

Стан гепатобіліарної системи при муковісцидозі у дітей раннього віку

Автори: О.Г. Шадрін, д. мед. н., професор, В.П. Місник, к. мед. н., відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
28.03.2020

Муковісцидоз (МВ) – одне з найбільш поширених спадкових поліорганичних захворювань у дітей раннього віку. Для визначення необхідної терапії дуже важливим є регулярне обстеження пацієнтів із застосуванням моніторингу печінкових маркерів та апаратних візуалізуючих методів з метою виявлення ще доклінічного ураження гепатобіліарної системи. Своєчасне діагностування захворювання надасть змогу сповільнити розвиток патологічного процесу в печінці.

У цій статті висвітлюються деякі ланки патогенезу, клінічні прояви та діагностика МВ. Особливу увагу приділено випадкам ураження гепатобіліарної системи при цьому захворюванні, частота яких, за даними різних авторів, складає ві 20 до 80%. Також у статті наведено власне клінічне спостереження за дитиною зі змішаною формою муковісцидозу і тяжким ураженням гепатобіліарної системи.

МВ (синоніми – панкреофіброз, кістофіброз, кістозний фіброз підшлункової залози, панкреатобронхопульмональний кістозний фіброз) – одне з найбільш поширених спадкових поліорганичних захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкування [1], з вираженою генетичною гетерогенністю та клінічним поліморфізмом.

МВ є важливою медико-соціальною проблемою у більшості розвинених країн світу – по-перше, через ранню інвалідизацію хворих, по-друге, через дороговартісне лікування життєво необхідними медичними препаратами, по-третє, через труднощі діагностики. Захворювання зустрічається на усіх континентах та в усіх етнічних групах, проте частіше все ж таки серед представників білої раси [2]. У більшості країн Європи та Північної Америки поширеність МВ складає від 1:2000 до 1:4000 новонароджених [3], а серед африканців, японців та полінезійців, які населяють Гаваї, його частота становить 1:90-100 тис. [4, 5]. Кількість гетерозиготних носіїв гена, відповідального за МВ, складає десятки мільйонів [6].

Патогенез МВ зумовлений мутацією гена *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), що локалізується на сьомій хромосомі в позиції q31.2, частина якого відповідає за утворення хлоридного каналу [7], а мутації гена *CFTR* порушують не лише транспорт, а й секрецію іонів хлору. Сьогодні виділено більше 2000 мутацій гена *CFTR*, які відповідають за розвиток симптомів МВ та зумовлюють широку варіабельність його клінічних проявів [8]. Це моногенне захворювання характеризується ураженням екзокреторних залоз, які беруть участь у виробленні слизу та поту, а також ранньою маніфестацією клінічних проявів із переважним ураженням органів дихання, шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Різні варіанти мутації гена *CFTR* призводять або до зниження синтезу білка CFTR внаслідок незавершеності процесингу РНК, або до якісних змін мембранних хлорних каналів. При зміні складу секрету екзокринних залоз при МВ змінюється співвідношення білково-вуглеводних фракцій, знижується активність ензимів, порушується резорбція електролітів (особливо у вивідних протоках потових залоз), підшлункова залоза не утворює необхідну кількість травних ферментів. В'язкий, липкий секрет закупорює протоки залоз, що призводить до їх розширення та утворення кіст, які у подальшому можуть інфікуватися [9]. Перші ознаки захворювання з'являються, як правило, у ранньому віці, хоча описані випадки розвитку клінічної картини МВ у дорослих. Чим раніше проявляється МВ, тим тяжчий його перебіг.

В останні роки увагу фахівців стали привертати фенотипічні прояви «м'яких» мутацій МВ або поєднання «м'яка-жорстка» мутація [4, 5]. У цих випадках перебіг захворювання часто більш

легкий, може маніфестувати у підлітковому або молодому віці, насамперед патологією легень; ознаки недостатності підшлункової залози та гепатобіліарної системи з'являються значно пізніше або не з'являються взагалі [10, 11].

Клінічна картина МВ різноманітна і залежить від віку дитини, тяжкості ураження окремих органів та систем, тривалості хвороби та її ускладнень, а також адекватності терапії. Виділяють основні клінічні форми МВ: змішану (ураження бронхолегеневої системи та шлунково-кишкового тракту – 75-80%), переважно легенеvu – 15-20%, переважно кишкову – 5% [12]. В окремих випадках внаслідок порушення засвоєння вітаміну К МВ у пацієнтів може проявлятися у вигляді дефекту згортання крові [13].

Також існують дані, що характерним проявом мальабсорбції при МВ є дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D та Е, з чим пов'язують збільшення частоти загострення захворювань легень; крім того, дефіцит вітаміну А призводить до розладів сутінкового зору, патології шкіри, а дефіцит вітаміну D може впливати на формування остеопорозу та прогресування хронічного запального процесу в дихальних шляхах [14-17].

Тяжкість перебігу та прогноз МВ більш ніж у 90% хворих визначаються легенеvими проявами захворювання – раннім розвитком запальних та бронхообструктивних змін: пневмонії зі схильністю до абсцедування, емфіземи, пневмосклерозу із бронхоектазами, ателектазів внаслідок повного закупорювання бронхів в'язким мокротинням [9, 18]. Проте на стан пацієнтів з МВ та якість їх життя також істотно впливає ураження органів травлення, насамперед підшлункової залози, печінки та жовчних проток [19], а також нутритивний статус. Крім того, у патологічний процес залучаються також потові залози та уrogenітальний тракт [20].

Гастроентерологічні прояви МВ в основному пов'язані з порушенням екзокринної функції підшлункової залози та клітин слизової оболонки кишечника. При цьому морфологічні зміни, які відбуваються в різних секреторних тканинах, мають однаковий характер: внаслідок закупорювання вивідних проток утворюються кісти, запальні інфільтрати, розвивається фіброз. У підшлунковій залозі острівці Лангерганса збільшені [21]. Келихоподібні клітини в кишечнику внаслідок накопичення в них секрету набувають сферичної форми.

Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при МВ (біль у ділянці пупка, зниження апетиту, метеоризм, рідкі випорожнення, стеаторея, креаторея, нудота, рецидивуюче блювання, загальна слабкість, знижена маса тіла, відставання у рості), за даними різних авторів, мають місце у 85% хворих і зумовлені дефіцитом трипсину та ліпази.

В останні роки у зв'язку зі збільшенням тривалості життя хворих на МВ збільшилася і частота ускладнень з боку гепатобіліарної системи, яка, за даними різних авторів, складає від 20 до 80% [22-24].

Більшість дослідників вважають, що ураження гепатобіліарної системи при МВ є прямим наслідком основного дефекту. Порушення жовчовиділення при МВ пов'язують із електролітними порушеннями у фракції жовчі, що викликає згущення в ній органічних речовин і, як наслідок, розвиток холестазу в печінкових протоках, склерозування жовчного міхура, утворення конкрементів у його просвіті [18, 25, 26]. Крім того, у літературі є дані про формування інших патологічних реакцій, а саме – затримки гепатотоксичних жовчних кислот, продукції медіаторів запалення, вільних радикалів, посилення перекисного окиснення ліпідів, надмірного надходження жовчі в кров та тканини зі зменшенням або навіть відсутністю жовчі у кишечнику [27].

Холелітіаз діагностується у 12-24% пацієнтів з МВ. Частота його розвитку не залежить від статі, але підвищується зі збільшенням віку хворих. Жовчнокам'яна хвороба у дітей з МВ має безсимптомний перебіг, а жовчні конкременти виявляються під час проведення ультразвукового дослідження (УЗД) [28]. Деякі автори вважають, що холестаза може призвести до виникнення гепатиту, а далі – розвитку фіброзу та цирозу печінки [18, 25, 26, 29], причому у багатьох хворих на МВ ці процеси тривалий час не супроводжуються клінічною симптоматикою та змінами лабораторних показників. Ці зміни спочатку мають обмежений (локальний) характер, але потім прогресують і з часом можуть призвести до портальної гіпертензії та печінкової недостатності [30]. У 5-10% дітей, хворих на МВ, до 10 років при прогресуванні залежної від МВ патології печінки біліарна обструкція сприяє розвитку перипортального фіброзу з синдромом портальної гіпертензії у більшості з них. Цироз печінки

посідає друге місце серед причин смерті при МВ після бронхолегеневих ускладнень та становить близько 2,5% [31, 32].

Літературні дані стосовно ураження гепатобіліарної системи хворих на МВ стосуються переважно дітей старшого віку та дорослих. Кількість таких спостережень у дітей раннього віку дуже обмежена.

У відділенні проблем харчування та соматичної патології у дітей раннього віку ДУ «Інститут акушерства, педіатрії і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» протягом 2006-2019 рр. перебували на лікуванні 25 дітей із верифікованим діагнозом МВ віком від трьох місяців до трьох з половиною років, серед яких 15 хлопчиків і 10 дівчаток. Для встановлення діагнозу були використані загальноприйняті клініко-діагностичні та класифікаційні критерії [3, 33] з урахуванням аналізу даних анамнезу, ДНК-діагностики з визначенням генотипу та позитивного потового тесту. Окрім основних досліджень (потової проби, ДНК-діагностики з визначенням генотипу), пацієнтам був проведений комплекс досліджень: соматометрія, рентгенографія органів грудної клітки, УЗД печінки, жовчного міхура та підшлункової залози, біохімічне дослідження показників печінкових маркерів (аспартатамінотрансферази – АСТ, аланінамінотрансферази – АЛТ, лужної фосфатази, тимолової проби) та загального білка, копрологічне та бактеріологічне дослідження калу, визначення рівня еластази підшлункової залози в калі.

У переважної більшості (22-88%) дітей було діагностовано змішану форму захворювання, яка, за даними ДНК-діагностики, асоціювалася з високою детермінацією трансмембранного регулятора провідності (*CFTR*) F508del 10 Exon. Кишкова форма була у двох пацієнтів (8%), а легенева – у одного (4%). Перебіг захворювання у 15 (60%) дітей був розцінений як середньотяжкий, у 10 (40%) – як тяжкий.

Клінічні прояви МВ у більшості дітей були наявні з перших днів життя. Основні прояви маніфестації захворювання були у вигляді панкреатичної недостатності (нестійкий характер випорожнень, періодична поліфекалія та стеаторея – у 92% хворих), постійного або тривалого кашлю (52%), затяжного перебігу і рецидивів бронхіту або пневмонії та гострої респіраторної інфекції (48%), нутритивної недостатності за типом білково-енергетичного дефіциту різного ступеня (48%). Нутритивна недостатність при МВ значною мірою зумовлена порушенням процесів гідролізу та всмоктування харчових інгредієнтів у зв'язку з порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (дефіцитом ліпази, трипсину, амілази), яке має місце в усіх хворих починаючи вже з періоду новонародженості.

Іншими проявами порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та моторики кишечника, пов'язаними із захворюванням, були розлади у роботі кишечника (збільшення частоти дефекації та загального об'єму випорожнень, їх різкий неприємний запах, збільшення частки жиру у випорожненнях), підсилене газоутворення. У більшості хворих частота дефекації коливалася від трьох до п'яти разів на добу, спостерігалася поліфекалія. За даними копрологічного дослідження, у 92% пацієнтів у калі був виявлений нейтральний жир, у 68% – жирні кислоти, у 44 % – неперетравлені волокна та клітковина. В усіх дітей з МВ встановлено зниження вмісту панкреатичної еластази в калі (від 20 до 70 мкг на 1 г).

У динаміці відслідковувалися клінічні ознаки з боку органів дихання – задишка, характер кашлю, стан мокротиння, кількість хрипів.

При об'єктивному обстеженні у 64% дітей було виявлено збільшення розмірів живота, при поверхневій пальпації діти не відчували болю. Збільшення розмірів печінки по середньоключичній лінії від 2 до 3 см спостерігалось у 10 хворих, а від 3 до 5 см – в 11 хворих. Збільшення селезінки при пальпації виявлено не було.

Клінічні аналізи крові та сечі у більшості дітей були без змін. Лише у 6 (24%) хворих на МВ клінічний аналіз крові показав зниження вмісту гемоглобіну, а прискорення ШОЕ мало місце у 4 (20%) дітей.

Бактеріологічне дослідження калу виявило порушення мікроекології кишечника, що, безумовно, негативно впливало на процеси травлення та всмоктування поживних речовин. В усіх дітей кишковий дисбіоз був зумовлений значним зниженням вмісту облігатної мікрофлори (біфідо- та лактобактерій) при достатньому вмісті кишкової палички із нормальними властивостями. Також у 16 (64%) хворих спостерігалася контамінація кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами у концентраціях, що перевищували

допустимі показники. Провідна роль у зміні структури кишкової мікрофлори належала золотистому стафілококу – $5,2 \pm 0,1$ Ig КУО/г (при нормі 0-4 КУО/г) та клебсієлі $7,3 \pm 0,3$ Ig КУО/г (при нормі 0-3 КУО/г).

Дослідження функціональних печінкових проб встановило у 9 хворих на МВ дітей помірне (в 1,5 разу) підвищення трансаміназ (АЛТ та АСТ) при нормальних рівнях лужної фосфатази, тимолової проби та загального білка. Лише у 2 пацієнтів із тяжким перебігом МВ виявлено підвищення АЛТ у 3 рази, АСТ – у 3,3 разу, що на даному етапі було розцінено як реактивні зміни печінки.

Досить важливе значення на першому етапі обстеження хворих на МВ та у подальшому для динамічної оцінки впливу медикаментозного лікування на стан паренхіми печінки та її гемодинаміку має УЗД [25, 34]. Так, під час УЗД печінки виявлено різні зміни з боку жовчного міхура – збільшення його розмірів, а у 50% дітей старше 1 року – потовщення його стінок, що посилювалося з віком (це було виявлено під час обстеження при повторній госпіталізації), особливо у пацієнтів із тяжким перебігом МВ. Крім того, у просвіті жовчного міхура виявлявся анехогенний вміст (у 36,4% хворих до 1 року і у 57,1% старше 1 року), що за даними деяких авторів є прогностично несприятливим [25, 29, 35]. Також у більшості хворих на МВ дітей (21-84%) при УЗД спостерігалось достовірне збільшення розмірів печінки різного ступеня, в основному за рахунок лівої частки. Серед них у 17 (81%) дітей виявлено збільшення обох часток, а у 4 (19%) – значне збільшення лише лівої частки печінки. Зміни структури печінки були різноманітними – підвищена ехощільність та дрібновогнищева або середньовогнищева дифузна неоднорідність паренхіми, ущільнення стінок внутрішньопечінкових жовчних шляхів, а у 2 дітей старше 1 року з тяжким перебігом МВ виявлена виражена тяжистість печінкового малюнка, що відповідає морфологічній картині фіброзу [25].

При УЗД підшлункової залози у хворих із тяжким перебігом МВ фіксувалося збільшення окремих часток (головки або хвоста), яке, як правило, супроводжувалося підвищенням ехогенності паренхіми та її неоднорідністю за рахунок ізо- та гіперехогенних ділянок.

Клінічний випадок

Наведемо такий клінічний випадок. Пацієнт М., 3 роки 7 місяців. Хлопчик народився від п'ятої вагітності, перебіг якої був ускладнений загрозою переривання через виявлене носійство цитомегаловірусної інфекції у матері. Пологи четверті, у строк. Маса дитини при народженні 3 300 г, зріст 52 см, оцінка за шкалою Апгар 8/8 балів. До трьох місяців перебував на природному вигодовуванні.

Матері дитини 42 роки, батьку – 52 роки, вважають себе здоровими. Генеалогічний анамнез обтяжений: перша дитина в сім'ї померла від МВ у віці 4 місяці в ОДКЛ (діагноз верифіковано патанатомічно); друга дитина віком 20 років здорова; третя народилася з кишковою непрохідністю, двічі прооперована, померла у віці 3 тижні (у клініці Польщі, офіційної документації щодо цієї дитини батьки не надали). Четверта вагітність закінчилася медичним абортom.

За даними анамнезу встановлено, що з перших днів життя хлопчик покашлює, наявні поліфекалія та жир у випорожненнях, поганий апетит та відставання у фізичному розвитку. На 2-3-му роках життя декілька разів хворів на пневмонію. Лікування проводилося амбулаторно, був проконсультований у різних клініках – в Україні та за кордоном, але обстеження із застосуванням клініко-діагностичних та класифікаційних критеріїв на МВ не проводилося. Аналіз крові на визначення поширеності мутації гена *CFTR* взято лише за місяць до госпіталізації дитини в нашу клініку.

При об'єктивному обстеженні стан дитини розцінений як тяжкий. Відмічалася виражена блідість шкірних покривів, мармуровість підшкірного судинного малюнка, підшкірно-жировий шар тонкий в усіх відділах – фактична маса тіла дитини становила 12,5 кг, належна маса – 15,9 кг, дефіцит маси тіла – 22,1%, що розцінено як хронічна білково-енергетична недостатність 2 ступеня. Наявні ознаки хронічної інтоксикації та дихальної недостатності, почалася зміна пальців за типом барабаних паличок і нігтів за типом годинникових скелець, задишка змішаного типу – 32-36/хв. Кашель нечастий, із в'язким мокротинням, яке важко відділяється. При перкусії легень перкуторний звук мозаїчний – ділянки тимпаніту чергуються

з ділянками укороченого звуку. При аускультатії дихання жорстке, на висоті вдиху прослуховуються дрібнопухирцеві різнокаліберні хрипи. Межі серця відповідають віковій нормі. Тони серця дещо послаблені, непостійний систолічний шум на верхівці, ЧСС 120 ударів за хвилину. Живіт збільшений в об'ємі, безболісний при пальпації. Виразена венозна сітка на животі та грудній клітці. Печінка +4-4,5 см, праві відділи на рівні пупка, край рівний, щільний. Селезінка пальпується на рівні краю ребрової дуги. Випорожнення регулярні, напівовформлені, блискучі, періодично мають неприємний запах. Зберігається тенденція до поліфекалії. Сечовипускання вільне.

Лабораторні дослідження дали змогу виявити: лейкоцитоз ($14,7 \times 10^9$), швидкість осідання еритроцитів 20 мм/год, загальний білірубін – 6,9 мкмоль/л (норма 2,4-20,5), АЛТ – 244 ОД/л (норма <39), АСТ – 131 ОД/л (норма <68), ГГТ – 47 ОД/л (норма <16), лужна фосфатаза – 319 ОД/л (норма <281), тимолова проба – 6 ОД S-H (норма 0-5), загальний білок – 67 г/л. За даними імунологічного дослідження виявлено підвищення рівня IgM до 2,9 г/л (норма – 0,4-1,9), що свідчить про гостру фазу запального процесу. Інші показники в межах норми. Копрограма показала наявність стеатореї (нейтрального жиру). При рентгенографії органів грудної клітки зафіксовані зміни: підвищення пневматизації легеневої тканини, дрібні вогнища інфільтрації, посилення легеневого малюнка за рахунок судинного компонента – більше у нижніх відділах, неоднорідне та структурне розширення коренів легень.

Під час УЗД печінки виявлено збільшення розмірів обох її часток. Зміни структури печінки характеризувалися підвищенням ехоцильності та дрібновогнищової дифузної неоднорідності паренхіми, місцями з тяжистістю печінкового малюнка. На межі правої та лівої часток у проекції круглої зв'язки печінки виявлено кістозне утворення 11,8×5,2 мм. Жовчний міхур овальної форми, стінки потовщені, у просвіті жовчного міхура – анехогенний вміст. Портальна вена 6,2 мм. Спектр кровообігу в печінкових венах однофазний. Оцінити підшлункову залозу не вдалося у зв'язку з метеоризмом.

За результатами генетичного типування була виявлена мутація гена *CFTR* F508del у гомозиготному стані (генотип p.Phe508del in 10 Exon). Під час тесту хлориди поту склали 92 мекв/л. Дитина була проконсультована генетиком. Діагноз МВ, змішана форма, тяжкий перебіг із ураженням печінки. Кіста круглої зв'язки печінки. Недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Білково-енергетична недостатність 2 ступеня.

Отже, серед дітей раннього віку, хворих на МВ, зміни з боку гепатобіліарної системи відмічаються вже на ранньому етапі спостереження, але ще не супроводжуються вираженими клінічними ознаками. Поряд зі збільшенням розмірів печінки, розмірів та товщини стінок жовчного міхура у частини дітей були виявлені ознаки холестазу. Зважаючи на безсимптомний перебіг протягом тривалого часу навіть виражених змін у гепатобіліарній системі хворих на МВ, обґрунтованими є щорічний моніторинг печінкових маркерів (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, протромбінового часу, тромбоцитів), апаратних візуалізуючих методів обстеження (УЗД із доплерометрією) з обов'язковим консультуванням у гастроентеролога та зі своєчасним виявленням ознак портальної гіпертензії чи інших ускладнень, а також корекція лікування [28].

Література

1. Scotet V., Dugueperoux I., Saliou P. et al. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France // *Orphanet J Rare Dis.* – 2012. – № 7. – P. 14.
2. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003 // *Eur. Respir. J.* – 2006. – № 20. – P. 4-51.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Тостова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. –104 с.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Why pancreatic enzyme preparations are not interchangeable in the treatment of pancreatic insufficiency of cystic fibrosis. Available at: <http://www.cff.org/legislative-action/special-topics> // Enzyme Accessed May 11, 2006.
5. Novozymes and Solvay to collaborate on digestive enzymes [press release]. Bagsvaerd, Denmark: Novozymes A/S; November, 200. Available at:

<http://www.novozymes.com/cgaibin/bvisapidll/investors/investors.jsp?id=0&langen> Accessed April, 2006.

6. Капустина Т.Ю., Чеснокова С.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Воронкова А.Ю. Российский регистр больных муковисцидозом. Пульмонология, 2006.
7. Lebo R.V., Omlor G.J. Targeted extended cystic fibrosis mutation testing on known and at-risk patients and relatives // *Genet. Test.* – 2007. – Vol. 11. – № 4. – P. 427-444.
8. Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается в сокращении) // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* – 2017. – 96 (2). – С. 90-98.
9. Rowe S.M., Miller S., Sorscher E.J. Cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 2. – P. 1992-2001.
10. Groman I.D., Karczeski B., Shrridan M., Robinson T. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of «nonclassic» forms of cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 2005. – 140. – P. 675-680.
11. McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis // *Chest.* – 2006. – 130. – P. 1441-144.
12. Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Муратов Г.Р. и др. Типичные и атипичные формы муковисцидоза у детей // *Дитячий лікар.* – 2014. – № 2 (31). – С. 10-18.
13. Reaves J., Wallace G. Unexplained bruising: weighing the pros and cons of possible causes // *Consultant for Pediatricians.* – 2010. – № 9. – P. 201-202.
14. Hakim F., Kerem E., Rivlin J., Bentur L. et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 45. – № 3. – P. 347-353.
15. Hardin D.S. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis-related diabetes and poor growth // *Horm. Res.* – 2007. – Vol. 68 (Suppl 5). – P. 113-116.
16. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., Maguiness K., Enders J., Robinson K.A. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2012. – 97 (4). – P. 1082-93. DOI 10.1210/jc.2011-3050.
17. Громова О.А., Трошин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. – М.: ТОРУС ПРЕСС, 2017. – 576 с.
18. Делягин В.М., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Лучевая диагностика поражений печени, желчного пузыря и поджелудочной железы при муковисцидозе у детей // *SonoAce International.* – 2003. – № 11. – С. 48-53.
19. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные вопросы диагностики муковисцидоза // *Практика педиатра.* – 2015. – С. 20-27.
20. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни // *Пульмонология.* – 2001. – № 3. – С. 61-64.
21. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Ашерова И.К., Воронкова А.Ю. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе // *Педиатрия.* – 2012. – Т. 9. – № 4. – С. 106-115.
22. Капустина Т.Ю., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Состояние гепатобилиарной системы у детей, больных муковисцидозом // *Пульмонология (приложение).* – 2006. – С. 22-24.
23. Bush A. Cystic fibrosis in the 21st century // *Basel. Karger.* – 2006. – Vol. 34. – P. 251-261.
24. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 529-536.
25. Дворяковская Г.М., Симонова О.И., Иванов А.П., Дворяковский И.В. и др. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния детей при муковисцидозе // *SonoAce – International.* – 2006. – № 15. – С. 48-58.
26. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе // *Автореф. дисс. ... к. мед. н.* – М., 2001. – 22 с.
27. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Кусова З.А., Капранов Н.И. Система пищеварения при муковисцидозе – терапия наиболее важных патологических состояний // *Гастроэнтерология.* – Санкт-Петербург. – 2012. – № 1. – С. 2-6.
28. Терапия осложнений муковисцидоза у детей: учеб.-метод. пособие / В.И. Бобровнический. – Минск. – БГМУ, 2015. – 28 с.
29. Akata D., Akhan O., Ozselic U. et al. Hepatobiliary manifestation of cystic fibrosis in children // *Eur. J. Radiol.* – 2002. – Vol. 41. – № 1. – P. 26-33.

30. Nash K.L., Collier J.D., French J., McKeon. et al. Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant? // Am. J. Transplant. – 2008. – Vol. 8. – № 1. – P. 162-169.
31. Efrati O., Barak A. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 1073-1078.
32. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – Москва: Медпрактика, 2014. – С. 325-345.
33. Муковисцидоз. Под ред О.И. Симоновой, А.Ю. Томиловой, Ю.В. Гориновой, А.Н. Суркова, Е.А. Рославцевой, Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: ПедиатрЪ, 2014.
34. Dvoryakovskaya G.M., Kutyreva E.N., Dvoryakovskiy I.V., Strokova T.V., Ivleva S.A., Kaganov B.S. Non-alcoholic fatty liver disease in children according to the data of ultrasonic diagnostics. Ultrasonic and functional diagnostics. – 2012; 4. – P. 53-61 (in russian).
35. Herzog D., Bouchard G. High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric patients of a North American tertiary care center // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – № 10. – P. 1544-1548.