

Трансплантация печени у пациента с тяжелым течением муковисцидоза

Жекайте Е. К.^{1,2}, Салимов В. Р.³, Монахов А. Р.^{3,4}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна, 24А, с1, Московская область, Мытищи, 115093, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», (ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Россия)

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова», (ул. Щукинская, д. 1, 123182, г. Москва, Россия)

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), (ул. Трубецкой, д. 8, стр. 2, г. Москва, ГСП-1, 119048, Россия)

Резюме

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене *CFTR*, характеризующееся полиорганной патологией, включающей верхние и нижние дыхательные пути, желудочно-кишечный и репродуктивный тракты, эндокринную систему. Несмотря на современную терапию, значительно повышающую выживаемость среди пациентов с муковисцидозом, развитие осложнений данного заболевания по-прежнему является фактором, влияющим на продолжительность и качество жизни.

Целью исследования является демонстрация клинического случая тяжелого течения муковисцидоза у пациента с мекониевым

илеусом, муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом, легочной и артериальной гипертензией и циррозом печени, находившегося под наблюдением специалистов отделения муковисцидоза ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО и ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» и перенесшего трансплантацию печени от посмертного донора.

Современные методы диагностики и терапии осложнений позволяют своевременно выявлять и контролировать их течение, сохраняя удовлетворительное качество жизни пациента.

Для переписки:

Жекайте

Елена Кястутисовна

e-mail:

elena_zhekayte@mail.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, мекониевый илеус, муковисцидоз-зависимый сахарный диабет, цирроз печени, портальная гипертензия, гиперспленизм, трансплантация печени

EDN: ELHQTP



Liver transplantation in a patient with severe cystic fibrosis

E. K. Zhekaite^{1,2}, V. R. Salimov³, A. R. Monakhov^{3,4}

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Mitishy, 115093, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, (1, Moskvorechie, 1, Moscow, 115522, Russia)

³ National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after V.I. Shumakov, (1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russia)

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (8, building 2, st. Trubetskoy, 119048, Moscow, Russia)

Summary

Corresponding author:

Elena K. Zhekaite

e-mail:

elena_zhekayte@mail.ru

Cystic fibrosis (CF) is a severe progressive hereditary disease associated with mutations in the *CFTR* gene, characterized by multiple organ pathology, including the upper and lower respiratory tract, gastrointestinal and reproductive tracts, and the endocrine system. Despite new therapy, which significantly increases survival among patients with cystic fibrosis, the development of complications of this disease is still a factor affecting the duration and quality of life.

The aim of the study is to demonstrate a clinical case of severe course of cystic fibrosis in a patient with meconium ileus, cystic fibrosis-associated

diabetes mellitus, pulmonary and arterial hypertension, cirrhosis, who was under the observation of specialists of the Department of Cystic fibrosis of the Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region and National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after V.I. Shumakov and underwent death donor liver transplantation.

New methods of diagnosis and therapy of complications allow timely detection and control of their course, while maintaining a satisfactory quality of life for the patient

Key words: cystic fibrosis, meconium ileus, cystic fibrosis-related diabetes mellitus, cirrhosis of the liver, portal hypertension, hypersplenism, liver transplantation

Актуальность

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и полиорганными проявлениями. Для муковисцидоза характерно наличие осложнений, частота и тяжесть которых увеличивается с возрастом.

Мекониевый илеус – одно из наиболее ранних проявлений МВ которое диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом и характеризуется развитием низкой обтурационной кишечной непроходимости. По данным регистра пациентов с муковисцидозом РФ 2021, доля пациентов, перенесших мекониевый илеус при рождении, в группе детей первого года жизни составила 9,2% пациентов [1]. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы (муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД) у пациентов с МВ, как правило, протекает бессимптомно и может долгое время оставаться не диагностированным. Комбинация МВ и МЗСД оказывает негативное влияние на продолжительность жизни. Так, средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже (24 года) по сравнению с пациентами с МВ без диабета (32 года) [2]. При МВ нередко встречается остеопороз, который всегда носит вторичный характер [3]. В связи с клиническими проявлениями хронического риносинусита (ХРС) снижается качество жизни пациентов, околоносовые пазухи становятся резервуаром для патогенных микроорганизмов, откуда происходит нисходящее инфицирование бронхов и легких, что приводит к увеличению количества госпитализаций в связи с обострениями и в конечном итоге к сокращению продолжительности жизни пациентов [4].

Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии в мире составляет 37,9% [5], к 10 годам жизни у 5–10% пациентов развивается мультилобулярный цирроз с синдромом портальной гипертензии у большинства из них [6, 7]. Пациенты

с циррозом печени и портальной гипертензией чаще имеют хроническое инфицирование дыхательного тракта грамотрицательной микрофлорой, МВ-ассоциированный сахарный диабет, остеопороз и легочные кровотечения, низкий нутритивный статус. В то же время в клинической практике наблюдаются случаи течения МВ с доминированием симптомов поражения печени с исходом в цирроз печени над легочными и кишечными проявлениями заболевания [8]. Показанием к проведению трансплантации печени при МВ является цирроз печени с прогрессированием синдромов печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, гиперспленизма. Проведение трансплантации печени до снижения функции легких и нутритивного статуса может снизить послеоперационные риски [5]. Несмотря на высокую эффективность таргетной терапии, на сегодняшний день не описано положительной динамики в отношении состояния печени у пациентов с циррозом, получающих терапию CFTR-модуляторами. Согласно опубликованным данным и данным регистра 2021 г., на начало 2022 г. в РФ проведено 18 операций по трансплантации печени пациентам с МВ (первая операция проведена в 2009 г.) [1, 9].

Обнаружение и всестороннее изучение факторов риска развития осложнений муковисцидоза способствует их профилактике, диагностике и адекватному подбору терапии. Своевременная диагностика и терапия осложнений позволят улучшить прогноз и качество жизни детей с МВ.

Цель исследования: на клиническом примере проанализировать ведение пациента с тяжелым течением муковисцидоза, осложненным мекониевым илеусом, циррозом, полипозным риносинуситом, муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом, легочной и артериальной гипертензией, перенесшего трансплантацию печени от посмертного донора.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе рассмотрен клинический случай пациента 2007 г. рождения, который с 2008 г. наблюдался в Российском центре муковисцидоза, на базе ГБУЗ «НИКИ детства МЗ МО» г. Мытищи и ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» с 2016 г.

Клинический случай

Мальчик от 1 беременности, своевременных, самостоятельных родов. Вес при рождении 3360 г, 55 см. Апгар 8/9 баллов. Скрининг на муковисцидоз положительный (ИРТ – 657,4 нг/мл (норма до 70 нг/мл), ретест 238 нг/мл (норма до 40 нг/мл)). К концу первых суток жизни развилась клиническая картина обтурационной кишечной непроходимости, ребенок был экстренно прооперирован в детском хирургическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (илеотомия с механическим удалением вязкого мекония и наложением Т-образного анастомоза «конец в бок»). Учитывая нарастание клиники кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде, на 6-е сутки оперирован повторно (резекция нефункционирующей тонкой кишки 35 см) с наложением 2 отдельных илеостом. Через 1 месяц из-за больших «потерь» по стоме и плохой прибавки веса выполнена релапаротомия с наложением илеоанастомоза «бок в бок» с выведением приводящей стомы. В послеоперационном периоде перенес грибковый сепсис, инфекцию мочевыводящих путей, правостороннюю нижнедолевую пневмонию. В возрасте 9 мес. илеостома закрыта.

Диагноз муковисцидоз установлен в Российском центре муковисцидоза на базе поликлинического отделения ГБУЗ г. Москвы ДГКБ имени Н. Ф. Филатова ДЗ г. Москвы в возрасте 11 мес. на основании анамнеза, жалоб (плохая прибавка в весе, частый жирный стул до 5–6 раз в сутки), клинической картины (вес в 11 мес. 7500 г, увеличение объема живота, кашель), дважды положительной потовой пробы на аппарате Нанодакт – 130 и 117 ммоль/л (отрицательная проба <50 ммоль/л, 50–80 ммоль/л – пограничный результат, >80 ммоль/л – положительная). С момента установления диагноза назначена базисная терапия муковисцидоза, включающая прием микросферических панкреатических ферментов, гепатопротекторов, муколитиков, жирорастворимых витаминов. ДНК диагностика в гене *CFTR* проведена в 2011 году – выявлены 2 патогенных варианта I класса – *CFTR*dele2,3 / G542X (для пациентов с данным генотипом существующие

CFTR-модуляторы не эффективны). В возрасте 3-х лет по данным КТ околоносовых пазух диагностирован полипозный риносинусит, назначена терапия.

Пациент наблюдался регулярно, согласно международным и российским рекомендациям, с проведением физикальных и лабораторных обследований, спирометрии (при достижении возраста 5 лет), консультаций кинезитерапевта и диетолога, мониторинга микробиологического статуса дыхательных путей [10]. По поводу первого высева *Pseudomonas aeruginosa* в возрасте 9 лет получил курс пероральных и ингаляционных антибиотиков. С этого же возраста амбулаторно ежеквартально наблюдается с циррозом печени и прогрессирующей тромбоцитопенией в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» с проведением ультразвукового исследования органов брюшной полости, лабораторной диагностики биохимических показателей крови, коагулограммы. Мать ребенка была обследована в качестве родственного донора, однако, учитывая стабильное состояние ребенка, сохраняющую синтетическую функцию печени, отсутствие тяжелой портальной гипертензии показаний к трансплантации печени выявлено не было.

В связи с интермиттирующим (до 11 лет), а далее хроническим инфицированием синегнойной палочкой, получает 3–4 пероральных курса ципрофлоксацина в год, ингаляционную антибактериальную терапию постоянно, потребность в проведении внутривенной антибактериальной терапии – 1 раз в 2 года. По данным КТ органов грудной клетки в возрасте 11 лет диагностированы бронхоэктазы (Рисунок 1).

В возрасте 12 лет, вследствие значительной отрицательной динамики (увеличение селезенки, панцитопения, отеки в области правых голеностопного и коленного суставов), поставлен в лист ожидания органа (печень) от посмертного донора. В связи с тем, что у пациента выросли антропометрические показатели, трансплантация фрагмента печени от родственного донора не была возможной ввиду анатомических особенностей ранее

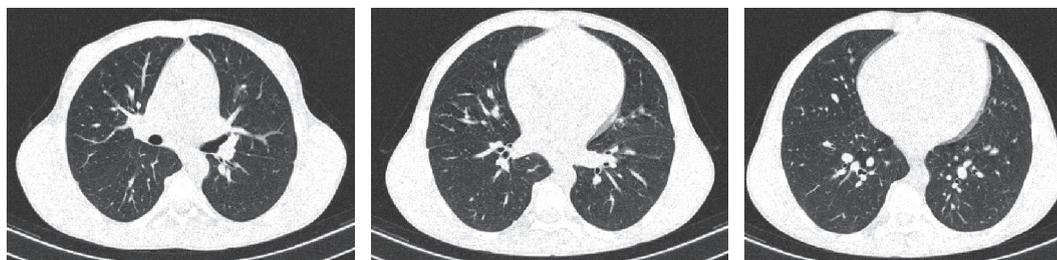


Рисунок 1.
МСКТ органов грудной клетки пациента с МВ (11 лет).

Figure 1.
MSCT of the chest organs of a patient with CF (11 years old).

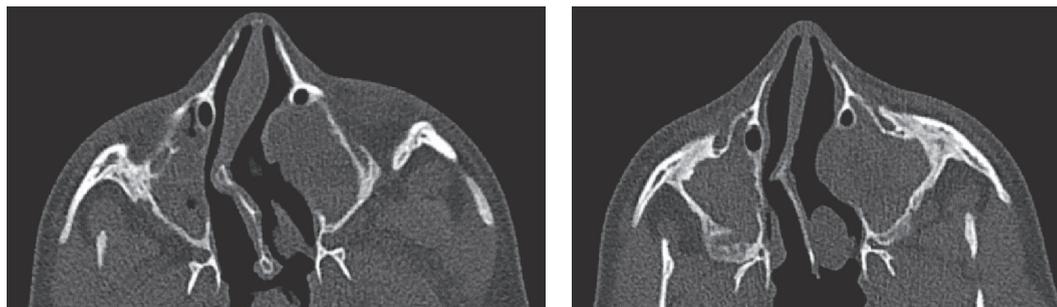


Рисунок 2.
МСКТ околоносовых пазух пациента с МВ (16 лет).

Figure 2.
MSCT of the paranasal sinuses of a patient with CF (16 years old).

обследованного донора (мать ребенка), отсутствием других родственных доноров.

В январе 2021 ребенок перенес COVID-19, диагноз подтвержден серологически. С 13 лет жалобы на повышение артериального давления до 140/80 мм.рт.ст, отечность лица, слезотечение, в возрасте 14 лет диагностирован неврит лицевого нерва справа. Наблюдается кардиологом, получает гипотензивные средства. Прогрессирование полипозного риносинусита с постоянной заложенностью носа потребовало назначение дополнительной консервативной терапии муколитиками и топическими кортикостероидами (более эффективное оперативное лечение не было проведено в связи с тяжестью состояния) (Рисунок 2).

В возрасте 14 лет 10 мес. в связи с гипербилирубинемией появилась иктеричность склер, слизистых. Максимально общий билирубин поднимался до 130 мкмоль/л. В 15 лет 9 мес. в связи с бронхолегочным обострением проведен курс внутривенной антибактериальной терапии, через 1,5 месяца после курса в/в терапии впервые выявлена гипергликемия натощак до 7,5 ммоль/л. По результатам обследования в отделении эндокринологии ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», диагностирован МЗСД, назначена

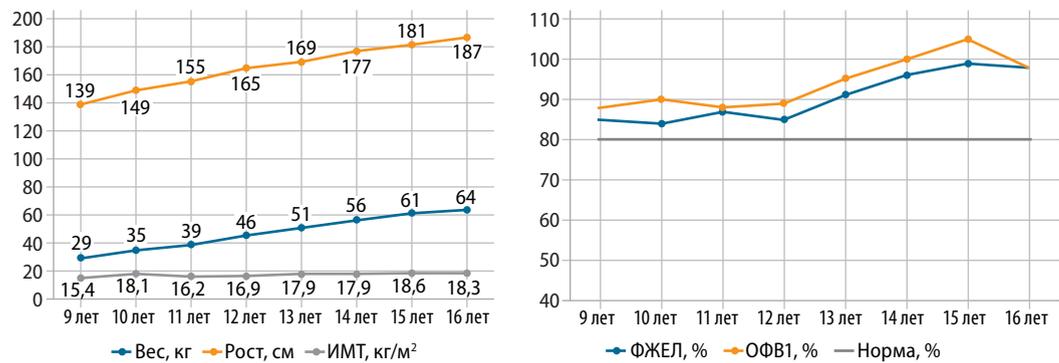
инсулинотерапия. На рентгеновской денситометрии выявлено снижение минеральной плотности кости до $-1,3$ Z-score (норма > -1 Z-score), назначен дополнительный прием препаратов кальция.

Регулярный контроль нутритивного статуса, коррекция дозы панкреатических ферментов и анализ рациона совместно с диетологом, занятия кинезитерапией, позволили пациенту, несмотря на наличие большого количества осложнений, сохранять высокие показатели физического развития, нормальные показатели функции легких (Рисунок 3).

В связи с медленным прогрессированием цирроза печени и его осложнений на фоне консервативной терапии пациент находился в листе ожидания в течение 3 лет и 3 месяцев. 10.10.2023 в связи с наличием посмертного донора, подходящего по антропометрическим данным и системе АВ0, пациенту выполнена ортотопическая трансплантация печени. Ввиду выраженной спленомегалии, с проявлениями гиперспленизма, а также с целью профилактики синдрома обкрадывания печеночной артерии операция была дополнена спленэктомией. Один дренаж поставлен в ложе удаленной селезенки. Лапаротомная рана ушита. Кровопотеря составила 500 мл. Интраоперационно

Рисунок 3.
Динамика нутритивного статуса (вес, рост, ИМТ) и показателей спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1) пациента в 2016–2023 годах.

Figure 3.
Dynamics of nutritional status (weight, height, BMI) and spirometry indicators (FVC, FEV1) of the patient in 2016–2023.



введено 1040 мл свежемороженой плазмы. Продолжительность оперативного вмешательства составила 355 мин. Пациент был переведен из отделения реанимации на 1 сутки после операции. Страховой дренаж удален на 3 сутки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Пациенту была подобрана иммуносупрессивная терапия по двухкомпонентному протоколу – пролонгированный такролимус и микофеноловая кислота. После нормализации лабораторных показателей и достижения плато концентрации такролимуса в плазме крови пациент был выписан из стационара на 10 сутки после операции.

Динамика лабораторных показателей с момента постановки в лист ожидания до настоящего момента представлена в таблицах 1,2.

После трансплантации артериальное давление сохраняется повышенным – 140/90 мм.рт.ст. Отмечался подъем показателей до 169/101 мм.рт.ст, купировался медикаментозно нифедипином. Учитывая артериальную гипертензию II ст., недостаточность митрального клапана II ст., недостаточность трикуспидального клапана II ст, продолжен прием эналаприла, силденафила. На фоне приема короткого инсулина до 30 ЕД гликемия контролируется. При контрольном обследовании через один месяц после

Таблица 1.
Динамика показателей клинического анализа крови и гемостаза пациента в 2016–2024 г.

Table 1.
Dynamics of indicators of clinical blood analysis and hemostasis of the patient in 2016–2024.

Дата	WBC, 10 ⁹ /л	RBC, 10 ¹² /л	HGB, г/л	PLT, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	Фибриноген, г/л	ПИ, %	МНО	АЧТВ, сек
09.2016 (9 лет)	3,26	4,46	116	41	9	2,9	57	1,97	46
01.2017 (10 лет)	3,96	4,33	121	90	4	2,6	63	1,66	44
02.2018 (11 лет)	3,3	4,0	113	57	4	2,6	61	1,82	44
04.2019 (12 лет)	2,5	4,7	119	43	9	2,6	63	1,66	41
02.2020 (13 лет)	0,79	4,1	108	19	6	2,6	58	1,52	39
05.2021 (14 лет)	2,1	4,2	108	29	8	2,6	64	1,55	43
07.2022 (15 лет)	3,1	4,6	135	40	6	1,91	52	1,58	43
06.2023 (16 лет)	2,3	3,53	136	50	8	2,04	54	1,57	59
10.10.23 (день трансплантации)	19,8	4,28	149	74	25	2,74	40	3,01	41
19.10.23 (9 сутки после трансплантации)	14	3,87	132	361	28	4,55	77	1,2	28
10.11.23 (месяц после трансплантации)	19,8	3,59	108	714	14	4,55	66	1,32	35
26.12.23 (острая почечная недостаточность)	12,1	3,8	106	852	18	4,55	68	1,32	37
17.01.24 (3 месяца после трансплантации)	14,8	4,2	90	856	11	3,87	66	1,35	38

Дата	О. белок, г/л	Альбумин, г/л	СРБ, г/л	Глюкоза, ммоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	О.билирубин, мкмоль/л
09.2016 (9 лет)	69,7	38,9	1,5	4,4	40,8	63,7	1267	19,7
04.2017 (10 лет)	69,4	37,5	3,0	4,8	28	53	874	19,7
11.2018 (11 лет)	70,5	45,3	3,0	4,82	36	58,5	518	23,7
02.20219 (12 лет)	64,9	44	5,0	4,8	31,5	53	539	29,2
06.2020 (13 лет)	63,1	40,4	3,0	5,74	40,8	40,4	533	28,1
04.2021 (14 лет)	60	42	1,3	4,7	42	36	482	24,9
05.2022 (15 лет)	55	35	4,0	6,6	35,9	28,3	244	51,7
06.2023 (16 лет)	59,6	42,4	1,35	6,16	31	22	235	76,7
10.10.23 (день трансплантации)	43,93	27,65	86,2	14,34	237	775	146	85
19.10.23 (9 сутки после трансплантации)	63,3	41,95	75	6,6	109	34	181	31,5
10.11.23 (месяц после трансплантации)	60,9	35,32	60	6,2	29,7	19,4	190	13,2
26.12.23 (острая почечная недостаточность)	60,5	38,5	63	7,3	5,8	14,1	93,4	9,4
10.01.24 (3 месяца после трансплантации)	64,3	42,31	20	4,5	23,8	24	174,3	8,9

Таблица 2.

Динамика биохимических показателей крови пациента в 2016–2024 г.

Table 2.

Dynamics of biochemical parameters of the patient's blood in 2016–2024.

трансплантации функция трансплантата удовлетворительная, биохимические показатели в пределах нормы, по данным УЗИ ОБП патологии не выявлено.

Через 2 месяца после трансплантации пациента стали беспокоить слабость, выраженная сонливость, снижение аппетита. Пациент отметил увеличение живота в объеме и снижение объема выделяемой мочи. При обследовании в клинко-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» уровень такролимуса в плазме крови 19,76 нг/мл (целевые значения в первые 6 месяцев после трансплантации 7–12 нг/мл), креатинин 613,1 мкмоль/л, мочевины 24,4 ммоль/л, калий 6,1 ммоль/л, остальные показатели биохимии

в пределах референсных значений, по данным УЗИ выраженный асцит. Ситуация расценена как кальциневриновая нефропатия с развитием острой почечной недостаточности. Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение № 2 (трансплантация печени), где ему был выполнен лапароцентез под УЗ-навигацией и дренирование брюшной полости, поэтапно удалено 12 литров асцитической жидкости. Отменен прием такролимуса. Проведено 5 сеансов гемодиализа. После снижения уровня азотистых оснований, регресса проявлений острой почечной недостаточности, снижения концентрации такролимуса в плазме крови возобновлен прием последнего. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии

Обсуждение

Совершенствование диагностики и терапии муковисцидоза позволило достичь успехов в профилактике развития его ранних осложнений (мекониевый илеус, синдром псевдо-Барттера, витамин К-дефицитные кровотечения). Однако, осложнения,

характерные для пациентов старшего возраста по-прежнему влияют на качество жизни и являются жизнеугрожающими. Анализ частоты осложнений за последние 10 лет, согласно данным Национального регистра пациентов за 2011 и 2021 год выявил снижение

частоты легочного кровотечения более чем в 4 раза – с 2,6% в общей группе (1,5% у детей, 6,5% у взрослых) в 2011 году до 0,6% (0,2% – у детей, 1,5% – у взрослых) в 2021 году, пневмоторакса в 2,5 раза с 1,5% в 2011 году до 0,6% в 2021 году, остеопороза в 2 раза. При этом частота амилоидоза увеличилась четырехкратно с 0,2% в 2011 году до 0,8%, МЗСД – с 3,2% до 4,2%. Частота цирроза печени и электролитных нарушений существенно не изменилась.

Данный клинический случай демонстрирует тяжелое течение муковисцидоза у пациента с генотипом, включающим 2 патогенных варианта I класса, при котором CFTR-белок не образуется и применение существующих

CFTR-модуляторов не эффективно. Тяжесть генотипа также обуславливает наличие широкого спектра осложнений у пациента. Тем не менее, регулярное наблюдение пациента в двух специализированных центрах, обследование и терапия согласно международным и российским рекомендациям, а также приверженность пациента и его родителей терапии, позволили сохранить хороший нутритивный статус, высокие показатели функции легких. На протяжении всего периода наблюдения удавалось контролировать рост высокопатогенной флоры дыхательных путей, что сыграло свою позитивную роль в посттрансплантационном периоде.

Заключение

Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза привел к значительным изменениям продолжительности жизни. С ее увеличением приобрели значимость такие осложнения муковисцидоза, как остеопороз, заболевания печени, МЗСД, патология репродуктивной

системы, характерные для пациентов старшего возраста. Современные методы диагностики и терапии осложнений позволяют своевременно выявлять и контролировать их течение, сохраняя стабильное состояние пациента.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Жекайте Елена Кястутисовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза; врач-педиатр отделения муковисцидоза

Салимов Вячеслав Равильевич, врач-хирург, хирургическое отделение № 2 (трансплантация печени)

Монахов Артем Рашидович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением № 2 (трансплантация печени); Доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis; *ORCID: 0000-0001-5013-3360*

Vyacheslav R. Salimov, MD, Surgical Department No2 (Liver Transplantation); *ORCID: 0000-0003-1885-2204*

Artem R. Monakhov, MD, PhD, Head of Surgical Department No2 (Liver Transplantation); Assistant professor Department of transplantology and artificial organs

Литература | References

1. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2021 / Editors S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, A. Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N. Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratyeva, L.P. Nazarenko. St. Petersburg: Charitable Foundation "Ostrova", 2023, 81 p. (in Russ.)
Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. / Под редакцией С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, Л. П. Назаренко – СПб.: Благотворительный фонд «Острова», 2023, 81 с.
2. Terliesner N., Vogel M., Steighardt A. et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Aug 28;30(8):815–821. doi: 10.1515/jpem-2017-0005.
3. Jacquot J., Delion M., Gangloff S., Braux J., Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1401–1412. doi: 10.1007/s00198-015-3343-3.
4. Polyakov D. P., Pogodina A. A., Kondrat'eva E. I., Voronkova A. Yu., Petrov A. S. Effect of targeted therapy for cystic fibrosis on course of pediatric chronic rhinosinusitis: first russian experience. *Russian Otorhinolaryngology.* 2023;22(3):86–92. (in Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92.
Поляков Д. П., Погодина А. А., Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Петров А. С. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. Российская оториноларингология. 2023;22(3):86–92. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92.
5. Klotter V., Gunchick C., Siemers E., Rath T., Hudel H., Naehrlich L., Roderfeld M., Roeb E. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2017 Jun 2;12(6):e0178784. doi: 10.1371/journal.pone.0178784.
6. Herrmann U., Dockter G., Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Oct;24(5):585–92. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.003..
7. Lamireau T., Monnereau S., Martin S., Marcotte J. E., Winnock M., Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol.* 2004 Dec;41(6):920–5. doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.006.
8. Kondratieva E.I., Tsiurulnikova O.M., Voronkova A.Y., Malomuzh O.I., Ilyenkova N.A., Kashirskaya N.Y., Sherman V.D. Cirrhosis and liver transplantation experience in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatria.* 2017; 96 (6): 36–47. (in Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-36-47.
Кондратьева Е. И., Цирульникова О. М., Воронкова А. Ю., Маломуж О. И., Ильенкова Н. А., Каширская Н. Ю., Шерман В. Д. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе. Педиатрия. 2017; 96 (6): 36–47. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-36-47.
9. Kondratyeva E.I., Ilenkova N.A., Chikunov V.V. et al. Health status of cystic fibrosis patients with liver cirrhosis and after liver transplantation. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2022; 17(3): 65–73. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-65-73.
Кондратьева Е. И., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В. и соавт. Состояние здоровья пациентов с циррозом печени при муковисцидозе и после трансплантации. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(3): 65–73. doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-65-73.
10. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics; Russian Respiratory Society; Russian Transplant Society; Association of Children's Doctors of the Moscow Region. [Cystic fibrosis. Clinical guidelines]. 2021. ID: 372. (in Russ.)
Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу) 2021 г.