

М.Г. Ипатова<sup>1,2</sup>, П.В. Шумилов<sup>1</sup>, С.П. Блох<sup>2</sup>, Д.Л. Шагалова<sup>1</sup>, Ю.Г. Мухина<sup>1</sup>**ОСОБЕННОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШВАХМАНА–ДАЙМОНДА**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, <sup>2</sup>ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, Москва, РФ

Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) — заболевание, характеризующееся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ПЖ), гематологическими нарушениями, задержкой роста и костными аномалиями. Заболевания ПЖ, протекающие с экзокринной недостаточностью, имеют высокий риск развития сахарного диабета. Цель исследования – изучить экзокринную и эндокринную функции ПЖ у детей с СШД. Материалы и методы исследования: для изучения экзокринной функции ПЖ оценивали уровень амилазы в крови, результаты копрологического исследования и эластазы кала-1. Функцию эндокринной секреции ПЖ оценивали на основании определения глюкозы натощак, уровня С-пептида, инсулина. Всем детям было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Результаты: в нашем исследовании у всех детей с СШД наблюдалась выраженная экзокринная недостаточность ПЖ, которая ассоциирована с низким уровнем амилазы в крови. Тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ у детей с СШД сочетается с гипохолестеринемией, что требует назначения заместительной ферментной терапии в высоких дозах. В исследуемой нами группе не было выявлено клинически значимых нарушений углеводного обмена.

**Ключевые слова:** синдром Швахмана–Даймонда, экзокринная недостаточность, поджелудочная железа, углеводный обмен, дети.

**Цит.:** М.Г. Ипатова, П.В. Шумилов, С.П. Блох, Д.Л. Шагалова, Ю.Г. Мухина. Особенности экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы у детей с синдромом Швахмана–Даймонда. Педиатрия. 2017; 96 (6): 48–52.

M.G. Ipatova<sup>1,2</sup>, P.V. Shumilov<sup>1</sup>, S.P. Blokh<sup>2</sup>, D.L. Shagalova<sup>1</sup>, Yu.G. Mukhina<sup>1</sup>**PECULIARITIES OF PANCREAS EXOCRINE AND ENDOCRINE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH SHWACHMAN–DIAMOND SYNDROME**<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University;  
<sup>2</sup>N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia

Shwachman–Diamond syndrome (SDS) is a disease characterized by exocrine pancreatic insufficiency, hematologic disorders, growth retardation and bone anomalies. Pancreatic diseases with exocrine insufficiency have a high risk of developing diabetes mellitus. Objective of the research – to study pancreas exocrine and endocrine functions in children with SDS. Study materials and methods: to study pancreas exocrine and endocrine functions, the level of amylase in blood, coprological examination results and fecal elastase-1 were evaluated. Endocrine secretion function was assessed on the basis of fasting glucose, S-peptide level, insulin. All children underwent ultrasonography (US) of the abdominal organs. Results: all children with SDS had marked exocrine pancreatic insufficiency, which is associated with low level of amylase

**Контактная информация:**

**Ипатова Мария Георгиевна** – к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Тел.: (499) 766-73-20, E-mail: mariachka1@mail.ru  
Статья поступила 7.08.17, принята к печати 17.11.17.

**Contact Information:**

**Ipatova Maria Georgievna** – Ph.D., associate prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1  
Tel.: (499) 766-73-20, E-mail: mariachka1@mail.ru  
Received on Aug. 7, 2017, submitted for publication on Nov. 17, 2017.

in the blood. Severe exocrine pancreatic insufficiency in children with SDS is combined with hypocholesterolemia, which requires substitution enzyme therapy in high doses. In the group studied were no clinically significant disorders of carbohydrate metabolism.

**Keywords:** *Shwachman–Diamond syndrome, exocrine insufficiency, pancreas, carbohydrate metabolism, children.*

**Quote:** *M.G. Ipatova, P.V. Shumilov, S.P. Blokh, D.L. Shagalova, Yu.G. Mukhina. Peculiarities of pancreas exocrine and endocrine functions in children with Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 48–52.*

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ) — одна из актуальных проблем современной медицины. Значимость патологии обусловлена тем, что врожденные и приобретенные заболевания ПЖ, протекающие с экзокринной недостаточностью, ассоциированы с нарушениями углеводного обмена и высоким риском развития сахарного диабета 1-го типа (СД1) [1–7]. Манифестация СД и появление клинических признаков характерно для снижения функции  $\beta$ -клеток до 20% и менее от исходного уровня [8], нарушение толерантности к углеводам может манифестировать уже на ранней стадии хронического панкреатита [9].

Среди наследственных заболеваний ПЖ, протекающих с экзокринной недостаточностью, по частоте встречаемости на первом месте стоит муковисцидоз (МВ). Медиана дебюта СД у пациентов с МВ составляет 18–21 год, более 50% пациентов старше 30 лет имеют муковисцидоз-зависимый СД (МЗСД). Распространенность МЗСД у детей младше 10 лет низкая, однако каждые последующие 5 лет жизни риск развития МЗСД увеличивается на 5% [10]. Согласно Российскому регистру пациентов с МВ частота МЗСД составляет 20,9%, нарушений углеводного обмена — 45% [11]. Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без СД: медиана выживаемости у пациентов с МЗСД — 24 года по сравнению с 32 годами у пациентов с МВ, но без СД. За 2–4 года до манифестации СД ухудшаются показатели нутритивного статуса, дыхательной функции [12]. СД увеличивает риск смерти пациентов с МВ в период ожидания трансплантации легких [12].

Второй по частоте врожденной патологией ПЖ является синдром Швахмана–Даймонда (СПД). Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся экзокринной недостаточностью ПЖ, цитопениями (нейтропениями и анемиями) и костными аномалиями [13]. По предварительным оценкам, распространенность заболевания составляет 1:50 000–1:76 000 населения [14]. Частота СПД в Российской Федерации неизвестна.

В основе заболевания лежат мутации гена *SBDS*, который кодирует белок SBDS. На сегодняшний день точные функции этого белка изучены недостаточно. Однако известно, что белок SBDS в небольшом количестве экспрессируется в клетках практически всех органов и тканей

человеческого организма, и в наибольшем количестве этот белок обнаруживается в клетках ПЖ, костного мозга и костной ткани [15–18]. Этим обусловлено преимущественное поражение данных органов и систем. Описаны случаи СД у пациентов с СПД [19–21].

Как и МВЗД, СД при СПД относится к специфическому типу СД, сочетающегося с генетическим синдромом, при котором наряду со значительными нарушениями экзокринной части ПЖ наблюдается недостаточность секреторной функции  $\beta$ -клеток, ведущей к развитию инсулинового дефицита, редким развитием острого кетоза или кетоацидотического состояния в момент манифестации СД и требующего обязательного назначения инсулинотерапии [19, 22, 23]. В этиологической классификации СД (ISPAD, 2009) СД при СПД относится к 3-й группе: «III. Другие специфические типы СД. Болезни экзокринной части поджелудочной железы» [24].

Цель исследования: изучить особенности экзокринной и эндокринной функций ПЖ у детей с СПД.

#### Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное этическим комитетом Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова.

Исследование проводилось на базе Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова. Были обследованы 14 детей с СПД — 6 девочек и 8 мальчиков в возрасте от 1 года 1 мес до 12 лет (средний возраст 3,97 лет) с генетическим подтвержденным СПД.

Для изучения экзокринной функции ПЖ оценивали уровень амилазы в крови, результаты копрограммы и эластазы-1 в кале стандартными методами. Функцию эндокринной секреции ПЖ оценивали на основании определения уровня глюкозы, уровня С-пептида, инсулина стандартными методами. Показатели углеводного обмена у детей определяли однократно утром натощак, последний прием пищи накануне в 20.00–21.00. Всем детям было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Все пациенты получали заместительную терапию препаратами панкреатина в минимикросферах (Креон) в средней дозе 3535 ЕД/сут (табл. 1), препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 1–5 мкг/кг по индивидуальной схеме, курсами — жирорастворимые витамины А, D,

Е, К, препараты кальция, урсодезоксихолевую кислоту, адemetионин и пробиотики. Также дети получали дополнительно лечебное питание (5 детей – смесь Нутрини Энергия, 6 детей в связи с непереносимостью белков коровьего молока – Пептамен Джуниор, 3 детей в связи с тяжелым течением atopического дерматита – смесь на основе аминокислот – Неокейт).

Статистическую обработку проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена: значения коэффициента равные 0,3 и менее – показатели слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 – показатели умеренной тесноты связи; значения 0,7 и более – показатели высокой тесноты связи. Статистическую значимость полученного коэффициента оценивали при помощи t-критерия Стьюдента.

### Результаты

У всех детей наблюдались лабораторные признаки экзокринной недостаточности ПЖ в виде снижения эластазы-1 в кале: у 11 пациентов – тяжелой степени (эластаза-1 в кале менее 100 мкг/г), у 3 детей – умеренной степени (эластаза-1 в кале менее 200 мкг/г). Среднее значение эластазы-1 в кале составило 72,1 мкг/г. Изменения в копрологическом анализе на фоне приема панкреатина в минимикросферах: у 11 детей (79%) отмечалось наличие нейтрального жира в малом количестве; у 7 детей выявлены жирные кислоты (у 3 – в малом количестве и у 4 – в умеренном количестве); у 11 детей (79%) отмечалось наличие солей желчных кислот (мыла) в копрограмме (у 3 детей в большом количестве, у 3 – в умеренном и у 5 – в малом количестве соответственно) (табл. 1). У 11 из 14 детей (79%) наблюдалось снижение уровня амилазы крови до 16,2 Ед/л (4–19 Ед/л) при норме 22–80 Ед/л. Только у 3 детей уровень амилазы в сыворотке крови был в пределах референтных значений. Следует отметить, что это были дети, у которых эластаза кала была более 100 мкг/г. Низкий уровень холестерина (ХС) – в среднем 2,86 ммоль/л (норма 3,5–5,2 ммоль/л) – наблюдался у 13 детей (92,8%). Лишь у одного ребенка уровень ХС в сыворотке крови был в норме и составил 3,9 ммоль/л.

При анализе показателей амилазы сыворотки крови, ХС, фекальной эластазы, показателей копрограммы, дозы ферментозаместительной терапии у детей с СПД нами была выявлена обратная сильная корреляционная связь уровня ХС и дозы панкреатина; уровня эластазы-1 в кале и количества солей желчных кислот в копрограмме ( $rS=-0,804$  и  $rS=-0,716$  соответственно); прямая умеренная корреляционная связь между количеством нейтрального жира и мылами в копрограмме ( $rS=0,666$ ,  $p<0,05$ ).

Полученные результаты можно объяснить следующим образом: низкие значения эластазы кала и стеаторея в копрограмме являются маркерами экзокринной недостаточности ПЖ. Выраженная стеаторея в копрологическом исследовании у детей с СПД обусловлена

потерей липидов со стулом, и, как следствие, низкими значениями ХС в сыворотке крови. Следовательно, необходима коррекция дозы панкреатина с целью снижения или ликвидации стеатореи среди наблюдаемых пациентов, что приведет к нормализации уровня ХС.

Все пациенты имели изменения на УЗИ органов брюшной полости: у большинства (71,4%) в виде увеличения размеров ПЖ, повышения эхогенности паренхимы, реже (28,6%) – в виде ее неоднородности. Видимо, это обусловлено жировой дистрофией ПЖ, которая характерна для США [13–15].

При изучении эндокринной функции ПЖ у пациентов с США уровень инсулина был в пределах нормативных значений, за исключением одного ребенка, у которого отмечалась гипогликемия до 2,17 ммоль/л (табл. 2). Показатель инсулина у данного ребенка также был ниже нормы и составил 2,03 мкЕд/мл. Уровень С-пептида у 9 детей (64% случаев) был снижен по отношению к нижнему референтному значению и в среднем составил 0,72 нг/мл. Уровень гликемии натощак в исследуемой группе, за исключением одного ребенка, был в пределах референтных значений и составил  $4,45\pm 0,27$  ммоль/л (норма 3,3–6,1 ммоль/л). Учитывая отсутствие гипергликемии и повышения инсулина выше референтных значений, определение индекса НОМА-IR было нецелесообразно.

Золотым стандартом выявления нарушения углеводного обмена служит глюкозо-толерантный тест, который, как правило, не проводится детям младше 10 лет. Средний возраст наблюдаемых детей составил около 4 лет, поэтому данное исследование не проводилось. Показатели углеводного обмена у детей определялись однократно утром натощак, последний прием пищи накануне в 20.00–21.00.

При анализе показателей углеводного обмена и панкреатической амилазы обращало на себя внимание, что у детей с низким уровнем амилазы наблюдался и низкий уровень С-пептида в сыворотке крови, однако достоверной корреляции амилазы с С-пептидом получено не было.

### Обсуждение

В нашем исследовании у детей с США выраженная экзокринная недостаточность ПЖ ассоциируется с низким уровнем амилазы в крови. В исследованиях на экспериментальных моделях было показано, что инсулин увеличивает высвобождение ферментов ПЖ, особенно амилазы, в ответ на действие регуляторных гастроинтестинальных гормонов [25]. Известно, что инсулин оказывает трофическое действие на ацинарные клетки с помощью специального рецептора IGF-1 (англ. insulin like growth factor-1, инсулиноподобный фактор роста 1): ближайшие к островкам ацинарные клетки имеют большие размеры и содержат больше гранул с ферментами. Соответственно, при снижении активно-

## Результаты лабораторного обследования и дозы заместительной ферментотерапии у детей с СШД

Пациенты	Возраст	Холестерин, ммоль/л	Результаты копрограммы			Эластаза-1, мкг/г кала	Амилаза крови, Ед/л	Доза липазы, Ед/кг/сут
			нейтральный жир*	жирные кислоты*	мыла*			
1	5 лет 1 мес	3,1	+	–	++	28	19	6000
2	3 года 6 мес	2,91	+	–	+	56	6	5500
3	6 лет 7 мес	2,72	–	–	+	78	10	4100
4	2 года 4 мес	2,62	+	++	++	28	16	6000
5	12 лет 7 мес	3,9	+	–	–	106	48	3300
6	8 лет 1 мес	3,4	+	–	+	89	18	3600
7	2 года 8 мес	2,9	–	+	–	96	6	4000
8	2 года 3 мес	3,01	+	–	++	86	11	2000
9	1 год	2,54	+	–	+++	16	4	3000
10	2 года 4 мес	3,01	–	+	–	86	12	2200
11	1 год 1 мес	1,3	+	++	+++	18	11	3800
12	1 год 3 мес	2,65	+	++	+	128	23	1800
13	6 лет 2 мес	3,4	+	+	+	180	28	1200
14	1 год 6 мес	2,64	+	++	+++	15	16	3000

\*Отсутствует, +мало, ++умеренно, +++большое количество.

Таблица 2

## Показатели, характеризующие эндокринную функцию ПЖ у детей с СШД

Пациенты	Возраст	Глюкоза, ммоль/л (норма 3,3– 6,1 ммоль/л)	С-пептид, нг/мл (норма 0,8– 1,89 нг/мл)	Инсулин, мкЕд/мл (норма 3– 17 мкЕд/мл)
1	5 лет 1 мес	4,68	0,79	7,09
2	3 года 6 мес	4,89	0,47	2,03
3	6 лет 7 мес	5,05	0,89	5,12
4	2 года 4 мес	4,52	0,701	3,42
5	12 лет 7 мес	4,67	0,711	4,1
6	8 лет 1 мес	4,8	0,69	6,2
7	2 года 8 мес	4,1	0,44	7,4
8	2 года 3 мес	4,82	0,56	6,8
9	1 год	3,51	0,58	6,6
10	2 года 4 мес	4,85	0,56	6,3
11	1 год 1 мес	2,17	1,17	2,03
12	1 год 3 мес	4,7	0,82	7,24
13	6 лет 2 мес	4,67	0,81	3,13
14	1 год 6 мес	4,9	0,88	4,4

сти и количества  $\beta$ -клеток может наблюдаться негативное влияние низкого уровня инсулина на экзокринную секрецию. Среди наблюдаемых детей только у одного ребенка выявлено снижение уровня инсулина ниже референтных значений. Обращает на себя внимание, что у данного пациента была белково-энергетическая недостаточность III степени. Помимо снижения инсулина отмечались гипогликемия до 2,17 ммоль/л и гипохолестеринемия до 1,3 ммоль/л. Следует отметить, что у данного ребенка диагноз СШД был поставлен за 2 недели до госпитализации в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. Назначение высоких доз ферментов до момента госпитализации не проводилось.

С-пептид – белок, отщепляющийся в процессе биосинтеза от проинсулина, предшественника инсулина. По количеству С-пептида судят о сохранности инсулинсекреторной способности  $\beta$ -клеток ПЖ [26]. По данным литературы, уро-

вень С-пептида менее 0,4 нмоль/л (1,2 нг/мл) является риском развития СД. В исследуемой нами группе пациентов показатель С-пептида в 64% случаев был снижен по отношению к нижнему референтному значению, однако ни у одного ребенка данный показатель не снижался ниже 0,4 нмоль/л. Учитывая, что для детей с СШД характерна нутритивная недостаточность, то низкий показатель С-пептида можно расценивать как компенсаторную возможность организма в поддержании нормогликемии.

Однако учитывая, что частота встречаемости СД, обусловленного МВ, растет по мере увеличения возраста и составляет 9% у 5–9-летних, 26% – у 10–20-летних и 50% к 30 годам [10], необходим дальнейший динамический контроль за показателями углеводного обмена у пациентов с СШД. Учитывая имеющиеся сведения о частоте манифестации МЗСД и быстрых темпах ее роста с возрастом пациентов, необходим дальнейший

динамический контроль за показателями углеводного обмена у пациентов с СШД, а также целесообразна подготовка диагностических критериев раннего выявления нарушений углеводного обмена при СШД, как это представлено для МЗСД [11, 24].

### Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что пациенты с СШД нуждаются в тщательном контроле как экзокринной, так и эндокринной функциями ПЖ. Патогномичным для данного синдрома являются низкие значения амилазы и ХС в сыворотке крови, эластазы-1 в кале и стеаторея. Эти показатели в сочетании с нейтропенией могут быть использованы в качестве диагностических критериев СШД.

### Литература

1. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1984; 112: 373–377.
2. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2014; 15 (Suppl. 20): 65–76.
3. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol.* 2011; 11: 279–294.
4. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998; 33: 880–889.
5. Lankisch PG, Loehr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion.* 1993; 54: 148–155.
6. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит. Новый медицинский журнал. 1997; 2: 7–11.
7. Коротько Г.Ф. Роль панкреатической экзокреции в пищеварительном конвейере. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2007; 3: 35–40.
8. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecalelastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tube less pancreatic function test. *Gut.* 1996; 39: 580–586.
9. Christopher J. Taylor, Kathy Chen, Karoly Horvath, David Hughes, Mark E. Lowe, Devendra Mehta, Abraham I. Orabi, Jeremy Screws, Mike Thomson, Stephanie Van Biervliet, Henkjan J. Verkade, Sohail Z. Husain, and Michael Wilschanski. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *JPGN.* 2015; 61: 144–153.
10. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, Ginoux T, Kassai-Koupai B, Mazur S, Rabilloud M, Remontet L, Reix P. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017; 30 (1): 27–35.
11. Регистр больных муковисцидозом в России за 2015 г. 73 с. [http://mukoviscidoz.org/doc/registr/\\_Registre\\_2015%20\[210x290\]%20\(1\).pdf](http://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2015%20[210x290]%20(1).pdf)
12. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, Kapellen T, Klamt S, Gebhardt J, Kiess W, Prenzel F. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017; 30 (8): 815–821. doi: 10.1515/jpem-2017-0005.
13. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J. Pediatr.* 1964; 65: 645–663.
14. Goobie S, Popovic M, Morrison J, Ellis L, Ginzberg H, Boocock GR, Ehtesham N, Bétard C, Brewer CG, Roslin NM, Hudson TJ, Morgan K, Fujiwara TM, Durie PR, Rommens JM. Shwachman–Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68 (4): 1048–1054.
15. Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J, Dodge J, Toiviainen-Salo S, Makitie O, Kerr E, Zeidler C, Shimamura A, Shah N, Cipolli M, Kuijpers T, Durie P, Rommen J, Siderius L, Liu JM. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman–Diamond syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1242: 40–55.
16. Austin KM, Leary RJ, Shimamura A. The Shwachman–Diamond SBDS protein localizes to the nucleolus. *Blood.* 2005; 106 (4): 1253–1258.
17. Austin KM, Gupta ML, Coats SA, Tulpule A, Mostoslavsky G, Balazs AB, Mulligan RC, Daley G, Pellman D, Shimamura A. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman–Diamond syndrome. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (4): 1511–1518.
18. Cipolli M, D’Orazio C, Delmarco A, Marchesini C, Miano A, Mastella G. Shwachman’s syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29 (3): 265–272.
19. Kamoda T, Saito T, Kinugasa H, Iwasaki N, Sumazaki R, Mouri Y, Izumi I, Hirano T, Matsui A. A Case of Shwachman–Diamond Syndrome Presenting With Diabetes From Early Infancy. *Diabetes Care.* 2005; 28 (6): 1508–1509.
20. Filippi L, Tronchin M, Pezzati M, Chiti G, Dani C, Vichi GF, Rubaltelli FF. Shwachman syndrome in a preterm newborn associated with transient diabetes mellitus. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 34: 219–223.
21. Gana S, Sainati L, Frau MR, Monciotti C, Poli F, Cannioto Z, Comelli M, Danesino C, Minelli A. Shwachman–Diamond syndrome and type 1 diabetes mellitus: more than a chance association? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119 (10): 610–612.
22. Akdogan MF, Altay M, Denizli N, Gucun M, Tanrikulu S, Duranay M. A rare case: Shwachman–Diamond syndrome presenting with diabetic ketoacidosis. *Endocrine.* 2011; 40 (1): 146–147.
23. Консенсус ISPAD по клинической практике. Рагнар Ханас, Ким С. Донахью, Джорджианна Клингенсмит, Питер Д.Ф. Свифт. Пер. с англ. Черновой Т.О. Петеркова В.А., ред. М.: Изд. LifeScan, 2009: 233.
24. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Координаторы: Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. М., 2016: 204 с.
25. Singh J, Adeghate E. Effects of islet hormones of nerve mediated and acetylcholine evoked secretory responses in the isolated pancreas of normal and diabetic rats. *Int. J. Mol. Med.* 1998; 1: 627–634.
26. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, ред. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011: 808 с.