

Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе

Е.И. Кондратьева¹, В.Д. Шерман¹, Е.Л. Амелина², А.Ю. Воронкова¹, С.А. Красовский^{1,2}, Н.Ю. Каширская¹, Н.В. Петрова¹, А.В. Черняк², Н.И. Капранов¹, В.С. Никонова¹, Л.А. Шабалова

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»;

²ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis

E.I. Kondratyeva¹, V.D. Sherman¹, E.L. Amelina², A.Yu. Voronkova¹, S.A. Krasovsky^{1,2}, N.Yu. Kashirskaya¹, N.V. Petrova¹, A.V. Chernyak², N.I. Kapranov¹, V.S. Nikonova¹, L.A. Shabalova

¹Research Center for Medical Genetics, Moscow;

²Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Цель исследования – изучение распространенности мекониевого илеуса в российской популяции больных муковисцидозом, его клинико-генетической характеристики и исходов на основе анализа данных регистра Российской Федерации 2014г. Изучали особенности заболевания 142 больных муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус при рождении, из регистра Российской Федерации 2014 г., включающего данные 2131 пациента. Таким образом, доля больных муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус при рождении, составила 6,6%. В группе детей первого года жизни диагноз мекониевого илеуса был поставлен 22,1 % больных, что отражает его реальную распространенность. В группе детей от 1 года до 7 лет указания на илеус в анамнезе имели 10,7% больных, в возрасте от 7 до 18 лет – 5,6 %, среди пациентов старше 18 лет – 1,5% пациентов. Возраст постановки диагноза «муковисцидоз» у больных с илеусом был в 5 раз меньше по сравнению с группой больных без илеуса: 0,76±2,01 года против 3,72±6,16 года, ($p<0,0001$). Уровень хлоридов пота в группе с мекониевым илеусом был достоверно выше, а индекс массы тела ниже, чем в группе без илеуса. Электролитные нарушения, аспергиллез и цирроз печени чаще встречались у больных, перенесших мекониевый илеус. Гомозиготное состояние по мутации F508del (II класс) и «тяжелая» мутация I класса CFTR~~de2~~ чаще регистрировались в группе с мекониевым илеусом. «Мягкие» мутации чаще встречались у пациентов без мекониевого илеуса. Выживаемость и возраст смерти были ниже у пациентов с мекониевым илеусом в анамнезе. Все новорожденные с мекониевым илеусом должны быть обследованы на муковисцидоз.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, мекониевый илеус, ген CFTR.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 77–81. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–77–81

The aim of this study was to investigate the prevalence of meconium ileus in a Russian population of patients with cystic fibrosis, its clinical and genetic characteristics and outcomes, by analyzing the data available in the 2014 registry of the Russian Federation. The investigators studied the characteristics of 142 cystic fibrosis patients who had experienced meconium ileus at birth from the 2014 registry of the Russian Federation that included data on 2131 patients; thus, the cystic fibrosis patients who had meconium ileus at birth was 6.6%. In the group of babies in first year of life, meconium ileus was diagnosed in 22.1% of the patients, which reflects its real prevalence. There was evidence of ileus in the history in 10.7% of the patients aged 1 year to 7 years, in 5.6% in those aged 7 to 18 years, and in 1.5% in those older than 18 years of age. The age at the diagnosis of cystic fibrosis in patients with ileus was 5 times less than in those without ileus: 0.76±2.01 versus 3.72±6.16 years; $p<0.0001$. In the meconium ileus group, sweat chloride levels were significantly higher and body mass index values were lower than in the non-ileus group. Electrolyte disorders, aspergillosis, and liver cirrhosis were more common in the patients who had experienced meconium ileus. The homozygous condition for the F508del mutation (Class II) and severe CFTR~~de2~~ mutation (Class I) were more frequently recorded in the meconium ileus group. Mild mutations were more frequently found in the non-meconium ileus group. Survival and age at death were lower in patients with a history of meconium ileus. All newborns with meconium ileus should be examined for cystic fibrosis.

Key words: children, cystic fibrosis, meconium ileus, CFTR gene.

For citation: Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L., Voronkova A.Yu., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu. et al The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 6: 77–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–77–81

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф., зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Воронкова Анна Юрьевна – к.м.н., ст. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Шерман Виктория Давидовна – к.м.н., ст. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Никонова Виктория Сергеевна – к.м.н., ст. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Капранов Николай Иванович – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Каширская Наталия Юрьевна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела ге-

нетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра
Петрова Ника Валентиновна – д.б.н., проф., гл. научн. сотр. Медико-генетического научного центра

115478 Москва, ул. Москворечье, д.1

Амелина Елена Львовна – к.м.н., зав. лабораторией муковисцидоза НИИ пульмонологии.

105077 Москва, ул. 11-я Парковая, д.32

Черняк Александр Владимирович – к.м.н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования НИИ пульмонологии

Красовский Станислав Александрович – к.м.н., ст. научн. сотр. лаборатории муковисцидоза НИИ пульмонологии., ст. научн. сотр. научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

115478 Москва, ул. Москворечье, д.1

Мекониевый илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. Если в европейских странах пациенты с мекониевым илеусом подлежат обязательному обследованию на муковисцидоз, то в РФ данный подход не получил должного распространения, несмотря на методические рекомендации [1, 2]. С внедрением массового скрининга новорожденных с 2006 г. и созданием национального регистра РФ появилась возможность оценить распространенность мекониевого илеуса при рождении и его исходы [3]. Первоначально считалось, что нарушения функции хлорного канала при муковисцидозе в первую очередь сказываются на функции поджелудочной железы; теперь известно, что они также влияют на работу кишечника, определяя развитие мекониевого илеуса. Данное состояние в ряде случаев диагностируется при ультразвуковом исследовании плода внутриутробно и проявляется в первые сутки после рождения, требуя экстренных терапевтических или хирургических вмешательств. Исследование влияния перенесенного при рождении мекониевого илеуса на течение муковисцидоза продолжает вызывать интерес.

Целью исследования было изучение распространенности мекониевого илеуса в российской популяции больных муковисцидозом, его клинико-генетической характеристики и исходов на основе анализа данных регистра Российской Федерации 2014 г.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены данные детей и взрослых, внесенные в национальный регистр 2014 г. Всего в регистр 2014 г. включены данные 2131 больного: 1847 пациентов из 30 регионов с центрами муковисцидоза и 284 пациента из 44 регионов России, в которых центры муковисцидоза отсутствуют или сведения из них представлены частично. В регистр 2014 г. включен 141 пациент, имевший указание на мекониевый илеус в анамнезе. Исследование носило ретроспективный характер. Возраст больных колебался от 1 мес до 65 лет. Средний возраст в 2014 г. составил $12,8 \pm 9,7$ года, медиана возраста – 10,2 года. Регистр включал 1509 детей до 18 лет (до 1 года – 78, от 1 года до 7 лет – 708, от 7 до 18 лет – 723) и 622 взрослых (от 18 до 25 лет – 338, от 25 до 32 лет – 216, старше 32 лет – 68).

Оценивались следующие данные: возраст установления диагноза, показатели хлоридов пота при проведении потового теста. Потовый тест, проведенный по классическому методу Гибсона–Кука, считался положительным при показателях > 60 ммоль/л, пограничным – 40–60 ммоль/л, отрицательным – при < 40 ммоль/л, показатели при проведении теста экспресс-методом (аппараты «Нанодакт» и «Макродакт») составили: > 80 , 60–80 и < 60 ммоль/л соответственно. Клинические данные представлены согласно требованиям Европейского регистра (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry) [4].

Микробно-воспалительный процесс в бронхолегочной системе изучали на основе анализа частоты встречаемости *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и нетуберкулезных микобактерий.

Анализ функции легких проведен в группе детей в возрасте от 6 до 18 лет ($n=817$) с учетом их способности провести указанное исследование (спирометрию). Анализировалось состояние функции легких по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁). Исследования проводились в соответствии с критериями Европейского регистра муковисцидоза. Во всех возрастных группах определяли микробный пейзаж дыхательного тракта и осложнения течения муковисцидоза (муковисцидоззависимый сахарный диабет, цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса). Нутритивный статус больных муковисцидозом оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг) / рост (м)²) [5].

При генетическом исследовании мутаций гена *CFTR* использовалась методика мультиплексной амплификации выявления инсерционно/делеционных мутаций, для регистрации точечных мутаций – метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. Ряду больных проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы Applied Biosystems согласно протоколу фирмы-производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica v.10 (StatSoft, Inc., США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Анализ выживаемости проводился с помощью кривой Каплана–Майера [6]. Для оценки различий выживаемости в группах использовали log-rank-тест. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведен клинико-лабораторный и генетический анализ у детей и взрослых, перенесших мекониевый илеус при рождении, по данным регистра РФ за 2014 г. Количество больных с мекониевым илеусом в регистре РФ в 2014 г. составило 141 (6,6% от общего количества больных муковисцидозом в регистре), в том числе 117 (5,49 %) получили оперативное лечение, 24 (1,13%) не были оперированы. Не было мекониевого илеуса у 1971 (92,5%) больного; отсутствовали точные данные у 19 (0,89%) пациентов. В регистре 2014 г. у больных муковисцидозом первого года жизни диагноз меко-

ниевое илеуса был поставлен 17 (22,1 %) из 60 детей. Среди 628 детей в возрасте от 1 года до 7 лет мекониевый илеус был у 75 (10,7 %), среди 680 больных в возрасте от 7 до 18 лет – у 40 (5,6%), среди 603 пациентов старше 18 лет – только у 9 (1,5%).

Анализ результатов клинических и лабораторных исследований был проведен поэтапно: в общей группе больных (дети и взрослые), в группе детей, а затем в разных возрастных группах. Возраст постановки диагноза у больных муковисцидозом (детей и взрослых) с мекониевым илеусом был в 5 раз меньше по сравнению с группой больных без мекониевого илеуса и $0,76 \pm 2,01$ года против $3,72 \pm 6,16$ года, $p < 0,0001$ (табл. 1). Уровень хлоридов пота при проведении потовой пробы в группе с мекониевым илеусом был достоверно выше, чем в группе без такового (см. табл. 1). ИМТ в общей группе был достоверно выше у больных без мекониевого илеуса. При этом функция легких (ОФВ₁) была лучше при мекониевом илеусе.

В группе больных без мекониевого илеуса были зарегистрированы 122 мутации в гене *CFTR*, а в группе с мекониевым илеусом – только 25 мутаций. В группе больных с мекониевым илеусом определялись следующие мутации: F508del – в 59% случаев, CFTRdele2,3 – в 9,4%, G542X – в 2,7%, W1282X – в 2,2%, 394delTT – в 1,8%, N1303K – в 1,3%, 3821delT – в 1,3%, 2143delT – в 0,9%, S1196X – в 0,9%. При этом 16 мутаций (2184insA, 1677delTA, R553X, 3849+10kbC>T, E92K, L1335P, L138ins, R1158X, 712-1G->T, R1066C, S466X-R1070Q, Dup ex 6b-10, 1898+2T->C, 583delC, W496X, R851X) встречались реже, чем в 0,45% случаев. Никаких различий не было обнаружено в частоте аллеля F508del между группой с мекониевым илеусом и без него. Однако гомозиготы по мутации F508del чаще регистрировались в детском возрасте при мекониевом илеусе: у 44 (39,3%)

из 112 больных против 352 (29,2%) из 1203 без мекониевого илеуса, $p=0,034$. Аналогичная ситуация была в общей группе больных (см. табл. 1). Обращает внимание высокая частота CFTRdele2,3 (так называемая «славянская» мутация, которая отнесена к «тяжелым») у больных детей с мекониевым илеусом – 10% против 5,69% у пациентов без мекониевого илеуса. Чаще у пациентов с мекониевым илеусом встречались мутации G542X (2,50% против 1,08%) и 3821delT (1,25% против 0,37%).

Все дети с мекониевым илеусом имели хроническую недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и отличались меньшей частотой «мягких» мутаций, которые относятся к IV, V классам мутаций гена муковисцидоза и характеризуются нормальной или незначительно нарушенной функцией поджелудочной железы. У этих пациентов «мягкие» мутации регистрировались с частотой 4,44% против 23,85% в группе больных без мекониевого илеуса ($p=0,00192$). Однократно и с частотой реже чем 0,42% у пациентов с мекониевым илеусом встречались мутации 2184insA, 1677delTA, R553X, 3849+10kbC>T, E92K. В то же время данные мутации у пациентов без мекониевого илеуса наблюдались с частотой от 1,02 до 2,8%.

В детском возрасте в общей группе детей различия зарегистрированы в отношении среднего возраста больных и возраста постановки диагноза. Показатели потового теста были выше у детей с мекониевым илеусом (табл.2, как и в общей группе больных, см. табл. 1).

Проведена оценка клинического и микробиологического статуса пациентов в различных возрастных группах для выяснения различий, которые могут появляться с возрастом. Частота диагностики по неонатальному скринингу в группах до 7 лет не различалась и составляла около 35%. Дети, рожденные в 2014 г.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (дети и взрослые) с мекониевым илеусом (МИ) и без такового

Показатель	Группа больных без МИ (n= 1971)	Группа больных с МИ (n=141)	p-value
Средний возраст, годы	13,16±9,69	6,4±5,64	<0,0001
Возраст постановки диагноза, годы	3,72±6,16	0,76±2,01	<0,0001
Потовый тест 1, ммоль/л	100,88±23,86	106,94±20,58	0,0052
Потовый тест 2, ммоль/л	101,76± 22,51	112,24 ±21,16	0,0001
ИМТ	16,96±3,13	15,82±2,02	<0,0001
ОФВ ₁ , %	73,33±27,54	84,71±25,33	0,0103
«Мягкие» <i>CFTR</i> -мутации, %	23,3	4,4	0,00002
Гомозиготы по мутации F508 del, %	25,5	40,8	0,00673

Таблица 2. Общая характеристика детей (без взрослых) с мекониевым илеусом (МИ) и без такового

Показатель	Группа детей без МИ (n=1368)	Группа детей с МИ (n=132)	p-value
Средний возраст, годы	7,73±4,88	5,45±4,42	0,0000
Возраст постановки диагноза, годы	1,68±2,75	0,57±1,79	0,0000
Потовый тест, ммоль/л	103,69±21,49	112,12±20,23	0,0018

и после 7 лет существования неонатального скрининга (с 2007 по 2013 г., группа от 1 года до 7 лет жизни) не различались по основным показателям, кроме возраста постановки диагноза ($0,19 \pm 0,29$ года против $0,52 \pm 0,85$ года; $p=0,0011$). В остальных группах отличия нарастали. В группе от 7 до 18 лет (в этот период не проводился неонатальный скрининг на муковисцидоз) отмечались различия в возрасте постановки диагноза ($1,47 \pm 3,06$ года против $2,89 \pm 3,42$ года; $p=0,0101$), в массе тела ($28,8 \pm 9,8$ кг против $33,7 \pm 12,9$ кг; $p=0,0203$) и длине тела ($134,4 \pm 17,8$ см против $140,9 \pm 17,5$ см; $p=0,0269$).

Получены достоверные сведения, что пациенты с мекониевым илеусом склонны к формированию цирроза печени, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, электролитных нарушений (синдром псевдо-Барттера). Электролитные нарушения отмечались у 11 (7,97%) из 138 больных с мекониевым илеусом против 66 (3,54%) из 1916 без мекониевого илеуса; $p=0,0091$. Аллергический бронхолегочный аспергиллез был у 3 (2,16%) пациентов из 139 с мекониевым илеусом и у 26 (1,38%) из 1887 больных без мекониевого илеуса. В группе взрослых с мекониевым илеусом в анамнезе аллергический бронхолегочный аспергиллез был диагностирован у 1 (11,1%) против 3 (0,99%) из 302 взрослых без мекониевого илеуса. При этом в общей группе детей (с рождения до 18 лет) он диагностирован у 14 (1,05%) из 1332. В отношении микробных агентов дыхательного тракта различий в группах наблюдения не зарегистрировано.

Цирроз печени в общей группе больных с илеусом (дети и взрослые) был диагностирован у 7 (5%) пациентов в группе детей без мекониевого илеуса – у 42 (3,15%) из 994, а в группе у детей с мекониевым

илеусом – у 4 (3,05%) из 131. В группе взрослых пациентов с мекониевым илеусом ($n=9$) у 3 (33,3%) больных был цирроз с портальной гипертензией. В группе взрослых без мекониевого илеуса ($n=570$) он встречался у 29 (5,09%) больных с портальной гипертензией ($p=0,0002$, критерий Манна–Уитни; данные приведены для пациентов, у которых в регистре имелась полная информация о циррозе и мекониевом илеусе). Таким образом, различия появлялись только у взрослых.

В группе больных с мекониевым илеусом в 2014 г. умерли 4 (2,84%) ребенка (средний возраст $1,44 \pm 1,59$ года); 137 больных (средний возраст $6,54 \pm 5,66$ года) живы (данные на 31 декабря 2014 г.). В группе без мекониевого илеуса умерли 34 (1,73%) пациента (средний возраст $16,83 \pm 9,69$ года), 1937 больных живы (средний возраст $13,09 \pm 9,69$ года). С помощью анализа выживаемости и log-rank-теста были выявлены достоверные различия в группах: выживаемость больных с мекониевым илеусом была достоверно ниже по сравнению с больными без мекониевого илеуса ($p=0,0462$).

Обсуждение

Распространенность и состояние здоровья пациентов с мекониевым илеусом при муковисцидозе продолжает обсуждаться исследователями [7–15]. По данным Федерального реестра (2014), частота мекониевого илеуса у пациентов с муковисцидозом 6,6%. Распространенность мекониевого илеуса у детей в возрасте до 1 года составила 22,1%, а по данным анамнеза в группе взрослых – 1,5%. По данным других регистров (США, Италия, Германия), распространенность варьирует от 13 до 21% [9, 13].

Таблица 3. Клинические особенности пациентов разного возраста с муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус (МИ)

Показатель	Группа больных без МИ	Группа больных с МИ	p-value
Общая группа (1971 больной без МИ, 141 – с МИ)			
Частота синдрома псевдо-Барттера, %	3,55	7,97	0,0091
Частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза, %	1,38	2,16	0,0091
Группа от 1 года до 7 лет (628 больных без МИ, 75 – с МИ)			
Потовый тест, ммоль/л	$106,07 \pm 19,81$	$112,13 \pm 18,57$	$p=0,0157$
Группа от 7 до 18 лет (680 больных без МИ, 40 – с МИ)			
Масса тела, кг	$33,7 \pm 12,9$	$28,8 \pm 9,8$	0,0203
Рост, см	$140,9 \pm 17,5$	$134,4 \pm 17,8$	$p=0,0269$
Группа от 18 до 25 лет (323 больных без МИ, 9 – с МИ)			
Частота АБЛА, %	0,99	11,1	0,0083
Частота цирроза печени с портальной гипертензией, %	6,8	33,3	0,0033
Группа взрослых (603 больных без МИ, 9 – с МИ)			
Частота цирроза печени с портальной гипертензией, %	5,0	33,3	0,0002

Примечание. Приведены показатели, для которых получены достоверно значимые различия, p – критерий Манна–Уитни (U -критерий); данные приведены для пациентов, у которых в регистре имелась полная информация об изучаемых показателях. АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Распространенность мекониевого илеуса в первый год жизни отражает реальную ситуацию [9]. Проведенное исследование показало позитивную роль неонатального скрининга в диагностике мекониевого илеуса в стране и сохранении состояния здоровья больных с муковисцидозом в первые годы жизни [7], что подтверждается и другими исследованиями [8–11]. С возрастом количество пациентов, перенесших мекониевый илеус в неонатальном периоде, уменьшается, что можно связать с отсутствием до 2006 г. неонатального скрининга, поздней диагностикой заболевания, гибелью детей от электролитных нарушений и других осложнений муковисцидоза. На это указывает возраст смерти пациентов с мекониевым илеусом – первые три года жизни. В более старшем возрасте причиной смерти может явиться в том числе цирроз печени.

По данным литературы, у детей, перенесших мекониевый илеус, отмечаются низкие показатели массы и длины тела [14]. По данным проведенного исследования, ИМТ у пациентов с мекониевым илеусом в анамнезе был ниже в общей группе детей и взрослых. В возрасте до 7 лет различий в росте и массе не наблюдались, однако в возрастной группе от 7 до 18 лет данные показатели были ниже у детей с илеусом в анамнезе.

Причиной смерти взрослых пациентов, вероятно, был цирроз печени или более агрессивное течение болезни, характерное для «тяжелых» генотипов.

Аналогичные сведения о состоянии печени у детей с мекониевым илеусом были представлены в исследовании [14]. Полученные данные о высокой частоте регистрации при мекониевом илеусе пациентов, гомозиготных по F508del мутации, и низкой частоте «мягких» мутаций согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Мы обнаружили высокую частоту мутаций CFTR del 2, 3 и G542X, что находит подтверждение в литературе [9].

Заключение

Таким образом, пациенты, перенесшие мекониевый илеус при рождении, продолжают оставаться сложной категорией больных, несмотря на разработанную и успешную терапию муковисцидоза при ранней диагностике заболевания по неонатальному скринингу и повышению осведомленности врачей. Выявленные особенности диктуют необходимость продолжать информировать врачей о высоком риске муковисцидоза при мекониевом илеусе, необходимости более тщательного контроля электролитного баланса у данной категории больных, проведения мероприятий по профилактике снижения нутритивного статуса, ранней диагностике цирроза печени и аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Требуются дальнейшие углубленные и расширенные пролонгированные наблюдения за этой категорией больных.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы). Методические рекомендации. М, 2011; 94. (Kapranov N., Kashirskaya N. Cystic fibrosis (Modern achievements and actual problems). Guidelines M, 2011; 94. (in Russ.))
2. Капранов Н., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М: Медпрактика-М, 2014; 672. (Kapranov N.I., Kashirskaya N. Cystic fibrosis. M: Medpraktika-M, 2014; 672. (in Russ.))
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М: ИД «МЕДПРАКТИКА – М» 2015, 64. (Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2014.. M: ID «MEDPRAKTIKA – M» 2015, 64. (in Russ.))
4. <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>(дата обращения: 09.05.2016)
5. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 2: 51–75.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. 4-е изд. М: Практика, 1999; 459. (Glants S. Biomedical Statistics. 4 edition. M: Praktika, 1999; 459. (in Russ.))
7. Evans A.K., Fitzgerald D.A., McKay K.O. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2001; 18: 784–789.
8. Munck A., Gerardin M., Alberti C. et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. J Pediatr Surg 2006; 41: 1556–1560.
9. Kelly T., Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. Review. Digestive Dis Sci 2015; 60: 7: 1903–1913.
10. Sherman V., Kashirskaya N., Kapranov N. et al. The significance of a neonatal screening program in the early diagnosis of cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2015; 14: S22.
11. Li Z., Lai H.J., Kosorok M.R. et al. Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 277–284.
12. Lai H.C., Kosorok M.R., Laxova A. et al. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. Pediatrics 2000; 105: 53–61.
13. Efrati O., Nir J., Fraser D. et al. Meconium Ileus in Patients With Cystic Fibrosis Is Not a Risk Factor for Clinical Deterioration and Survival: The Israeli Multicenter Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 2: 173–178.
14. Zybert K., Mierzejewska E., Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. Dev Period Med 2015; 19: 1: 41–49.

Поступила 17.10.16
Received on 2016.10.17