

Комментарий к ст. А. Андрианова

По традиции в рубрике "В помощь практическому врачу" в нашем журнале публикуются лекции крупных исследователей, посвященные той или иной особенно актуальной на данном этапе клинической проблеме, а раздел "Заметка из практики" описывает редко встречающиеся заболевания или необычные их сочетания.

В то же время собственно алгоритм диагностического поиска сравнительно редких, но жизнеугрожающих состояний, встречающихся в практике врача любой специальности, в нашем журнале не представлен, а ведь от знаний подобных алгоритмов нередко зависит жизнь пациента.

В современном мире общение значительно упростилось благодаря внедрению персональных компьютеров и появлению интернет-форумов и дискуссий.

Предлагаемый Вашему вниманию клинический случай стал предметом on-line обсуждения на форуме русского медицинского сервера около полугода тому назад (<http://forums.rusmedserv.com>). Разбирая логику постановки диагноза и необходимые исследования, участники дискуссии согласились, что было бы полезным опубликовать это наблюдение на страницах журнала "Проблемы эндокринологии" и представить реальную клиническую историю читателю именно с позиций дифференциальной диагностики, отнюдь не легкой на первых этапах обследования пациентки.

© А. АНДРИАНОВ, 2006

УДК 616.153.455-008.64-036.1

А. Андрианов

ТОЩАКОВАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТКИ, НЕ СТРАДАЮЩЕЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Отдел внутренней медицины Медицинского центра Университета Нассад, Нью-Йорк

Клинический случай

Женщина, 22 лет, была доставлена в отделение скорой помощи после того, как дома потеряла сознание на фоне полного здоровья. Прибывшие медики зафиксировали уровень глюкозы в капиллярной крови 35 мг % и ввели 50 мл 50% глюкозы внутривенно болюсно; после введения раствора сознание быстро восстановилось. При поступлении в госпиталь пациентка находилась в сознании и не предъявляла активных жалоб; со слов, сознание потеряла внезапно без каких-либо предшествующих симптомов. Также удалось выяснить, что похожий эпизод имел место приблизительно год назад; была доставлена в госпиталь, но причина гипогликемии осталась не выяснена.

В анамнезе у пациентки синдром поликистозных яичников (СПКЯ, диагностирован в возрасте 20 лет), депрессия. Избыточная масса тела на протяжении многих лет. Три года назад ей была выполнена операция на желудке по поводу ожирения, которая прошла без осложнений. В настоящее время принимает золофт (сертралин) по поводу депрессии. При физикальном осмотре отклонений от нормы не обнаружено. Уровень глюкозы в сыворотке составил 55 мг %. Электролиты, креатинин, мочевины, функция печени, клинический анализ крови — в пределах нормы, произведено внутривенное введение 50 мг 10% глюкозы, установлено постоянное введение 10% глюкозы со скоростью 150 мл/ч. Пациентка госпитализирована в блок интенсивной терапии с диагнозом гипогликемия.

Какой план обследования будет оптимальным в данном случае? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть возможные этиологию и патогенез гипогликемии, а также ее клинические проявления и диагностику.

Клинические проявления

Симптомы гипогликемии можно условно разделить на нейрогликопенические и нейрогенные (автономные) [11, 15].

1. Нейрогликопенические проявления:

— являются следствием дефицита глюкозы в центральной нервной системе;

— включают в себя изменение поведения, усталость, слабость, нарушение зрения, головокружение, потерю сознания и при отсутствии лечения смерть в результате длительной гипогликемии.

2. Автономные проявления:

— сердцебиение, тремор, возбуждение, тревожность, которые возникают при стимуляции адренергической системы, потливость;

— чувство голода, парестезии как результат холинергической стимуляции.

Автономные симптомы выполняют важную физиологическую функцию "оповещения" о развитии гипогликемии. Кроме норадреналина, адреналина и ацетилхолина в стимуляции принимает участие симпатохромаффин, секретируемый глюкозочувствительными нейронами вентромедиального гипоталамуса. Выраженность симптоматики зависит не столько от скорости падения уровня глюкозы в сыворотке, сколько от ее минимального значения [18, 28, 30]. Пороговое значение, при котором возникают симптомы, может меняться при хронической гипер- или гипогликемии [6, 9, 35]. До конца механизмы изменения порогового значения остаются не выясненными.

Диагностика гипогликемии

Невозможно определить такой уровень концентрации глюкозы в сыворотке, ниже которого всегда

наступает нейрогликопения, а выше которого она невозможна. Чаще всего симптомы возникают при уровне глюкозы менее 3 ммоль/л (54 мг%) [5, 20, 27]. Тем не менее у больных сахарным диабетом с плохим метаболическим контролем симптомы могут возникать при более высоком уровне [6, 9, 35], тогда как пациенты с частыми эпизодами гипогликемии могут не иметь симптомов при более низких значениях [6]. На практике в качестве порога гипогликемии часто используется тощачовый уровень глюкозы менее 2,8 ммоль/л (50 мг%). При определении концентрации глюкозы необходимо учитывать, что в условиях гипогликемии разница между венозной и артериальной концентрациями глюкозы может достигать 30% ввиду усиленного поглощения глюкозы периферическими тканями. Кроме того, искусственно заниженный уровень глюкозы может явиться результатом гликолиза (*in vitro*), особенно при наличии значительного лейкоцитоза или полицитемии. Для диагностики гипогликемии исторически применяется триада Уиппла (Whipple), состоящая из:

- симптомов, характерных для гипогликемии;
- низкой концентрации глюкозы в плазме;
- исчезновения симптомов при коррекции уровня глюкозы после ее введения пациенту.

Классификация гипогликемии

На основании патогенетических механизмов, лежащих в основе снижения уровня глюкозы в плазме, принято разделять гипогликемию на тощачовую (постабсорбтивную) и постпрандиальную (реактивную).

Тощачовая гипогликемия может являться результатом действия лекарственных препаратов, алкоголя, проявлением тяжелого заболевания (почечная недостаточность, печеночная недостаточность), недостатка контринсулярных гормонов, опухолевого процесса, эндогенного гиперинсулинизма, включая бета-клеточные опухоли, метаболические нарушения (у детей и подростков).

Постпрандиальная (реактивная) гипогликемия часто возникает как результат наследственной недостаточности ферментов, вследствие хирургического вмешательства на желудке (демпинг-синдром). Кроме этого возможны идиопатические варианты (постпрандиальные идиопатические гипогликемии), когда выявляется четкая связь эпизодов гипогликемии с приемом смешанной пищи.

Лекарственные препараты

Лекарственные препараты, используемые для лечения диабета, являются наиболее частой причиной гипогликемии [4, 16]. Инсулин, и в особенности препараты сульфонилмочевины, принимаются либо по ошибке, либо с целью самоповреждения.

Этанол метаболизируется до ацетальдегида и затем ацетата (при участии алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы соответственно). Потребление этанола приводит к истощению запасов НАДФ — кофактора, без которого невозможен процесс глюконеогенеза из большинства предшественников. Этанол также угнетает секрецию кор-

тизола и гормона роста [37] и, возможно, адреналина и глюкагона в ответ на гипогликемию [14, 37]. Гипогликемия развивается при длительном употреблении алкоголя, когда наступает истощение запасов гликогена в печени.

Высокие дозы салицилатов (5—6 г в день) могут приводить к гипогликемии, точный механизм развития которой неизвестен.

Пентамидин — препарат, используемый для лечения пневмоцистной пневмонии у лиц с иммунодефицитом, — также может вызывать гипогликемию. Препарат оказывает прямое цитотоксическое действие на бета-клетки, вызывая выброс эндогенного инсулина и в конечном итоге вторичный диабет.

Гипогликемия была описана при использовании целого ряда других лекарственных средств (ципрофлоксацин, пропранолол, кетоконазол, изониазид, ацетаминофен, индометацин, фуросемид, флюоксетин, галоперидол, циметидин, фенитоин, энфлюран и т. д.). Тем не менее при этом почти всегда присутствовали другие потенциальные причины.

Большинство случаев гипогликемии при использовании пропранолола было описано у пациентов, получавших терапию инсулином [29]. Несмотря на теоретическую возможность подавления симптомов гипогликемии у пациентов с диабетом, достоверно продемонстрировать увеличение количества гипогликемических эпизодов не удалось. Тем не менее при необходимости использования бета-блокаторов предпочтение, вероятно, следует отдавать более селективным препаратам.

Эндокринные заболевания

Среди гормональных причин гипогликемии следует выделить гиперинсулинизм и недостаточность контринсулярных гормонов.

У взрослых с недостаточностью секреции кортизола и/или гормона роста гипогликемия, как правило, не развивается [31]. Тем не менее тощачовая гипогликемия может развиваться у детей младше 5 лет и в особенности в период новорожденности [10, 36]. Заместительная терапия кортизолом у таких пациентов более эффективна, чем терапия гормоном роста [32, 34]. Предложено несколько механизмов терапевтического действия кортизола в подобной ситуации. Во-первых, было показано, что, кроме стимуляции глюконеогенеза, кортизол также увеличивает поступление ряда субстратов глюконеогенеза в печень и почки [22, 25, 34]. Во-вторых, недостаток кортизола снижает секрецию адреналина [3]. Глюкагон, секреция которого не нарушена у пациентов с гипопитуитаризмом, способствует поддержанию нормального уровня гликемии до тех пор, пока существуют достаточные запасы гликогена [26].

В литературе есть данные о развитии гипогликемии у пациента с изолированной недостаточностью глюкагона [12]. Другой случай развития гипогликемии, связанный с недостаточной секрецией глюкагона [13, 23], отличается тем, что у пациента также имела место недостаточность секреции кортизола и гормона роста.

Известно, что гипогликемия не развивается у взрослых после двусторонней адренэктомии, которым проводят заместительную терапию кортикостероидами [7]. Тем не менее гипогликемия может являться результатом недостатка адреналина у детей с кетогической гипогликемией. При этом наблюдается хороший терапевтический ответ на эфедрин [24, 33].

На практике сниженный уровень контринсулярных гормонов в период спонтанной тощаковой гипогликемии не должен оставаться без внимания.

Гипогликемия при опухолевых процессах

Гипогликемия описана при ряде опухолевых процессов. Как правило, это злокачественные опухоли значительного размера, такие как гепатома, аденокарцинома, карциноид, саркома, лимфома. Гипогликемия, вероятно, является результатом значительно повышенного уровня метаболизма глюкозы [21].

В литературе имеются данные о случаях гипогликемии как следствия эктопической секреции инсулина [19].

Продукция опухолью инсулиноподобного фактора роста II (ИФР-II, или так называемого "большого ИФР", неспособного нормально связываться с белками-переносчиками) также может приводить к гипогликемии [17]. В этом случае диагноз не вызывает затруднений, так как опухоль, как правило, уже достаточно велика, чтобы вызвать клинические проявления, а уровни инсулина, С-пептида и проинсулина снижены во время эпизода спонтанной гипогликемии.

Эндогенный гиперинсулинизм

К повышению уровня эндогенного инсулина может приводить инсулинома, функциональное нарушение бета-клеток (гиперфункция без морфологического субстрата), наличие антител к инсулину или бета-клеткам поджелудочной железы.

Основным критерием диагностики избытка инсулина является отсутствие подавления его секреции (оценивается по уровням С-пептида и инсулина) в момент спонтанной гипогликемии. При экзогенном введении инсулина уровень С-пептида будет низким, часто ниже порога определения [8].

Воздействие сульфонилмочевины и наличие инсулиномы приведут к повышению уровней инсулина, С-пептида и проинсулина, однако сульфонилмочевину можно определить лабораторно. Проблема заключается в том, что каждый препарат требует постановки отдельной реакции, а появление новых препаратов осложняет тестирование.

Интересен механизм развития гипогликемии при выработке антител к инсулину (синдром Хираты) [1, 22]. Инсулин, секретировавшийся в ответ на принятие пищи, связывается с циркулирующими антителами, образуя иммунные комплексы. Последующая гипогликемия возникает при замедленном высвобождении инсулина из комплексов с антителами в тощаковую фазу.

Описаны случаи развития гипогликемии как следствие наличия антител к инсулиновому рецеп-

тору [22]. При этом наблюдается высокий уровень инсулина при низком уровне проинсулина и С-пептида, так как антитела препятствуют нормальному клиренсу инсулина.

Описаны также случаи эктопической секреции инсулина опухолевой тканью [19].

Клинический случай (продолжение)

В процессе наблюдения в блоке интенсивной терапии с часовым контролем глюкозы капиллярной крови было отмечено многократное снижение уровня глюкозы — менее 50 мг%. Пациентке каждый раз проводили внутривенное болюсное введение 50% глюкозы. Во время гипогликемического эпизода было выполнено определение инсулина, С-пептида, ИФР-II, антител к инсулину, антител к инсулиновому рецептору и сульфонилмочевины. Также были определены уровни контринсулярных гормонов.

Результаты: глюкоза — 27 мг%, кортизол — 7,2 мкг% (01—25), ИФР-II — отрицательный, С-пептид — менее 0,5 нг/мл (0,8—3,1 нг/мл), глюкагон < 50 пг/мл (менее 10 пг/мл), гормон роста — 10,1 нг/мл (менее 10 нг/мл), инсулин — 45 мкМЕ/мл, проинсулин — 5,2 пмоль/л (менее 8,8 пмоль/мл). Таким образом, было выявлено значительное снижение уровня С-пептида при повышенном уровне инсулина — убедительное доказательство искусственной природы гипогликемии.

Установлен диагноз экзогенного введения инсулина. Пациентка отрицала введение инсулина. На консультацию вызван психиатр.

Диагностический подход к взрослому пациенту с установленной тощаковой гипогликемией, не страдающему сахарным диабетом

При тощаковом уровне глюкозы более 70 мг% диагноз гипогликемии исключается. Уровни 50—70 мг% требуют проведения 72-часовой пробы с голоданием в условиях стационара. При установлении уровня глюкозы в плазме венозной крови менее 50 мг% рекомендовано одновременное определение уровней инсулина, С-пептида, сульфонилмочевины и, возможно, антител к инсулину. При повышенном уровне инсулина и С-пептида эндогенный гиперинсулинизм считается доказанным (инсулинома, сульфонилмочевина, антитела к инсулину). При сниженном уровне С-пептида, высоком уровне инсулина и отсутствии антител к инсулиновому рецептору имеет место экзогенное введение инсулина.

Итак, пациентка жива, угроза жизни ликвидирована, причина болезненного состояния установлена. Что делать дальше?

Остается решить вопросы, связанные с природой жизнеугрожающего использования лекарств и необходимостью иницировать дальнейшее психиатрическое вмешательство.

Комментарий психиатра (И. Г. Трасковецкая, врач-психиатр г. Радужный)

Употребление препаратов без назначения врача — нередкое явление. Какие цели при этом преследует пациент? Существует несколько разных мотивов (и несколько разных целей):

1. Применение лекарственного средства для самолечения в соответствии с теми показаниями и действием, которые "известны" пациенту. Откуда известны? Из общения с родственниками, знакомыми, которым именно это лекарственное средство "помогло", из рекламы.

2. Употребление лекарств с целью осознанного самоповреждения. Предполагая, что вещество может вызвать смерть, пациент с суицидальными намерениями может принять лекарство, предполагая смертельный исход, даже не имея точной информации о необходимой для этого дозировке, скорости наступления смерти и возможных препятствиях умиранью. (Яды с мгновенным действием обычно лекарствами не являются. Поэтому смерть вследствие приема лекарств хоть и является высоко вероятной, однако не всегда наступает. При современном уровне развития медицины достаточно высока вероятность того, что помощь подоспеет вовремя.)

3. Употребление лекарств с осознанием возможных фатальных последствий, но без цели умереть.

В эту категорию можно отнести две большие группы происшествий — парасуицид (имитация самоубийства) и имитация наличия серьезного заболевания. В обоих случаях конечная цель — привлечение внимания к личности, однако есть принципиальное отличие между двумя этими ситуациями. В случае парасуицида пациент извещает максимальное количество людей о приеме лекарства и доводит до сведения "нужных" фигурантов (тех, на кого предполагается оказать влияние) факт приема препарата с целью самоубийства. Кроме того, такой пациент оставит максимум возможностей для спасения — многие парасуициденты сами звонят в службы экстренной помощи, поясняя, что приняли лекарство в слишком высокой дозе.

Иная картина складывается, когда требуется представить себя больным. В этом случае пациент будет скрывать прием не прописанных ему средств всеми возможными способами. Будучи даже пойман "с поличным" за употреблением лекарств, такой человек не всегда признается в своих мотивах и даже в самом употреблении постороннего средства тогда, когда ему оказывается помощь.

Большинство случаев немедицинского употребления лекарств требует присутствия у постели больного психиатра. Описанные варианты (кроме первого — тут, как правило, достаточно бывает квалифицированного разъяснения врачом вреда подобных действий, если употребляемые средства не несут пользы) имеют различную квалификацию согласно МКБ-10.

Врачу важно различать ситуации, в которых можно ограничиться беседой с больным, и те, когда нужно немедленно, без согласия пациента, пригласить психиатра.

Какие обстоятельства надо учитывать?

Более проста ситуация парасуицида. Когда имеются все классические обстоятельства парасуицида (прием большого количества таблеток, имеющихся в домашней аптечке, оповещение о целях такого действия, соответствующие объяснения врачу, оказывающему помощь), желателен уделить время беседе с таким пациентом, чаще всего женщиной. Проявите сочувствие, объясните пациентке парадоксальность такого способа достижения цели. Ведь, как правило, преследуемая цель лежит в области жизни, и даже добившись ее ценой смерти не удастся насладиться плодами победы — пациентка будет мертва. К тому же "нужные люди" уже напу-

ганы и обратили внимание на ее поступок, значит, можно приступать к изменению отношений, обратившись к соответствующему консультанту (семейному психотерапевту).

Сложнее, когда пациент отрицает сам прием не прописанных лекарств, хотя для врача он является очевидным, как в приведенном клиническом наблюдении. Обратимся к МКБ-10 для вычленения важных моментов такого поведения:

F68.0 Преувеличение соматической симптоматики по психологическим причинам

Соматические симптомы, соответствующие и первоначально обусловленные установленным соматическим расстройством, заболеванием или инвалидизацией, становятся преувеличенными или пролонгированными благодаря психологическому состоянию пациента. Развивается синдром направленного на привлечение внимания (истерического) поведения, который может включать дополнительные (и обычно неспецифические) жалобы несоматической природы. Из-за боли или сниженной трудоспособности больной обычно находится в состоянии дистресса и озабочен, возможно, оправданными волнениями относительно вероятности длительной или прогрессирующей инвалидизации или болевых ощущений. Мотивирующим фактором могут быть также неудовлетворенность результатами лечения или обследований или разочарование в связи с недостаточным вниманием, которое уделяется пациенту в клинических учреждениях. В некоторых случаях представляется очевидной связь мотивации с возможностью получения финансовой компенсации за несчастные случаи или травмы, но даже после успешного юридического разрешения ситуации этот синдром необязательно быстро исчезает (МКБ-10).

Эти общие указания важны для формирования представления о расстройстве. Частный случай, описанный в нашем наблюдении, будет квалифицирован как F68.1 — Умышленное вызывание или симулирование симптомов или инвалидности физического или психологического характера (поддельное нарушение).

В описании данного расстройства важным в нашем случае является следующее:

"Мотивация к такого рода поведению почти всегда носит неясный и предположительно внутренний характер, а состояние лучше всего интерпретируется как расстройство, связанное с принятием роли больного. Лица с таким типом поведения обычно обнаруживают признаки ряда других выраженных аномалий личности и взаимоотношений" (МКБ-10).

Понятно, что добиться признания в немедицинском употреблении лантуса (для нашей пациентки это наиболее вероятно, так как ее отец страдает сахарным диабетом и получает лантус, т. е. препарат доступен пациентке и вызывает описанную клиническую гипогликемию) шансов нет.

Более того, при попытке такого "обвинения" пациентка способна дать нешуточный отпор. Суть расстройства, однако, предполагает, что прекра-

вить прием лекарства — задача неотложная и трудная. Решать эту задачу должен психиатр.

Основания для того, чтобы без согласия (а, возможно, и ведома) пациентки пригласить психиатра в нашей стране изложены в "Законе о психиатрической помощи и правах граждан при ее оказании в РФ" от 02.07.92. Во-первых, согласно статье 20 Закона, "установление диагноза психического заболевания, принятие решения об оказании психиатрической помощи в недобровольном порядке либо дача заключения для рассмотрения этого вопроса являются исключительным правом врача-психиатра или комиссии врачей-психиатров". Следовательно, при подозрении на немедицинское употребление лекарств врачу следует немедленно связаться с дежурным психиатром и вызвать его к постели больного. Во-вторых, психиатр будет руководствоваться двумя из трех оснований для недобровольной госпитализации, согласно статье 29 Закона: его непосредственной опасности для себя или окружающих и существенным вредом здоровью пациента вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи.

Какова будет дальнейшая тактика в ведении пациентки — вопрос специальный, и вряд ли следует его развернуто здесь рассматривать. Единственное, что нужно пояснить, — важным является анамнез, собранный при первичном осмотре пациентки, поскольку в дальнейшем ее рассказ может существенно корректироваться в попытках диссимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 43, № 4. — С. 48—51.
2. Amiel S. A., Simonson D. C., Tamborlane W. V. et al. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 518—522.
3. Amiel S. A., Sherwin R. S., Simonson D. C. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 901—907.
4. Artavia-Loria E., Chaussian J. L., Bougneres P. F., Job J. C. // Acta Endocrinol. (Scand.). — 1986. — Vol. 279. — Suppl. — P. 275—277.
5. Benn J. J., Firth R. G. R., Sönksen P. H. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1990. — Vol. 32. — P. 769—780.
6. Bleicher S. J., Levy L. J., Zarowitz H. et al. // Clin. Res. — 1970. — Vol. 19. — P. 355.
7. Boyle P. J., Schwartz N. S., Shah S. D. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1487—1492.
8. Boyle P. J., Cryer P. E. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260. — P. E395—E402.
9. Court J. M., Dunlop M. E., Boulton T. J. C. // Arch. Dis. Childh. — 1974. — Vol. 49. — P. 63—65.
10. Cryer P. E. Hypoglycemia: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. — New York, 1997.
11. Daughaday W. H., Emanuele M. A., Brooks M. H. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1434—1440.
12. Fanelli C., Pampanelli S., Epifano L. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 797—807.
13. Fischer K. F., Lees J. A., Newman J. H. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 1245—1250.
14. Frizzell R. T., Campbell P. J., Cherrington A. D. // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 51—70.
15. Grunberger G., Weiner J. L., Silverman R. et al. // Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 108. — P. 252—257.
16. Haymond M. W., Karl I., Weidon V. V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 42. — P. 846—856.
17. Hesse B., Pedersen J. T. // Acta Med. Scand. — 1973. — Vol. 193. — P. 551—552.
18. Hirata Y., Tominaga M., Ito J. I. et al. // Ann. Intern. Med. — 1974. — Vol. 81. — P. 214—218.
19. Kolaczynski J. W., Ylikahri R., Hrkonen M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 384—388.
20. Kollee L. A., Monnens L. A., Cefka V. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1978. — Vol. 53. — P. 422—424.
21. Lecavalier L., Bolli G., Cryer P. et al. // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — P. E844—E851.
22. Maleribi D., Liberman B., Guirno-Filho A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1988. — Vol. 28. — P. 415—422.
23. Malouf R., Brust J. C. M. // Ann. Neurol. — 1985. — Vol. 17. — P. 421—430.
24. Mitrakou A., Ryan C., Veneman T. et al. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260. — P. E67—E74.
25. Mitrakou A., Mokan M., Ryan C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 462—465.
26. Mitrakou A., Fanelli C., Veneman T. et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 834—839.
27. Olefsky S., Bailey L., Samols E. et al. // Lancet. — 1962. — Vol. 2. — P. 378—380.
28. Rizza R. A., Cryer P. E., Gerich J. E. // J. Clin. Invest. — 1979. — Vol. 64. — P. 62—71.
29. Rizza R. A., Mandarino L., Gerich J. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 54. — P. 131—138.
30. Rosenbloom A. L., Tiwary C. M. // Arch. Dis. Child. — 1972. — Vol. 47. — P. 924—926.
31. Rudman D., Moffitt S. D., Fernhoff P. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 53. — P. 722—729.
32. Santiago J. V., Clarke W. L., Shah S. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 877—883.
33. Schwartz N. S., Shah S. D., Clutter W. E. et al. // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 79. — P. 777—781.
34. Towler D. A., Havlin C. E., Craft S. et al. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 1791—1798.
35. Vidnes J., Oyaseater S. // Pediatr. Res. — 1977. — Vol. 11. — P. 943—949.
36. Voorhees M. L., Jakubowski A. F., MacGillivray M. H. // Pediatr. Res. — 1981. — Vol. 15. — P. 912—915.
37. Wolfsdorf J. I., Sadeghi-Nejad A., Senior B. // Metabolism. — 1983. — Vol. 32. — P. 457—462.

Поступила 25.07.05