



ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ МУКОВИСЦИДОЗА У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Борисенко Т. С.¹, Гончар Н. В.^{2,3}, Орлов А. В.^{1,2}, Иванова Р. А.^{3,4}, Конев А. И.^{3,4}

¹ Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Детская городская больница Святой Ольги» ДГБ № 4

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России

⁴ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

LATE DIAGNOSIS OF A SEVERE FORM OF CYSTIC FIBROSIS IN AN INFANT WITH CONGENITAL HERPES VIRUS INFECTION

Borisenko T. S.¹, Gonchar N. V.^{2,3}, Orlov A. V.^{1,2}, Ivanova R. A.^{3,4}, Konev A. I.^{3,4}

¹ SPb GBUZ children's hospital No. 4

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

³ Scientific Research Institute of Children's Infections

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University

Борисенко Тарас Сергеевич — инфекционно-боксованное отделение № 3, врач-педиатр

Гончар Наталья Васильевна — профессор кафедры педиатрии и неонатологии; и.о. руководителя отдела, старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций

Орлов Александр Владимирович — заведующий инфекционно-боксованным (пульмонологическое) отделением № 3; доцент кафедры педиатрии и неонатологии

Иванова Регина Анатольевна — научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО

Конев Александр Иванович — заведующий отделением № 6 реанимации и интенсивной терапии; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО

Гончар Наталья Васильевна

Gonchar Nataliya V.

nvgonchar@yandex.ru

Резюме

Целью данной работы явилась демонстрация клинического случая осложненного течения муковисцидоза с развитием синдрома псевдо-Барттера, отражающего трудности дифференциальной диагностики заболевания.

Представлено клиническое наблюдение поздней диагностики тяжелой формы муковисцидоза у ребенка грудного возраста с клиническими проявлениями врожденной герпесвирусной инфекции.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 145–149

Summary

The aim of this work was the demonstration of a clinical case of complications during cystic fibrosis with the development of the syndrome of pseudo-Bartter reflecting the difficulties of differential diagnosis of the disease.

Presents a clinical case of late diagnosis of a severe form of cystic fibrosis have an infant with clinical manifestations of congenital herpes virus infection.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 145–149

Введение

Как известно, муковисцидоз (МВ) – частое наследственное летальное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) [1]. Заболевание характеризуется поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем; причем, среди многочисленных проявлений этого страдания в разные периоды жизни пациентов выделяют различные высокоспецифичные и менее специфичные клинические особенности. Последнее следует иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики патологических состояний, имеющих сходство симптоматики с МВ [2]. Так, например, дифференциальная диагностика гиперэхогенного кишечника плода при УЗИ на II–III триместре беременности должна включать среди прочих заболеваний МВ, поскольку выявленные изменения кишечника после рождения ребенка могут манифестировать мекониальным илеусом [3].

Несмотря на существующие объективные сложности при диагностике МВ, в последние годы, благодаря массовому неонатальному скринингу диагностика этой патологии возможна на стадиях видимого отсутствия клинических признаков заболевания. Однако, учитывая определенную вероятность получения ложноотрицательных результатов при неонатальной гипертрипсиногемии, весьма актуально выявление МВ в группах риска, включающих детей с тяжелой гипотрофией, бронхолегочными нарушениями, патологией желудочно-кишечного тракта и других органов. У детей грудного и раннего возраста клинические проявления МВ могут быть неполными, а возникшие осложнения – крайне тяжелыми, что затрудняет диагностику.

Значительная протяженность гена CFTR определяет большое количество мутаций, описанное число которых в настоящее время составляет 1996 [4]. Генетический полиморфизм заболевания лежит в основе фенотипического разнообразия форм МВ от тяжелых до стертых. Выявление двух мутаций гена CFTR необходимо для окончательного подтверждения диагноза.

В зависимости от функциональных последствий мутации гена CFTR разделяют на шесть классов (с I по VI). Кроме того, существует разделение мутаций гена CFTR на «мягкие» (IV, V, VI классы)

и «тяжелые» (I, II, III классы), что определяется степенью поражения поджелудочной железы и развитием экзокринной недостаточности. Для больных МВ с сохранной функцией панкреас характерны менее тяжелые клинические проявления болезни.

В младенческом возрасте тяжелые осложнения МВ с возможным летальным исходом связаны с развитием электролитных нарушений (гипокалиемия, гипонатриемия) и метаболического алкалоза (сольтеряющая форма заболевания – синдром псевдо-Барттера) [5]. Частота синдрома псевдо-Барттера при МВ, по данным разных авторов, колеблется от 12 до 20 % [6]. Исследования электролитов сыворотки крови и кислотно-основного состояния должно быть включено в протокол ведения больных МВ детей грудного и раннего возраста [7]. В отличие от истинного синдрома Барттера, к группе псевдо-Барттера синдрома относятся заболевания, в которых гипокалиемия и метаболический алкалоз не вызваны патологией почечных канальцев; при этом низкое содержание хлорида в моче позволяет исключить истинный Барттер-синдром. Развитие синдрома псевдо-Барттера при МВ может быть обусловлено потерей электролитов на фоне лихорадочных состояний, рвоты и диареи; недостаточным поступлением солей с пищей при анорексии и другими причинами [8].

Трофологическая недостаточность у детей является важнейшим индикатором неблагополучия в состоянии здоровья, свойственном хроническим соматическим и генетическим заболеваниям. Снижение темпов роста или потеря массы тела при МВ определяет тяжесть заболевания, его прогноз и качество жизни [9]. Хроническая панкреатическая недостаточность и отрицательный энергетический баланс, связанный с ухудшением функции дыхания, – одни из основных факторов отставания физического развития детей с МВ. Замечено, что на первом году жизни дефицит массы тела больных МВ выражен больше, чем в последующие периоды детского возраста; в свою очередь, ухудшение нутритивного статуса сопровождается нарушениями иммунной защиты, повышением частоты и тяжести интеркуррентных заболеваний.

Целью данной работы явилась демонстрация клинического случая осложненного течения МВ с развитием синдрома псевдо-Барттера, отражающего трудности дифференциальной диагностики заболевания.

Материал и методы

Представлено клиническое наблюдение поздней диагностики тяжелой формы МВ у ребенка

грудного возраста с клиническими проявлениями врожденной герпесвирусной инфекции.

Результаты и обсуждение

Судейман, 7 мес. *Диагноз:* Муковисцидоз, смешанная форма. Генотип: 3120+1G>A (с. 2988+1G>A) в гомозиготном состоянии. Вторичный хронический бронхит, обострение. ДН-0. Синдром псевдо-Барттера.

Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Белково-калорийная недостаточность III степени. Отставание в психомоторном развитии. Мочекаменная болезнь вне обострения.

Анамнез. Ребенок от матери 22 лет, третьей беременности, протекавшей на фоне кольпита, бактериурии, многоводия. Первая беременность – ребенок 2 г. 3 мес; вторая беременность – замершая на 22 нед. Роды вторые, преждевременные, на 35–36 неделе в перинатальном центре г. Ярославля. В родильном зале ребенку проводили тактильную стимуляцию. При рождении масса ребенка 2525 г, длина 49 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Через 2 часа 45 мин. отмечалось ухудшение состояния за счет развития дыхательной недостаточности (ДН). В тяжелом состоянии ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В последующие дни наблюдалось нарастание динамической кишечной непроходимости (грязно-зеленое отделяемое по гастральному зонду, петли кишечника вздуты, перистальтика кишечника статична, стенка кишечника с утолщением по УЗИ). В возрасте 5 дней мальчик был переведен в отделение патологии новорожденных в тяжелом состоянии с клиникой энтероколита. На 6 день жизни в связи с выраженной неврологической симптоматикой проведена люмбальная пункция, диагностирован острый энцефалит. По данным обследования (ИФА крови, ПЦР ликвора) выявлены признаки цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. Учитывая данные анамнеза, а именно, – замершая беременность, многоводие, урогенитальная инфекция, преждевременные роды, нарастание ДН через 3 часа после рождения, тромбоцитопения, выявление маркеров цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, поставлен диагноз: Врожденная ЦМВ-инфекция [10]. На фоне проводимого лечения (антибактериальная терапия, цимевен в течении 4-х недель) было достигнуто улучшение состояния: ребенок начал сосать грудь матери и прибавлять в массе, При контрольном исследовании ликвора методом ПЦР на ЦМВ получен отрицательный результат, при исследовании крови – положительный. В возрасте 28 дней отмечался дакриостеноз (купирован консервативными средствами).

Вскармливание искусственное с 2-х мес. Профилактические прививки не проводились. В возрасте 2 мес. мальчик перенес острый гастроэнтерит ротавирусной этиологии.

В 2,5 месяца проходил обследование и лечение в ДКБ № 1 г. Ярославля в отделении патологии детей грудного и раннего возраста, куда поступил с жалобами на кашель, насморк, низкие прибавки в весе, вялость, мышечную гипотонию, отставание в психомоторном развитии; установлен диагноз: Правосторонняя верхнедолевая пневмония, ДН 1 степени. Гипотрофия 2 степени, прогрессирование. Реконвалесцент вирусного энцефалита, энтероколита. Умеренно выраженная двусторонняя каликоэктазия. Дисметаболическая нефропатия. На фоне терапии (антибиотики, а также ингаляционная бронхолитическая, муколитическая и симптоматическая терапия) отмечалась положительная динамика по течению пневмонии; медленная динамика по восстановлению двигательной активности, мышечного тонуса, аппетита.

В возрасте 4,5 месяцев поступил в НИИ детских инфекций ФМБА России в отделение

нейроинфекций и органических заболеваний нервной системы с жалобами на плохой аппетит, низкие прибавки в весе, отставание в развитии. Методом ПЦР выявлена ДНК ЦМВ в крови. Учитывая сохраняющуюся вирусемию, появление гепатомегалии с гиперферментемией, гипохромную анемию, моноцитоз, а также прогрессирующую задержку психомоторного развития и гипотрофию, поставлен диагноз: Врожденная ЦМВ-инфекция с поражением ЦНС, печени, манифестная форма. Проведена противовирусная, иммуномодулирующая терапия. Отмечалась положительная клиническая динамика. При контрольном исследовании крови методом ПЦР на ЦМВ получен отрицательный результат.

В возрасте 6,5 мес. экстренно поступил в НИИ детских инфекций ФМБА России в отделение респираторных инфекций с жалобами на резкое снижение аппетита, повышение температуры тела до фебрильных цифр, сыпь. При обследовании методом ПЦР в крови обнаружен вирус герпеса 6 типа. Поставлен диагноз: Внезапная экзантема. На фоне терапии клинические симптомы внезапной экзантемы были купированы. Результаты обследования на маркеры ЦМВ указывали на отсутствие активации инфекции (период реконвалесценции врожденной ЦМВ-инфекции): ПЦР крови и иммуноглобулины М отрицательные, по данным иммуноблота определялись иммуноглобулины G только к антигенам поздней фазы [10]. Однако состояние ребенка ухудшалось, на фоне выраженного снижения аппетита с отказом от еды, продолжалась потеря массы тела (дефицит массы тела достиг 50%). В копрограмме отмечалась выраженная стеаторея (нейтральные жиры сплошь покрывали все поля зрения). Ребенок был консультирован гастроэнтерологом, заподозрен муковисцидоз. Решался вопрос о переводе пациента в отделение гастроэнтерологии, но ухудшение состояния вследствие развития бронхолита и прогрессирующих расстройств гомеостаза (фебрильная лихорадка, нарастающая ДН, дегидратация 2-й степени, тяжелая гипокалиемия с уровнем сывороточного калия менее 2,0 ммоль/л, декомпенсированный метаболический алкалоз с pH капиллярной крови 7,50 и BE +20) потребовало интенсивной терапии в условиях ОРИТ продолжительностью 24 дня, где было проведено следующее лечение: респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких 13 дней), коррекция расстройств гидрионного обмена и кислотно-основного состояния с дотацией калия в объеме 2-х физиологических потребностей, меропенем в менингеальной дозе, флуконазол, виферон, креон, нутритивная поддержка (энтеральное питание полуэлементной смесью на основе гидролизата белка; парентеральное питание – 10% раствор аминокислот для младенцев и жировая эмульсия МСТ/ЛСТ 20%), трансфузия донорских эритроцитов с целью коррекции развившейся анемии тяжелой степени. На фоне проведенной интенсивной терапии отмечалась положительная динамика (разрешились ДН и синдром бронхиальной обструкции; расстройства гомеостаза; большой стал усваивать энтеральную нагрузку гидролизатом белка в объеме физиологической потребности). Ребенок был консультирован

пульмонологом. На основании характерных клинико-anamnestических признаков (динамическая кишечная непроходимость в неонатальном периоде; прогрессирующая гипотрофия с рождения на фоне выраженной стеатореи, анемии; пневмония в 2,5 мес.; клиника синдрома псевдо-Барттера на фоне вирусной инфекции), включая дополнительные сведения – ребенок от близкородственного брака, заподозрен муковисцидоз. Для дальнейшего лечения и обследования ребенок был переведен в инфекционно-пульмонологическое отделение ДГБ № 4 Святой Ольги.

Данные осмотра пациента при его поступлении в ДГБ № 4. Состояние среднетяжелое. Масса тела 4440 г (<3%), длина тела 63 см (<3%), ИМТ – 11,2 кг/м² (<3%), массо-ростовой индекс (МРИ) – 64,6%. Активность снижена, аппетит снижен. Кожа без инфекционной сыпи, бледная, тургор сохранен. Видимые слизистые чистые, бледно-розовые, умеренно влажные. Костно-суставная система без видимых деформаций. Подвижность в суставах в полном объеме, безболезненная. При пальпации мышц и суставов болезненности нет; признаки воспаления отсутствуют. Грудная клетка обычной формы, при пальпации безболезненна. Незначительное затруднение носового дыхания, отделяемого нет. Кашель влажный, мокрота отходит. Отмечается умеренно выраженная одышка в покое в виде втяжения межреберных промежутков и яремной ямки. Коробочный оттенок перкуторного звука по всей поверхности грудной клетки. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы разнокалиберные влажные в базальных отделах. ЧДД 30 в минуту. SpO₂ – 96%. Область сердца визуально не изменена. Перкуторно границы в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 124 удара в минуту. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см по средней-ключичной линии. Селезенка не увеличена. Стул 2–3 раза за сутки, с визуальными признаками стеатореи. Мочевыделение свободное, безболезненное. Менингеально-очаговой симптоматики не выявлено.

Результаты обследования пациента в период его лечения в ДГБ № 4. В клиническом анализе крови: Нb – 116 г/л; Eг – 4,46×10⁹/л; Tr – 357×10⁹/л; L – 13,6×10⁹/л (сегментоядерные – 1%, лимфоциты – 62%; моноциты – 4%); СОЭ – 6 мм/ч. В биохимическом

анализе крови: глюкоза – 4,1 ммоль/л; АЛТ – 85 Ед/л; АСТ – 36 Ед/л; щелочная фосфатаза – 137 Ед/л; общий билирубин – 4 мкмоль/л; общий холестерин – 4,1 ммоль/л; общий белок – 70 г/л; мочевины – 4,2 ммоль/л; креатинин – 34,5 мкмоль/л; кальций ионизированный – 1,2 ммоль/л; СРБ – 0,7 мг/л; железо сывороточное – 14,1 мкмоль/л; калий – 4,9 ммоль/л. Общий анализ мочи, копрограмма без патологии. Микробиологическое исследование мочекроты: *Acinetobacter genospecies 3* в титре 10⁴ КОЕ/мл (чувствителен к ципрофлоксацину, гентамицину, мерепенему, цефоперазону/сульбактаму, цефтазидиму, тигециклину); *Candida albicans* в титре 10⁴ КОЕ/мл. ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 143 в мин. Синусовая тахикардия. Отклонение ЭОС вправо +80° (косвенные признаки гипертрофии правого желудочка). Рентгенограмма органов грудной клетки: Интерстициальные и перибронхиальные изменения. Корни легких неструктурны. Дистелктазы обоих легких. Нечеткость контуров сердца. Легкие вздуты. Диафрагма четкая. Синусы свободны. Нейросонограмма: Расширение желудочков мозга. УЗИ: увеличение размеров печени и поджелудочной железы; двусторонняя каликоэктазия, в лоханках почек определяются конкременты. Расчетное давление в легочной артерии по данным эхокардиографии – 47–32 мм рт. ст. (повышено). Потовый тест (аппарат Nanoduct): 136 ммоль/л (положительный). Генетическое обследование: выявлена мутация 3120+1G>A (с. 2988+1G>A) в гомозиготном состоянии. Эластаза-1 кала – менее 15 мг/г (тяжелая панкреатическая недостаточность).

Лечение и динамика состояния. Комплексная терапия, проведенная в ДГБ Святой Ольги, включала антибиототики парентерально (тиенам, амикацин); ингаляции беродуала, раствора NaCl 3%, будесонида; флюконазол, креон в суточной дозе 70000 ЕД, раствор KCl 4% внутрь, верошпирон, зиртек, энтерол. На момент выписки состояние ребенка средней тяжести по заболеванию, стабильное. Аппетит и активность ребенка повысились. В легких дыхание проводится равномерно. Выдох не затруднен. Хрипов нет. ЧД 28 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 114 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул кашицеобразный, плотный, 1–2 раза в сутки. Дизурии нет. Масса тела – 4950 г (+ 500г), длина тела – 63,5 см, МРИ – 72% (+7,4%). Даны рекомендации по наблюдению, обследованию, продолжению лечения.

Заключение

Изучение характера мутаций гена CFTR, влияние генотипа на особенности клинического течения и прогноза болезни являются актуальными, прежде всего, для клиницистов [4]. Наличие приводящих к МВ мутаций группы А (клинически значимых), к которым среди прочих относится мутация 3120+1G>A, обнаруженная у данного ребенка, в гомозиготном состоянии предрасполагает к тяжело-му течению заболевания с генетически обусловленной недостаточностью функции поджелудочной железы. Литературные данные свидетельствуют, что частота МВ широко варьирует в зависимости

от этнической принадлежности и доли близкородственных браков в популяциях, а доля таковых в арабском мире достигает 65%. В группе арабских больных частота данной мутации составляет 10,7%. Мутация 3120+1G>A также как и мутации F508del, N1303K, W1282X распространена в различных регионах мира, в том числе на Ближнем Востоке. Считают, что мутация 3120+1G>A могла попасть на Ближний Восток из Африки, где она широко распространена среди коренного населения [1]. Фенотипические особенности больных МВ с мутацией 3120+1G>A характеризуются выраженным

отставанием детей в развитии и тяжелой белково-энергетической недостаточностью по типу квашиоркора [11]. Указанные нарушения были ярко представлены у больного ребенка. Тяжелое течение муковисцидоза в данном случае обусловлено также наличием признаков формирования легочного сердца (легочная гипертензия, гипертрофия правого желудочка по данным инструментальных методов исследования), что указывает на функциональные и структурные изменения в легких и подтверждает, что патология бронхолегочной системы при МВ у детей является ведущей.

Диагноз МВ был заподозрен у ребенка в возрасте 6,5 мес. только на фоне развития грозного осложнения в виде синдрома псевдо-Барттера. До этого резкое отставание в физическом и психомоторном развитии связывали с течением врожденной ЦМВ инфекции [10]. Следует обратить внимание, что уже в возрасте 2-х мес. у ребенка были выявлены изменения в почках (двусторонняя каликоэктазия), которые затем прогрессировали с образованием конкрементов в лоханках. Литературные данные свидетельствуют о повышенном риске развития

уролитиаза и нефрокальциноза у больных МВ, а также о возможности развития почечной недостаточности на фоне вторичного нефротического амилоидоза [1, 12]. Кроме того, начиная с антенатального периода и первых месяцев жизни, у мальчика имелись клинические эквиваленты МВ: многоводие в III триместре беременности у матери, динамическая кишечная непроходимость в периоде новорожденности, плохие прибавки веса, выраженная стеаторея, пневмония с упорным бронхообструктивным синдромом.

Представленный клинический случай отражает сложности диагностики МВ и тяжелые последствия позднего начала патогенетической терапии заболевания в виде развития синдрома псевдо-Барттера, патологических изменений в бронхолегочной системе (хронический бронхит, признаки легочной гипертензии), белково-энергетической недостаточности III степени и мочекаменной болезни у ребенка первого года жизни. Своевременная постановка диагноза и раннее начало лечения МВ обеспечивают более высокий терапевтический эффект и улучшают прогноз заболевания.

Литература

1. *Муковисцидоз*. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская (ред). М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014.
2. Гончар Н. В., Валетова Л. Г. Случай диагностики легочно-кишечной формы муковисцидоза при первом эпизоде бронхиальной обструкции. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012; № 2–3: М20.
3. De Oronzo M. A. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome? *J. Prenat. Med.* 2011. Jan-Mar; 5(1): 9–13.
4. Бойцова Е. В., Гембицкая Т. Е., Иващенко Т. Э. и соавт. Генотипические особенности и фенотипические проявления муковисцидоза у больных Ленинградской области. *Педиатрия*. 2015; Т. 94 (№ 1): 58–62.
5. Воронкова А. Ю., Шерман В. Д. Случай поздней диагностики псевдо-Барттера синдрома у ребенка 6 месяцев с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2014; Т. 93 (№ 4): 172–174.
6. Marah M. A. Pseudo-Bartter as an initial presentation of cystic fibrosis. A case report and review of the literature. *East. Mediter. Health J.* 2010; Vol. 16 (6): 699–701.
7. *Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации*. 4-е изд. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская (ред.). М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011.
8. Kintu B., Brightwell A. Episodic seasonal Pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis. *Paed. Resp. Rev.* 2014; V. 15 (Suppl. 1): 19–21.
9. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibr.* 2002; V.1: 51–75.
10. Васильев В. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденных инфекций центральной нервной системы. В кн.: В.В. Васильев, Н.В. Скрипченко, В.И. Гузева. *Детская неврология*, вып. 3: клинические рекомендации. М.: ООО «МК», 2015.
11. Masekela R., Zampoli M., Westwood A. T. et al. Phenotypic expression of the 3120+1G>A mutation in non-Caucasian children with cystic fibrosis in South Africa. *J. Cyst. Fibr.* 2013; V. 12 (Issue 4): 363–366.
12. Kianifar H.-R., Talebi S., Khazaei M. et al. Predisposing factors for nephrolithiasis and nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *Iran J. Pediatr.* 2011; 21(1): 65–71.