список литературы

- Капранов Н.И. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1997. № 2. С. 16.
- Капранов Н.И. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. 2000. №1. С. 62.
- Davis P.B. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 475.
- Самильчук Е.И. и др. // Пульмонология. 1994. № 3. С. 47.
- Yankaskas J.R. et al. // Chest. 2004. V. 125. Suppl. 1. P. 1S.
- Fischman D. et al. // Endocr. Pract. 2008. V. 14. P. 1169.
- MacDonald A. et al. // J. R. Soc. Med. 1991. V. 84. P. 28.
- Ali B.R. // Med. Hypotheses. 2009. V. 72. P. 55.
- Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. М., 1995.
- Капранов Н.И. и др. // Рус. мед. журн. 1997. Т. 5. № 14. С. 892.
- Капранов Н.И. // Врач. 2006. № 4. С. 12.
- Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.
- WHO, Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva, 1985.
- Клебанова Е.М. и др. // Сахарный диабет. 1999. № 3. С. 11.
- Латышев О.Ю. Нарушения углеводного обмена при муковисцидозе // Диабет. Образ жизни. 2008. № 4. С. 3.
- Губергриц Н.Б. и др. // Здоровье Украины. 2007. № 7 (1). С. 14.
- Ewald N. et al. // Pancreatology. 2006. V. 6. P. 394.
- Mohan K. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2008. V. 43. P. 642.
- DeSchepper P.R. et al. // Eur. J. Pediatr. 1991. V. 150. P. 403.
- Blackman S.M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. V. 94. P. 1302.
- Tong Y. et al. // BMC Med. Genet. 2009. V. 10. P. 15.
- Bodhini D. et al. // Metabolism. 2007. V. 56. P. 1174.
- Finkelstein S.M. et al. // J. Pediatr. 1988. V. 112. P. 373.
- Moran A. et al. // Diabetes Care. 2009. V. 32. P. 1626.
- Brennan A.L. et al. // J. Cyst. Fibros. 2004. V. 34. P. 209.
- Dobson L. et al. // J. R. Soc. Med. 2004. V. 97. Suppl. 44. P. 26.
- Austin A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. V. 79. P. 80.
- Cucinotta O. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. 1994. V. 7. P. 13.
- Lippe B.M. et al. // J. Pediatr. 1977. V. 90. P. 751.
- Kloppel G. et al. // Virchows Arch. (A). 1978. V. 377. P. 157.
- Cucinotta D. et al. // Horm. Res. 1990. V. 34. P. 33.
- Moran A. et al. // J. Pediatr. 1991. V. 118. P. 715.
- Garagorri J.M. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. V. 14. P. 53.
- Milla C.E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 891.
- Yung B. et al. // Diabet. Med. 2002. V. 19. P. 221.
- Abdul-Karim F.U. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. 1986. V. 110. P. 602.
- Handwerger S. et al. // New Engl. J. Med. 1969. V. 281. P. 451.
- Rodman H.M. et al. // Medicine. 1986. V. 65. P. 389.
- Geffner M.E. et al. // J. Pediatr. 1988. V. 112. P. 419.
- Mohan C. et al. // Current Topics in Cellular Regulation. San Diego, CA, 1989.
- Lippe B.M. et al. // Pediatrics. 1980. V. 65. P. 1018.
- Buckler J.M.H. A Reference Manual of Growth and Development. 2nd ed. Oxford, 1997.
- Taussig L.M. Cystic fibrosis: an overview // Cystic Fibrosis / Ed. by L.M. Taussig. N.Y., 1984. P. 498.
- Cystic Fibrosis. 2nd ed. / Ed. by M.E. Hodson, D.M. Geddes. London, 2000.
- Lannig S. // Paediatr. Respir. Rev. 2001. V. 2. P. 253.
- Alves Cde A. et al. // J. Bras. Pneumol. 2007. V. 33. P. 213.
- Gilljam M. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 85.
- Richards G. // Nurs. Stand. 2009. V. 23. P. 35.
- White H. et al. // J. Cyst. Fibros. 2009. V. 8. P. 179.
- Yung B. et al. // Thorax. 1999. V. 54. P. 751.
- Mueller-Brandes C. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 25. P. 715.
- Godbout A. et al. // Diabetes Metab. 2008. V. 34. Pt. 1. P. 568.
- Lannig S. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1993. V. 128. P. 207.
- Allen H.F. et al. // Diabetes Care. 1998. V. 21. P. 943.
- Stutchfield P.R. et al. // Arch. Dis. Child. 1987. V. 62. P. 805.
- Brennan A.L. et al. // J. Cyst. Fibros. 2006. V. 1. P. 27.
- Onady G.M. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. V. 3. CD004730.
- O'Riordan S.M. et al. // Pediatr. Diabetes. 2008. V. 9. Pt. 1. P. 338.
- van den Berg J.M. et al. // J. Cyst. Fibros. 2008. V. 7. P. 515.
- White H. et al. // J. Cyst. Fibros. 2004. V. 3. P. 1.
- Culler F.L. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1994. V. 18. P. 375.
- Rosenecker J. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2001. V. 32. P. 351.
- Dobson L. et al. // Arch. Dis. Child. 2002. V. 875. P. 430.
- Franzese A. et al. // Diabetes Care. 2005. V. 28. P. 2333.
- Hardin D.S. et al. // J. Cyst. Fibros. 2009. V. 8. P. 174. ●