

**ОБЗОРИ
REVIEWS**
КОСТНИ ПРОМЕНИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗА
Б. Найденова-Стоева

Детска клиника, УМБАЛ „Александровска” – София

BONE ALTERATIONS IN CYSTIC FIBROSIS
B. Naydenova-Stoeva

Pediatric Clinic, UMHAT “Aleksandrovskia” – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Муковисцидозата е най-честото генетично заболяване, с най-висока честота сред бялата раса. Все по-агресивното патогенетично лечение на болестта резултира в подобро качество и продължителност на живота на болните от муковисцидоза. Така клиничната симптоматика се обогатява с нови изяви, сред които и тези, ангажиращи костно-ставния апарат. Те са многофакторно обусловени и се изразяват във: забавен растеж на ръст и тегло; забавено развитие, включително и пубертетно; намалено качество и количество на костния минерал – остеопения и остеопороза. Намаленото качество и количество на костния минерал може да доведе до патологични фрактури и кифози много по-рано, отколкото се очаква при здрави. Те влошават състоянието на пациентите и качеството им на живот, като допълнително ги инвалидизират. Добрият контрол на заболяването е условие за предотвратяване и забавяне на посочените усложнения.</p> <p>муковисцидоза, костна плътност, костни маркери</p> <p><i>Д-р Божана Найденова-Стоева, Детска клиника, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, e-mail: jani_2005@mail.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic disease with the highest incidence among the Caucasian population. The more aggressive pathogenetic treatment of these patients can improve the quality and quantity of their life. On the other hand, the clinical symptoms become enriched with new events, among which are those related with the skeletal system. They are determined by a lot of factors. All of these factors lead to a delay in growth and weight gain, delayed pubertal development, and decreased quality and quantity of the bone mineral, resulting in osteopenia and osteoporosis. Therefore, pathologic fractures and kyphosis may occur earlier than expected. These complications worsen the patients overall health, quality of life and further disable them. Prevention, early recognition and treatment are the most effective strategies for sustaining bone health to help maintain quality of life in patients with CF.</p> <p>cystic fibrosis, bone mineral density, bone markers</p> <p><i>B. Naydenova-Stoeva, M. D., Pediatric Clinic, UMHAT “Aleksandrovskia”, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: jani_2005@mail.bg</i></p>

Муковисцидозата (МВ), или кистичната фиброза (КФ), е най-разпространеното вродено животозастрашаващо заболяване сред бялата раса [1, 2, 12, 42, 43, 60]. Унаследява се автозомно-рецесивно, със средна честота 1/2000 живо-

родени деца [58]. Хетерозиготното носителство е около 3,3%.

Сред различните популации заболяването варира от 1/936 живородени (Канада) до 1/5500 (в европейската част на Русия) [36].

Понастоящем разпознатите болни по света са около 60 хил., половината от които в САЩ [23].

Все по-агресивното патогенетично лечение на заболяването резултира в подобро качество и продължителност на живот на болните от муковисцидоза. Така клиничната симптоматика се обогатява с нови изяви, сред които и тези, ангажиращи костно-ставния апарат, които са с не по-малко клинично и социалномедицинско значение.

Промените в опорно-двигателния апарат при болните се изразяват във: забавен растеж на ръст и тегло, при добър апетит [11, 14, 37, 46]; забавено развитие, включително и пубертетно [6, 35, 47]; намалено качество и количество на костния минерал – остеопения и остеопороза. При част от пациентите с муковисцидоза е описан и т.нар. КФ свързан артрит [34, 40].

Костните проблеми са описани за първи път като част от синдрома КФ през 1979 г. и напоследък започват да се появяват като често срещано усложнение на болестта. Етиологията на костните заболявания е многофакторна. Основни взаимодействащи си фактори са: малабсорбцията на витамин D, недохранването, намалената двигателна активност на болните, кортикостероидната терапия, забавеното пубертетно съзряване и ранният хипогонадизъм. В допълнение хроничната белодробна инфекция и високите серумни нива на цитокините стимулират увеличението на костната резорбция и намалението на костното образуване. Намаленото качество и количество на костния минерал, резултат от тези фактори, може да доведе до патологични фрактури и кифози много по-рано, отколкото се очаква при здрави индивиди [7, 8, 22, 56].

Костите са жива, непрекъснато възстановяваща се тъкан. Процесът на изграждане и разграждане на костната тъкан (ремоделиране) протича през целия живот на човека. Костната резорбция и формиране са два взаимно балансиращи се процеса при млади хора с нормално хранене, физическо натоварване и пубертет. Пикът на костна маса е около 30-годишна възраст, след което костната маса намалява с 0,4% годишно.

Много изследвания [7, 9, 10, 13, 18, 28, 48, 50, 56] показват, че 50-75% от възрастните с КФ имат намалена костна плътност и повишена честота на фрактурите. Кифозата, която обикновено се появява след 50-годишна възраст при здрави хора, често е по-ранна при хора с муковисцидоза [7]. Превенцията, ранното разпознаване и лечение са най-ефикасните стратегии за

поддържане на добро здраве на костите при тези пациенти.

Ниската костна плътност при КФ е полиетиологична, в нейната патогенеза се преплитат много фактори [16].

Остеопенията, или намалената костна плътност на минерала, е често срещана и при децата след пубертета и при възрастни с КФ [18, 50]. Възрастните имат повече рискови фактори и затова са по-засегнати. Според определението на Националната фондация по остеопороза, 20-34% от възрастните с КФ имат остеопороза (чупливи кости). Но преобладаването на остеопенията достига до 85% при изследване на възрастни с муковисцидоза.

Данните относно КМП (костна минерална плътност) трябва да бъдат внимателно интерпретирани и да бъдат взети предвид много фактори, като малкия размер на тялото и „незрялата“ структура на костите.

Много проучвания доказват, че болните от муковисцидоза деца и възрастни имат по-ниска костна плътност от здрави контроли на същата възраст, като костното засягане при тях започва приблизително по време на бързия растеж в пубертета, когато децата с муковисцидоза често започват да изостават от своите здрави връстници [35, 44, 57].

След анализ на резултатите на едно от проучванията [4] е установено, че ниската костна маса е резултат на увеличена костна резорбция. Установяват се високи нива на уринен деоксиридинолин (ДПД) и уринен N-телопептид, представляващи маркери за костна резорбция, при малка промяна в костното формиране (леко увеличени стойности на костната алкална фосфатаза при изследваната група в сравнение с контролите, докато нивата на серумния остеокалцин са сходни в двете групи). Тези резултати са потвърдени и в други проучвания [3, 4] и чрез рентгеново измерване на костната плътност с помощта на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия – DXA метод [39].

Костните заболявания са във връзка с белодробното засягане и степента на малнутрицията при болните с КФ. Няколко проучвания потвърждават, че пациентите с КФ, които имат по-висока степен на функциониране на белите дробове и по-добро хранене имат „по-силни“ кости [5]. Пациентите с КФ със сериозно белодробно заболяване (FEV1 < 30%), нуждаещи се от насочване в център за трансплантации, често имат костно заболяване с доказателство за кифоза и минали фрактури на дългите кости, гръбначни прешлени или ребра.

Костното ремоделиране е под влияние на системни хормони, цитокини и локални растежни фактори. Много фактори в серума и респираторния тракт на индивиди с КФ могат да стимулират остеокластната резорбция, в т.ч. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11 [5, 33]. Много възпалителни цитокини са намерени в повишени концентрации в хронично инфектирани бели дробове (храчка и бронхоалвеоларен лаваж) и серум. Обратната връзка между броя на интравенозните антибиотични курсове и костната плътност е индиректно доказателство за връзката между възпалението, цитокиновата продукция и костното здраве [59]. По време на екзацербация на белодробната инфекция при муковисцидоза, серумната концентрация на IL-1, -6, TNF- α и маркерите на костна резорбция – ДПД, уринен N-телопептид, нарастват, докато концентрацията на серумния остеокалцин намалява. Тези абнормности изчезват почти напълно, когато белодробната инфекция се третира с антибиотици, физиотерапия и се подобри хранителният статус. КМП е със склонност да остава по-стабилна при възрастни с КФ след белодробна трансплантация, дори нараства при реципиенти, които показват добър изход.

Влиянието на някои **хормони** върху костната плътност при муковисцидозно болните е обект на редица проучвания. Половите хормони са намалени при юноши с КФ, сравнени с контроли на същата възраст [6, 35, 45, 52]. Забавеният пубертет или ранен хипогонадизъм, резултат от недостатъчността на **половите хормони**, е известен от повече от 20 години и участва в КФ свързаното костно засягане. Забавеното пубертетно развитие може да забави и костния растеж, и достигането на пикова костна маса. За щастие както здравият статус и преживяемостта на индивидите с КФ се подобряват през последните четири десетилетия, така се повишава и честотата на нормалното пубертетно развитие. Причината за недостатъчността на половите хормони най-вероятно е хипоталамусна дисфункция от хроничното боледуване, понеже нивата на гонадотропните хормони са повишени [53], но роля може да имат и кортикостероидната терапия, и малабсорбцията при пациентите, въпреки заместителното лечение с панкреасни ензимни препарати.

В условията на **естрогенен дефицит** се повишава продукцията на IL-1 и TNF- α от мононуклеарните клетки в костите и кръвта. IL-1 и TNF- α стимулират костните клетки да секретират IL-6. Всички те стимулират костната резорбция. Генът на IL-6 няма рецептори за естрогени, но чрез IL-1 и TNF- α естрогенният дефицит повишава IL-6. Така естрогенният дефицит инди-

ректно повлиява остеокластите (ОК) и чрез повишена локална секреция на цитокини и растежни фактори в костта, които повишават остеокластната резорбция.

При естрогенен дефицит първо се повишава резорбцията (повишени калций и фосфор в серума и урината, повишени хидроксипролин и пиридинолин, С-телопептид в урината), а седмица по-късно се активира изграждането (повишена алкална фосфатаза, остеокалцин, проколаген тип 1 пептид). Този повишен костен търновър продължава с години, но постепенно интензитетът му спада. Резорбцията е много увеличена от формирането и затова костната загуба прогресира.

Ниските нива на **андрогените** по време на подрастването също са причина за ниската пикова костна маса. Андрогените повишават костното формиране, тъй като ОБ имат андрогенни рецептори. Андрогените повишават клетъчната секреция на TGF- β и намаляват секрецията на PGE2 в костните клетки. Тези цитокини имат потенциращ ефект върху ОБ и ОК. Следователно андрогените имат директен ефект върху ОК и ОБ и индиректен чрез цитокините върху костта. Ниски нива на тоталния тестостерон са намерени при 88% от мъжете с КФ [41], както и ниски нива на свободен тестостерон. Андрогенният дефицит води до кортикална и трабекуларна остеопения чрез повишаване на костната резорбция.

Много проучвания са доказали ниски нива на **растежен хормон (РХ)** в серума на пациенти с КФ [30, 32]. Човешки рекомбинантен растежен хормон стимулира остеобластната (ОБ) и хрущялната пролиферация. РХ стимулира ОБ да секретират IGF свързващи белтъци, включително IGF-VP3, който потенцира действието на IGF-1 върху ОБ пролиферация [51]. IGF-1 действа автокринно, локално като растежен фактор. Приложението на РХ повишава ОБ активност (повишен остеокалцин) и повишава костната плътност (трабекуларна и кортикална) с 4-12% годишно. Добре известен е също и анаболният ефект на РХ върху белтъчния метаболизъм и клетъчния растеж. Проучвания доказват подобряване на растежа на телло и височина при деца с КФ след приложение на РХ [29, 30].

Buntain et al. откриват ниски нива на **активен витамин D** при пациентите в сравнение със здрави контроли едновременно с понижен серумен остеокалцин и увеличен уринен ДПД.

Много проучвания докладват недостиг на витамин D при хората с КФ, като нивата му зависят от сезона и географската ширина [15, 19, 20]. Ниски (< 10 ng/ml, 25 pmol/l) серумни кон-

центрации на 25-OHD са намерени при 5-10% от изследваните болни. Повечето възрастни имат нива на вит. D в долната половина на нормата – около 20 ng/ml, като в краен стадий на заболяването дефицитът на вит. D е по-чест и обхваща 25-33% от възрастните [24]. Основни фактори за недостига на вит. D са нарушената чревна резорбция на мастноразтворимите витамини, недостатъчното излагане на слънчева светлина и намалената телесна мазнина. Lark et al. съобщават, че възрастните с КФ резорбират 50% по-малко от тест-дозата орален вит. D₂ (100 000 IU, или 6,5 mmol), отколкото контролите. Резорбцията на витамина варира много – 20% от пациентите имат действително неоткриваеми нива на вит. D (с HPLC) 0-36 часа след приема.

Концентрацията на серумния 25 OHD не се увеличава в отговор на витамин D₂ при групата с КФ в сравнение със значително увеличение на 25OHD нивата при контролната група. Причини за ниските нива на 25 OHD могат да бъдат ниски нива или нарушена активност на ензима 25-хидроксилаза, тъй като жлъчното засягане е често при болните с КФ и жлъчните соли могат да инактивират ензима, както и високи нива на метаболитен клирънс на вит. D или 25OHD [26], тъй като КФ пациентите имат увеличена оксидантна и P450 активност, което може да доведе до по-бърза деградация на съществуващ или новоформиран 25OHD.

Кинетиката на образуването на 1,25-дихидроксивитамин D от 25-хидроксивитамин D при заболяването не е уточнена. Нивата на 1,25-дихидроксивитамин D при КФ са обикновено подобни на тези при здрави индивиди, повишавайки вероятността високите нива на паратхормона, докладвани в някои проучвания, да водят до увеличаване на 1-алфа-хидроксилацията въпреки ниските нива на субстрата. Ниската резорбция на вит. D и конверсията му в неговите активни метаболити са вероятно взаимодействащи си фактори за КФ свързаното костно засягане [24, 26, 31].

Някои пациенти с КФ имат ограничена слънчева експозиция заради болестта си или поради фотосенсибилизация от антибиотичното лечение. Излагането на слънчева светлина в допълнение на вит. D суплементацията или облъчване с ултравиолетова В радиация през зимните месеци е от полза на пациентите [27]. Повечето възрастни пациенти имат намалена телесна мазнина, което може да намали вит. D депата. Въпреки че проблемът с малнутрицията не е достатъчен, за да обясни напълно ниската костна

маса, той вероятно е един от многото допълващи се фактори за КФ свързаното костно засягане.

Намаленият 25OHD намалява 1,25(OH)₂D и това ограничава чревната резорбция на калций. Умерената хипокалциемия повишава **паратхормона (ПТХ)**, тъй като секрецията му се регулира от екстрацелуларната концентрация на калций и магнезий (хипокалциемията и хипермагнезиемията стимулират неговата секреция). В резултат ПТХ стимулира абсорбцията на калций и магнезий в червата, реабсорбцията им в дисталните тубули на бъбречните каналчета и потиска реабсорбцията на фосфати в проксималните тубули. По ензимен път ПТХ осигурява синтеза на 1,25-(OH)₂D от 25OHD. Направени са проучвания [25], които разкриват връзката между нивата на вит. D, ПТХ и маркерите на костен търновър при пациенти с муковисцидоза, сравнени със здрави контроли.

Витамин К играе също роля за костното здраве. Дори при установена заместваща терапия 40% от индивидите с КФ показват дефицит на витамин К [17, 49]. Насищането с витамин К е важно за здравето на костите, тъй като то има благоприятен ефект върху маркерите на костна формация и PTH нива. Ефектът на витамин К върху костната плътност при КФ все още е в процес на проучване.

Захарният диабет се асоциира с редуция на кортикалната и трабекуларната костна маса при кохорти без КФ. 10% от индивидите с КФ развиват диабет, който се предхожда от дълъг предклиничен стадий на нарушен глюкозен толеранс. Въпреки че КФ свързаният диабет може да показва различие от класическите тип 1 и тип 2 форми на диабета, абнормностите в глюкозния метаболизъм, резултат от недостатъчност на островните клетки на панкреаса и хроничната инфекция впоследствие водят до периферна инсулинова резистентност. Това може да участва в редуцията на костната плътност [51, 54].

Индивидите с КФ са с намалена **двигателна активност** поради намалената функция на белия дроб и продължителните лечения и хоспитализации. Слабата физическа активност също повлиява отрицателно костната плътност [8].

Около 20-25% от хората с КФ са лекувани с **глюкокортикостероиди (ГКС)**, за да се подобри функцията на белите дробове [8]. Стероидното лечение е рисков фактор за ниска костна маса. Фармакологични дози глюкокортикостероиди инхибират ОБ (намаляват се алкалната фосфатаза, остеокалцинът) отчасти чрез супресия на IGF-1. Приложението на IGF-1 in vivo или in vitro може да деблокира ОБ.

Противоречиви са резултатите за ефекта на глюкокортикоидите върху костната резорбция. Те намаляват възстановяването на ОК, намаляват IL-1,6, TNF- α , P β E1 и 2. Ексцесът на ГКС води и до блокиране действието на вит. D3 (понижена калциева абсорбция), повишен ПТХ, намалени калцитонин, тестостерон и естрадиол, намален растеж и функция на ОБ.

Връзката между употребата на стероиди и ниската костна плътност е "объркана" от тежестта на заболяването, тъй като обикновено за стероидна терапия се избират по-болни пациенти. Хроничната ГКС терапия при децата намалява растежа, забавя пубертета и е възможно да компрометираща пиковата костна маса, постигната в ранно юношество.

Установено е също, че тежестта на засягане на костите зависи и от типа **генна мутация** [38].

Shed et al. са първите, които показват чрез имуноцитохимично изследване, че CFTR генът се експресира в човешки остеобласти и остеокласти [21, 55]. Това откритие е потвърдено с Western Blot анализ и чрез предварителни изследвания от Clims et al. с RTPCR. Точната роля на мутантния ген в патологията на костното заболяване остава неопределена, но откритието дава път на идеята, че основният генетичен дефект при КФ допринася за ниската костна плътност, включвайки костното образуване. Тези твърдения се подкрепят от демонстриране на персистираща остеопения при възрастни CFTR мишки – един случай, при който няма развита белодробна инфекция или други увреждания, водещи до намалена костна плътност при опитни животни. Интересното е, че IGF1 – важен растежен фактор за костите, е открит в ниско ниво в CFTR мишки.

Тъй като недохранването и употребата на ГКС, липсата на физическа активност и сложността на заболяването често се припокриват, е трудно да се определи отделният принос на всеки от тези фактори за костната плътност.

В заключение може да се каже, че костното засягане при муковисцидоза е многофакторно обусловено и със сложна и ненапълно изяснена до момента патогенеза.

Поради увеличаване продължителността на живот на хората с муковисцидоза през последните няколко десетилетия, се увеличи и честотата на костните заболявания при тях. При подобро диагностициране и с повече внимание към проблема, костното засягане може да бъде лекувано, преди да се появят гръбначни изкривявания и фрактури, така че тези пациенти да продължат да очакват подобряване на качеството и продължителността на живота си.

Библиография

1. Ангеличева, Д. Популационна генетика и възможност за профилактика на муковисцидозата в България. Дис., С., 1997.
2. Галева, И. Клинична и генетична характеристика на муковисцидозата в ранното детство. Дис., С., 2000.
3. Aris, R. M. et al. Carboxylated osteocalcin levels in cystic fibrosis. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **168**, 2003, 1129.
4. Aris, R. M. et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. – *Osteoporos Int.*, **13**, 2002, 151-157.
5. Aris, R. M. et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **162**, 2000, 1674-1678.
6. Arrigo, T. et al. Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. – *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **16**, 2003, 267-270.
7. Aris, R. M. et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. – *Ann. Intern. Med.*, **128**, 1998, 186-193.
8. Aris, R. M. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 2005, 1888-1896.
9. Baroncelli, G. I. et al. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. – *Pediatr. Res.*, **41**, 1997, 397-403.
10. Bhudhikanok, G. S. et al. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. – *J. Pediatr.*, **133**, 1998, 18-27.
11. Boyer, P. H. Low birth weight in fibrocystic disease of the pancreas. – *Pediatrics*, **16**, 1955, 778.
12. Boat, T. F., M. J. Welsh et A. L. Beaudet. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw-Hill, 1989, 2649-2680.
13. Buntain, H. M. et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis; a controlled cross sectional study. – *Thorax*, **59**, 2004, 149-155.
14. Byard, P. J. The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. – *Ann. Hum. Biol.*, **21**, 1994, 229-240.
15. Chavasse, R. J. et al. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. – *Pediatr. Pulmonol.*, **38**, 2004, 119-122.
16. Chan, Y., C. Taylor et N. Bishop. Determinants of bone health in children and young adolescents with cystic fibrosis. – *J. Cyst. Fibros.*, 2001. Abstract of the 24th European Cystic Fibrosis Conference, 121.
17. Conway, S. P. et al. Vitamin K status in children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. – *Pediatrics*, **115**, 2005, 1325-1331.
18. Conway, S. P. et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescent with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. – *Thorax*, **55**, 2000, 798-804.
19. Dawson-Hughes, B. et al. Estimates of optimal vitamin D status. – *Osteoporos Int.*, **16**, 2005, 713-716.
20. Donovan, D. S. et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **157**, 1998, 1892-1899.
21. Dif, F. et al. Severe osteopenia in CFTR-null mice. – *Bone*, **35**, 2004, 595-603.
22. Elkin, S. L. et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross sectional study. – *Osteoporos. Int.*, **12**, 2001, 366-372.
23. Fitz Simmons, S. C. The changing epidemiology of CF. – *J. Pediatr.*, **122**, 1993, 1-8.
24. Friedman, H. Z., C. B. Langman et M. J. Favus. Vitamin D metabolism and osteomalacia in cystic fibrosis. – *Gastroenterology*, **88**, 1985, 808-813.
25. Greer, R. M. et al. Abnormalities of PTH vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. – *Osteoporos. Int.*, **14**, 2003, 404-411.

26. Grey, V. et al. Monitoring of 25-OH vitamin D levels in children with cystic fibrosis. – *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 30, 2000, 314-319.
27. Gronowitz, E. et al. Ultraviolet B radiation improves serum level of vitamin D in patients with CF. – *Pediatr. Pulmonol.*, 2003, Suppl. 25, 345.
28. Hardin, D. S. et al. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. – *Arch. Dis. Child*, 84, 2001, 363-368.
29. Hardin, D. S. et al. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. – *J. Pediatr.*, 139, 2001, 636-642.
30. Hardin, D. S. et al. Growth hormone improves weight velocity and height velocity on children with cystic fibrosis. – *Horm. Metab. Res.*, 30, 1998, 636-641.
31. Hahn, T. J. et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. – *J. Pediatr.*, 94, 1979, 38-42.
32. Huseman, C. A. et al. Anabolic effect of biosynthetic growth hormone in cystic fibrosis patients. – *Pediatr. Pulmonol.*, 22, 1996, 90-95.
33. Ionescu, A. A. et al. Bone density, body composition and inflammatory status in cystic fibrosis. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162, 2000, 789-794.
34. Johnson, S. et A. J. Knox. Arthropathy in cystic fibrosis. – *Respir. Med.*, 88, 1994, 567-570.
35. Johannesson, M., C. Gottlieb et L. Hjelte. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. – *Pediatrics*, 99, 1997, 29-34.
36. Karpanov, N. et al. CF in Russia: background and a model for future collaboration with West. – *J. R. Soc. Med.*, 89, 1996, Suppl. 27, 44-47.
37. Karlberg, J., B. Kristiansson et I. Kjellmer. Linear growth in children with cystic fibrosis: I. Birth to 8 years of age. – *Acta Paediatr. Scand.*, 80, 1991, 508-514.
38. King, S. J. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DF508 mutation is an independent risk factor. – *Eur. Res. J.*, 25, 2005, 54-61.
39. Kroger, H. et al. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. – *Bone*, 17, 1995, 157-159.
40. Lawrence, J. M. et al. Arthropathies of cystic fibrosis: case reports and a review of the literature. – *J. Rheumatol.*, 20, 1993, Suppl. 38, 12-15.
41. Leifke, E. et al. Sex steroids and body composition in men with cystic fibrosis. – *Eur. J. Endocrin.*, 148, 2003, 551-557.
42. Matthews, L. W. et D. Protar. CF-a challenging long-term chronic disease. – *Pediatr. Clin. North Am.*, 31, 1984, № 1, 133-156.
43. McLusky, I., F. J. McLaughlin et H. Levison. Cystic Fibrosis: Part 1. Current Problems in Pediatrics. 1985, Year Book Medical Publishers. Inc., 6.
44. McKay, H. A. et al. Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6 year longitudinal study. – *Pediatrics*, 133, 1998, 682-687.
45. Mortensen, L. A. et al. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. – *J. Pediatr.*, 136, 2000, 648-652.
46. Morison, S. et al. Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. – *Arch. Dis. Child*, 77, 1997, 497-500.
47. Moshang, T. et D. S. Holsclaw. Menarchal determinants in cystic fibrosis. – *Am. J. Dis. Child*, 134, 1980, 1139-1142.
48. Neri, A. S. et al. Bone mineral density in cystic fibrosis patients under the age of 18 years. – *Minerva Pediatr.*, 60, 2008, № 2, 147-154.
49. Nicolaidou, P. et I. Stavrinadis. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. – *Eur. J. Pediatr.*, 165, 2006, № 8, 540-545.
50. Ott, S. M. et M. L. Aitken. Osteoporosis in patients with cystic fibrosis. – *Clin. Chest Med.*, 19, 1998, 555-567.
51. Ozen, M. et al. Relation between serum insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels, clinical status and growth parameters in prepubertal cystic fibrosis patients. – *Pediatr. Int.*, 46, 2004, № 4, 429-435.
52. Patel, L., M. Dixon et T. J. David. Growth and growth charts in cystic fibrosis. – *J. R. Soc. Med.*, 96, 2003, Suppl. 43, 35-41.
53. Reiter, E. O., R. C. Stern et A. W. Root. The reproductive endocrine system in cystic fibrosis: 2. Changes in gonadotrophins and sex steroids following LHRH. – *Clin. Endocrinol.*, 16, 1982, 127-137.
54. Ripa, P. et al. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. – *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 56, 2002, № 3, 383-389.
55. Shead, E. F. et C. S. Haworth. CFTR is expressed in human bone. – *Thorax*, 62, 2007, № 7, 650-651.
56. Sood, M. et al. Bone status in cystic fibrosis. – *Arch. Dis. Child*, 84, 2001, 516-520.
57. Sproul, A. et N. Huang. Growth patterns in children with cystic fibrosis. – *J. Pediatr.*, 65, 1964, 664-676.
58. Steinberg, A. G. et D. C. Brown. On the incidence of cystic fibrosis of pancreas. – *Am. J. Hum. Genet.*, 12, 1960, 416-424.
59. Street, M. E. et al. IGF system and cytokine interaction and relationships with longitudinal growth in prepubertal patients with cystic fibrosis. – *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2008, 21.

Постъпил за печат на 29 октомври 2013 г.