

М.І. Спужак,  
В.П. Євтух

## Муковісцидоз (суть, частість, класифікація, променева діагностика змін у легенях)

Харківська медична академія  
післядипломної освіти,  
Львівська обласна дитяча  
спеціалізована лікарня

Mucoviscidosis  
(essence, frequency, classification, radiodiagnosis  
of the changes in the lungs)

***“Woe to that child which when kissed  
on the forehead tastes salty. He is bewitched  
and soon must die”***

*(Нещастя, якщо, цілючи дитину в чоло,  
ви відчуваєте сіль. Вона зачарована  
і швидко мусить померти)*

*Народна приказка з Північної Європи,  
процитована Welsh та Smith (1995).*

У даній статті підсумовуються існуючі сьогодні дані про вже досить добре відоме в наш час захворювання — муковісцидоз (МВ), що вважається рідкісною недугою. Можливість його ранньої діагностики є лише у великих містах з потужною клініко-діагностичною базою. Муковісцидоз досить складний патологічний процес, оскільки під час його перебігу зустрічаються факти, які важко відразу пояснити та які потребують комплексних знань і в галузі біології, і в галузі медицини.

У наш час існує вражаюча невідповідність між стрімким розвитком теоретичних знань (у галузі природничо-математичних наук) і їх повільним впровадженням у практику. Це стосується насамперед медицини, тому в цій роботі, крім останніх даних, скористаємось цінним матеріалом, зібраним у попередні роки, без їх обґрунтування на той час.

**Муковісцидоз (кістофіброз) — спадкове аутосомно-рецесивне мультисистемне захворювання, зумовлене мутацією гена МВТР (муковісцидозного трансмембранного регулятора), що характеризується підвищеною продукцією в'язкого секрету екзокринними залозами, розвитком вто-**

**ринних змін у легенях, шлунково-кишковому тракту та репродуктивній системі, має важкий перебіг і прогноз.**

Cystic Fibrosis — цей термін, більш поширений в іноземній літературі, вперше використаний Дороті Андерсен у 1938 р. стосовно хворобливого стану, який вона відокремила від ціліакального синдрому [1]. Вперше МВ виявлено під час аутопсії дітей раннього віку, які загинули від пневмоній, вираженого синдрому мальабсорбції, із значною затримкою фізичного розвитку [2]. Фарбер у 1944 р. уперше назвав кістофіброз системним процесом із залученням більшості залоз, що секретують слиз. У 1977 р. Швахман підбив підсумки досягнень останніх 25 років, подав статистичні дані, вказав на можливість діагностики хвороби в неонатальному періоді. Він вважав захворювання генетичним з рецесивним проявом, трактував ураження дихальної системи як основну причину смерті хворих; запропонував оцінку тяжкості перебігу хвороби в балах, враховуючи загальний стан, клінічні дані, антропометричні показники та рентгенологічні зміни в легенях, які опишемо пізніше [1, 3].

Муковісцидоз — моногенне захворювання, зумовлене мутацією гена МВТР. Ген МВ було ідентифіковано у вересні 1989 р. в результаті спільних досліджень двох канадських (L. Ch. Tsui, J. Riordan, Торонто) і однієї американської лабораторій (F. Collins, Мічиган) [2]. Для МВТР характерна велика кількість мутацій (більше 1000) і поліморфізмів (більше 300) [4], тому різноманітними є їх прояви при формуванні фенотипу [5]. За молекулярним

механізмом ушкодження мутації рекомендовано поділити на 5 класів. Тяжкість клінічного перебігу МВ часто визначається класом мутацій. Значна генетична гетерогенність проявів МВ стала причиною пошуків кореляції між генотипом мутації та фенотиповими проявами (за даними клінічного обстеження). Зокрема, так звані «важкі» мутації, зараховані до 1-го і 2-го класів, фенотипово проявляються тяжкими формами захворювання. «Легкі» мутації (4-й і 5-й класи) корелюють з пізнім дебютом клінічних проявів МВ і з легшим перебігом захворювання. Наявність у генотипі мажорної мутації  $\Delta F508$  призводить до тяжких клінічних проявів захворювання. Цю мутацію виявляють у 50–80 % усіх хворих, вона проявляється вираженою панкреатичною недостатністю. Водночас не встановлено різниці між ступенем ураження бронхолегеневої системи у пацієнтів з різним поєднанням алелей у гені МВТР, що свідчить на користь впливу інших факторів на формування легеневого фенотипу [4, 6, 7].

Ген, відповідальний за МВ, розміщений на довгому плечі 7-хромосоми (7q31) і кодує протеїн 1480 амінокислот, названий муковісцидозним трансмембранним регулятором (МВТР). У нормі в залозистому епітелії хлорні канали відкриваються у відповідь на підвищення  $\text{cAMP}$ , який активується  $\text{cAMP}$ -залежною протеїнкіназою, що, у свою чергу, фосфорилує хлорні канали. Як результат, секретія хлору, разом із рідиною, збільшена. У випадку МВ хлорні канали не активуються  $\text{cAMP}$ . Тому клітини не секретують хлор і воду в достатній кількості і провокують підвищену абсорбцію натрію, що призводить до утворення в'язкого слизу [8].

Останні дослідження генетиків окреслюють більш широку картину розвитку МВ. Відомі цікаві факти, які свідчать про виживання гетерозиготних носіїв мутації гена МВ під час пандемій холери, оскільки алгідні форми захворювання розвивались у них украй рідко. Вважають, що завдяки зміні електролітної рівноваги на поверхні епітеліальних клітин носії гетерозиготних мутацій  $\Delta F508$  мають підвищену резистентність до туберкульозу, тифу, грипу, малярії, бубонної чуми, сифілісу [2].

Щодо тривалості життя пацієнтів: дитині, яка народилась у 1996 р. у Великій Британії, Канаді та США гарантується 40 років. В Україні середня тривалість життя хворого на МВ становить 14 років. Поширеність МВ залежить від популяції і є досить варіабельною в різних країнах Європи і Північної Америки, частість її становить від 1:2000 до 1:4000 новонароджених (висока частість серед деяких етнічних груп, зокрема в Альберті (Канада) 1:313). Муковісцидоз зрідка трапляється серед корінного населення Азії та Африки (менше 1:100 000). Частість у Росії становить 1:12000, що пояснюють змішуванням слов'янських і фіно-угорських популяцій. Вважається, що частота МВ в Україні становить 1:2200 новонароджених. Щороку в світі народжується 45000 дітей, хворих на МВ; у США — 2000, Франції, Англії, Німеччині — від 500 до 800, в Росії — 300 [6, 9, 10].

Що стосується гендерної диференціації, хлопчики хворіють частіше: у Великій Британії протягом 20 років на 100 дівчаток народилось 104,8–106,1 хворих на МВ хлопчиків [11]. Водночас показники виживання серед чоловіків є помірно вищими, ніж серед жінок [12].

В Україні прийнята класифікація МВ (наказ МОЗ від 28.10.2003 р. №499), за якою виділяють такі форми МВ:

А. З панкреатичною недостатністю.

Б. Без такої недостатності, зокрема первинногенітальну форму з уродженою білатеральною аплазією сім'явиносної протоки.

В. Атипові форми муковісцидозу.

До МВ з панкреатичною недостатністю належать усі випадки захворювання, які класифікувались як кишкова чи змішана форма. До МВ без панкреатичної недостатності належать випадки з нормальною екзокринною функцією підшлункової залози з підтвердженням результатами лабораторного дослідження відсутності нейтрального жиру в копрограмі. Генітальну форму МВ підтверджує уролог з допомогою пальпаторного обстеження та результатів дослідження сперми. До атипових форм належать випадки хронічного ураження дихальної системи різного ступеня тяжкості з типовими для МВ проявами, чи як єдиному клінічному прояві МВ при нормальній екзокринній функції підшлункової залози і

нормальному (менше 40 мекв/л) чи субнормальному рівні хлоридів поту.

Більш детальною є класифікація Російського консенсусу з МВ (1995 р.), наведена в таблиці [13].

За міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) (<http://likar.org.ua>), МВ належить до класу IV (Хвороби ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин) — E84 Кістозний фіброз:

E84.0 Кістозний фіброз з легеневиими симптомами;

E84.1 — з кишковими симптомами;

E84.8 — з іншими симптомами;

E84.9 — кістозний фіброз неуточнений.

З метою діагностики [9] сьогодні виконують ряд тестів: потову пробу, генетичне тестування, оцінку функції підшлункової залози, функції зовнішнього дихання. Деякі автори вважають [13], що генетичний аналіз варто проводити лише у пацієнтів з підозрою на МВ за відсутності класичних діагностичних критеріїв, які дають можливість встановити точний діагноз у 95 % випадків і у дітей, і у дорослих. Основний критерій — підвищення концентрації іонів хлору в секреті потових залоз плюс ще хоча б один з таких: а) хронічне захворювання дихальних шляхів; б) ознаки екзокринної недостатності підшлункової залози чи встановлений діагноз МВ у близьких родичів [7].

Для виконання потової проби застосовують стандартну методику з використанням кількісного іонофорезу пілокарпіну (з допомогою слабого електричного струму препарат вводять у шкіру, що стимулює потові залози). В нормі концентрація натрію і хлору в секреті потових залоз не перевищує 40 ммоль/л. Коли вона становить 40–60 ммоль/л, пробу рекомендовано повторити. У більшості пацієнтів концентрація хлору сягає 80 ммоль/л, тому діагностичним показником є значення вище 60 ммоль/л. Варто пам'ятати, що є чималий перелік захворювань, при яких потова проба може виявитись позитивною [4, 9, 14].

Першочергового значення набуває раннє встановлення діагнозу, що покращує прогноз захворювання, забезпечує вищу ефективність лікування [2, 15]. З цією метою рекомендується

пренатальна та неонатальна діагностика. Пренатальна діагностика сьогодні є складовою медико-генетичного консультування, її пропонують проводити у сім'ях з високим ризиком захворювання. Ще на початку 80-х рр. виникла можливість діагностувати МВ внутрітробно. Нині з цією метою проводять молекулярну пренатальну діагностику, амніоцентез, біопсію хоріону. Пропонується також новий напрямок у генетиці — передімплантаційна діагностика [2].

Як видно з наведених класифікацій, часто при МВ ураження зазнають бронхолегеневі структури, зміни яких визначають подальшу долю хворого. Променеві методи дослідження є фактично єдиними у прижиттєвій візуалізації легень узагалі і при МВ зокрема.

Методи променевої діагностики сьогодні не вважаються способом раннього встановлення діагнозу, але вони дають можливість контролювати ефективність лікування, перебіг захворювання, появу ускладнень. Хоча без вираженої клінічної маніфестації МВ у разі хронічної бронхолегеневої інфекції виникає необхідність у більш ретельній оцінці рентгенологічної картини і диференціації МВ з іншими проявами бронхообструкції, оскільки деякі автори відносять МВ до групи хронічних обструктивних захворювань легень [16].

Смертність від ураження дихальної системи з розвитком серцево-легеневої недостатності є найбільш масовою після смерті новонароджених від меконіального ілеусу [1]. При муковісцидозі — найчастіші показання для білатеральної трансплантації легень за кордоном (понад 1/3 таких операцій у дорослих), адже триває прогресивна втрата маси і порушення легеневої функції за умов адекватної терапії [7, 17].

При МВ найчастіше уражуються верхні дихальні шляхи: виникає пансинусит. У 7–20 % хворих діагностують поліпи носа, які можуть спричинити порушення носового дихання [3]. Що стосується носових поліпів, то їх вважають позитивною прогностичною ознакою. Легеневі захворювання при цьому мають середньотяжкий перебіг. Цей факт є дивним і не має на сьогодні чіткого пояснення [12]. Для інтерпретації рентгенологічної картини най-

Класифікація муковіцидозу  
Mucoviscidosis classification

Форма захворювання	Фаза активності процесу	Характеристика бронхолегеневих змін				Ускладнення	Тяжкість перебігу
		Картина		Вентиляційна недостатність			
		клінічна	ендоскопічна	тип	ступінь		
1. Змішана	1. Фаза загострення	1. Бронхіт: гострий рецидивуючий хронічний	Ендоbronхіт: катаральний слизо-гнійний гнійний	1. Обструктивний	I	Ателектази абсцеси пневмоторакс піопневмоторакс легеневе серце	Легка
2. Легенева	2. Фаза активності: мала середня виражена	2. Пневмонія: повторна рецидивуюча	обмежений	2. Рестриктивний	II	кровотеча (легенева, шлункова) гайморит цироз печінки випадіння прямої кишки	Середньотяжка
3. Кишкова	3. Фаза ремісії		поширений	3. Змішаний	III	цукровий діабет	Тяжка

важливішою є її патоморфологічна відповідність. Бронхіт, бронхоектази та бронхіоліт виявляються в дитинстві, дуже рідко ураження легень можливе у неонатальний період. У цьому випадку розвивається патологічний стан, схожий на бронхолегеневу дисплазію, але невідомо, чи є він визначальним фактором накопичення слизу [18]. Інші автори твердять, що в II триместрі вагітності відбувається акумуляція слизу в трахеобронхіальних залозах при відсутності інших змін [2].

Задокументовано (при аутопсії) випадки ураження легень в юному або в молодому віці при асимптоматичному перебігу захворювання в дитинстві. У всіх хворих у харкотинні та слині доведено наявність специфічних мікроорганізмів, які характеризують МВ [19–23]. Бактеріальна інфекція у дихальних шляхах є основною причиною загострення і смертності пацієнтів з МВ. Первинно дихальні шляхи колонізуються *Haemophilus influenzae*, пізніше — *Staphylococcus aureus*, в останню чергу — *Pseudomonas aeruginosa* [7]. Виявлення *Ps. aeruginosa* має переважно несприятливий прогноз. Збудник часто виявляють у верхніх дихальних шляхах. Резистентність до антибіотиків у пацієнтів з *Ps. aeruginosa* поступово зростає і збудник стає основною причиною смертності [24]. Інфікування різновидами *Aspergillus*, *Candida* і *H. Capsulatum* є результатом тривалої антибіотикотерапії [25].

Бронхіт та бронхопневмонію було морфологічно підтверджено у дітей різного віку [18]. З його збільшенням частіше діагностують метаплазію епітелію та бронхоектази. Емфізема не виявляється до 2 років від народження, але її зафіксовано в 11 % дітей віком від 2 до 6 років і у 40 % хворих, старших 6 років.

Легенева кровотеча трапляється зрідка і, ймовірно, внаслідок бронхолегеневих анастомозів, які ускладнюють бронхоектази. Підтверджено анастомози між легневими венами і бронхіальними артеріями, тому деякі хірурги рекомендують при тривалій кровотечі проводити емболізацію бронхіальних артерій [7, 26, 27]. Масивне кровохаркання (240 мл протягом 24 год) чи часте виділення крові (більше 100 мл на день) протягом 3–7 днів щороку виявляється у 1 % хворих на МВ [7].

Виявлено також субплевральні повітряні кісти, особливо у верхній частці легені, які є причиною пневмотораксу при МВ [28]. Вони розподілені на три типи: кісти — бронхоектатичні, інтерстиційні та емфізематозні були. У незначній кількості випадків виявлено некротизуючий васкуліт, пов'язаний з утворенням тромбів у шкірі, легенях, шлунково-кишковому тракту. У 40 % випадків виявлено антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, яких не було у пацієнтів без васкуліту [18]. За даними інших авторів [2], з прогресуванням процесу розвивається вазоконстриктивна легене-

ва гіпертензія, яка спочатку має оборотний характер, а пізніше виникають необоротні зміни просвіту судин у результаті інтимального фіброзу. Гладком'язова тканина проростає в альвеолярні стінки. З віком ці порушення стають однією з причин кровохаркання.

За патолого-морфологічними змінами пропонується виділяти 3 стадії розвитку хвороби:

1-шу, коли бронхи і бронхіоли заповнені в'язким слизо-гнійним вмістом з великою кількістю бактерій;

2-гу, коли вони перекриті пробками, розширені, оточені запальними муфтами.

3-тю, термінальну стадію, коли дистальні відділи бронхів перетворені на мішки зі стоншеними стінками, заповненими густим гноем. Легені — з множинними абсцесами і кістами [2].

На ранніх стадіях захворювання рентгенологічні зміни в легенях відсутні. При прогресуванні МВ виявляється підвищена пневматизація легеневого поля, що вважається результатом бронхіоліту з обструкцією дрібних дихальних шляхів. Пізніше розвивається бронхіт зі стовщенням бронхіальної стінки: виявляються циркулярні тіні (ортоградна проекція бронхів), симптом «трамвайних рейок» [7], тому постає необхідність проведення диференційної діагностики на етапі розвитку обструктивного синдрому [29–33].

Для МВ типовий поширений полісегментарний характер ураження легень. Провідними в рентгенологічній картині є зміни інтерстиційної тканини, розташованої довкола бронхів, це проявляється посиленням прикореневого рисунка, який стає сітчастим, комірчастим, тяжистим, корені розширені й нечіткі. Вираженість змін залежить від клінічної стадії захворювання. Інфільтративні зміни в легеневій тканині, які можуть супроводжувати загострення, також характеризуються поширеністю та полісегментарністю. Від хронічних неспецифічних захворювань легень МВ відрізняє відсутність повної нормалізації рентгенологічної картини в період ремісії [30–33].

На пізніх стадіях патоморфологічною основою рентгенологічних змін коренів легень є перибронхіальні зміни оборотного та необоротного характеру, помірне збільшення бронхопульмональних лімфатичних вузлів і розши-

рення гілок легеневої артерії у зв'язку з розвитком легеневої гіпертензії [30]. Зміни в системі малого кола кровообігу при МВ [34] та безпосередньо стан серцево-легеневої гемодинаміки оцінюють з допомогою доплер-ехокардіографії [35]. Рентгенологічно визначено залежність між кардіоторакальним індексом (КТІ) та тяжкістю перебігу МВ у дітей і дорослих. Зокрема, при тяжкому перебігу МВ констатовалося зниження середнього значення КТІ у дітей до  $39,9 \pm 1,2 \%$  (при нормі 41–49 %) та у дорослих до  $36,6 \pm 0,8 \%$  (при нормі 37–47 %) [30].

Можна підсумувати рентгенологічні ознаки МВ органів грудної клітки без урахування стадії патологічного процесу:

це, зокрема, підвищена прозорість легень, переважно у верхніх відділах, низьке стояння склепінь діафрагми, їх сплющення і обмежена рухомість, розширення ретростернального простору (ознаки емфіземи легень);

посилення і тяжистість легеневого рисунка; розширення і неструктурність коренів легень; часточкові, субсегментарні і навіть сегментарні ателектази;

сегментарна, чи полісегментарна інфільтрація легеневої тканини (при розвитку пневмонії);

форма серця краплинна (ніби «висить» на судинах) [13].

Для оцінки рентгенологічної картини зручно користуватися таблицею Брасфілда [36] та шкалою з градацією тяжкості перебігу в балах Швахмана [3]. Останнім пунктом у шкалі описані рентгенологічні зміни:

86–100 балів — немає рентгенологічних змін;

71–85 — мінімальні зміни, емфізема;

56–70 — емфізема, посилення легеневого рисунка, сегментарні ателектази;

41–55 — виражена емфізема, ателектази, пневмонічні вогнища, бронхоектази;

менше 40 балів — значні рентгенологічні зміни, ателектази часток, бронхоектази.

Не варто забувати і про розвиток гіпертрофічної пульмональної остеоартропатії [2] — синдром, який трактують, як прояв гіпоксії, хоча цей стан опосередковано стосується бронхопульмональної патології.

Прояви цього синдрому:

деформація дистальних фаланг пальців у вигляді «барабаних паличок»;

хронічний симетричний біль у кістках і суглобах;

періостити в довгих трубчастих кістках.

З 1996 р. для кількісної оцінки структурних змін легень у Центрі муковісцидозу (м. Роттердам) всім дітям старшим 4 років, кожних 2 роки проводили комп'ютерну томографію з високою розрізнявальною здатністю (КТВРЗ). Tiddens Harm A. виявив [37]:

значні структурні зміни легень у багатьох пацієнтів молодшого віку;

зміни проявляються вираженими і поширеними бронхоектазами і слизистими пробками;

бронхоектази є необоротними змінами;

є значна неоднорідність патологічних змін у легнях (навіть у пацієнтів молодшого віку зі збереженою функцією зовнішнього дихання можна виявити ділянки «кінцевої стадії» (end-stage) ураження легень);

вираженість бронхоектазів прямо корелює з наявністю *Pseudomonas* і *Aspergillus*;

виражені зміни виявляються і у пацієнтів з хронічним інфікуванням *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*.

Значно краще КТВРЗ відображує тонкі морфологічні елементи легеневої тканини, тому дає додаткові шанси для виявлення уражень бронхолегеневої системи. Переваги КТВРЗ полягають у можливості вивчення тонких (малих) ознак змін структур легень у окремій зоні; є можливість неінвазивного вивчення бронхіального дерева з допомогою об'ємної реконструкції зображення. При діагностиці бронхоектазів дослідження бронхів з допомогою КТВРЗ прирівнюється до бронхографії [38, 39].

За результатами КТВРЗ найбільш поширеною локалізацією бронхоектазів є сегменти верхньої частки правої легені [40, 41]. Бронхоектази діагностуються у пацієнтів з тяжкою і середньотяжкою формами МВ, з них лише в 1/3 випадків були бронхоектази «центральними». Товщину стінки бронха пропонується порівнювати із поряд розташованою судиною. Шан Р.М. (1997) визначив 3 ступені перибронхіальних стовщень: менше 2, 2–4 і більше 4 мм. Стовщення стінки бронхів

відбувається незалежно від наявності бронхоектазів. Також описується можливість виявлення слизистих пробок і визначення їх локалізації та центрлобулярних вузликів у бронхіолах. Описуються чітко обмежені ділянки зниженої щільності легеневої тканини — так звана «мозаїкоподібна перфузія», що пояснюється вазоконстрикцією у ділянках зі зниженою вентиляційною функцією. Як і при традиційній рентгенографії, виявляються ателектази [42]. Вони найчастіше візуалізуються у присерцевих сегментах легень. Субсегментарні ателектази в передніх, прилеглих до серця сегментах, не мають тенденції розправлятися. Також КТВРЗ дає можливість діагностувати були в легнях і встановити їх точну локалізацію, зокрема субплеврально, що особливо важливо через ризик виникнення пневмотораксу [40].

Виявлено чітку кореляцію між результатами КТ-дослідження і клінічними показниками тяжкості МВ за шкалою Швахмана та з рентгенологічними ознаками з таблиці Брасфілда [43].

Безперечно, КТ чутливіший метод дослідження для виявлення ранніх ознак захворювання і більш чітко відтворює виражені прояви МВ, ніж традиційна рентгенографія, хоч це дослідження переважно виконують на пізніх стадіях захворювання з метою виявлення змін, які звичайна рентгенографія не дає можливість диференціювати. Для виявлення змін у паренхімі легень при МВ «золотим стандартом» вважається КТВРЗ [44, 45], але цей метод пов'язаний зі значним променевим навантаженням, тому вивчається можливість використання МРТ. Її традиційне застосування для діагностики уражень легень неінформативне, про що свідчать дані моніторингу 80-х — початку 90-х рр. Останнім часом у літературі описуються нові методики для візуалізації уражень МВ з допомогою МРТ при використанні підсилення молекулярним киснем, який має слабкі парамагнетичні властивості [46].

Таким чином, хоча МВ не належить до поширених захворювань, значні та тяжкі ураження бронхолегеневих структур при ньому зумовлюють необхідність посиленої до нього уваги, зокрема, до виявлення ранніх рентгено-

логічних проявів, і диктують необхідність подальших досліджень.

## Література

1. *Radiology of the Pediatric Chest (clinical and pathological correlations)* (edit. by A.H.Felman, M.D.Kohen. — New-York. — McGraw-Hill Book Company, 1987. — P. 229–238.
2. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л., Старец Е.А. Муковісцидоз. — К.: Здоров'я, 2001. — 176 с.
3. Shwachman, H., Kulczycki, L., Muller, N. // *Pediatrics*. — 1962. — Vol.30. — P. 389–401.
4. Макух Г.В. Аналіз мутацій гена CFTR (ТРБМ) у хворих високого ризику муковісцидозу із західного регіону України: Автореф. дис. ... канд. біол. наук — К., 2001. — 16 с.
5. Namosh A., Corey M. // *Med.* — 1993. — Vol.329. — P. 1309–1313.
6. Возниця Я., Бобер Л., Лига О., Макух Г. Муковісцидоз (діагностика, лікування, спостереження): Посібник. — Л.: МС, 2004. — 40 с.
7. Парсонз П.Э. Секреты пульмонологии. / Пер. с англ. — М.: МЕД пресс-информ, 2004. — С.160–164.
8. *Pathology* (edit. by E.Rubin, J.L.Farber). — Philadelphia: — J.B.Lip.Compr., 1994. — P. 231–234.
9. Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковісцидоз (Современные достижения и проблемы): Метод. рекомендації. — М.: Медпрактика, 2001. — 76 с.
10. Lashley, F.R. *Clinical Genetics in Nursing Practice*. — USA. — Springer Publish. Comp., 1998. — P. 178–182.
11. Office of Populations, Censuses and Surveys (1982). *Review of the Registrar General on Births and Patterns of Family building in England and Wales*. — 1990. — №19.
12. *Pediatric secrets* ed. by R.A.Polin, M.F.Ditmar. — Philadelphia: Hahley @ Belfus, 2001. — P. 661–664.
13. Сахарчук И.И., Ильницький Р.И., Дудка П.Ф. Воспалительные заболевания бронхов: дифференциальная диагностика и лечение. — К.: Книга плюс, 2005. — 224 с.
14. Корнієнко Ю.О., Струс Г.В., Боровська Г.В. та ін. Розробка підходів у потовій діагностиці муковісцидозу // *Матер. II з'їзду мед. генетиків України*, 1995. — Львів. — С. 82.
15. Заставна Д.В., Терпиляк О.І., Корнієнко Ю.О. та ін. // *Укр. мед. вісті*. — 2000. — Т.3. — № 1. — С. 63–65.
16. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. — Т.3. — Диагностика болезней органов дыхания. — М.: Мед. лит-ра., 2001. — 560 с.
17. Shapiro B.J., Veeraraghavan S., Barbers R.G. // *Cur. Opin. in Pulmon Med.* — 1999. — Vol.5, №6. — P. 365–370.
18. *Spencer's Pathology of the Lung, Fifth Edition* ed. by P.S.Hasleton. — New-York: McGraw-Hill, 1996. — P. 90–92.
19. Taylor R.F., Gaya H., Hodson M.E. // *Respir. Med.* — 1993. — Vol.87. — P. 187–192.
20. Вишнякова Л.А., Желенина Л.А., Марзавина О.В. и др. // *Вестн. Рос. АМН*. — 1995. — № 9, №2. — С. 57–60.
21. Вишнякова Л.А., Сологуб Т.С., Желенина Л.А. // *Пульмонолог*. — 1999. — № 1. — С. 59–62.
22. Wilson R., Dowling R.B., Jackson A.D. // *Eur. Resp. Journ.* — 1996. — Vol. 9. — P. 1523–1530.
23. Капранов Н.И., Рачинський С.В. Муковісцидоз. — М.: Медицина, 1995. — 187 с.
24. Nilsson E., Amini A., Wretling B. et al. // *Chromatogr. Analyt. Technol. Biomed. Life Science*. — 2007. — Vol. 1–2, №856. — P. 75–80.
25. Алиева Г.Д. Побочные эффекты длительной антибиотикотерапии при хронических бронхолегочных заболеваниях и муковісцидозе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 23 с.
26. Косырева Н.Б. Изменения бронхиальных артерий и их роль в хирургии хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 19 с.
27. Cohen A.M., Doershuk C.F., Stem R.C. // *Radiol.* — 1990. — Vol.175. — P. 401–405.
28. Spector M.L., Stem R.C. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1989. — Vol.47. — P. 204–207.
29. Амосов В.И. Комплексное рентгенофункциональное и радионуклидное исследование в диагностике хронических заболеваний легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1990. — 16 с.
30. Кевеш О.Л. Клинико-рентгенологическая диагностика и дифференциальная диагностика муковісцидоза у детей и взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук — Л., 1999. — 19 с.
31. Картавова В.А., Кевеш О.Л. Возможности рентгенологического метода исследования в диагностике муковісцидоза легких // *Современные возможности рентгенологического исследования в диагностике заболеваний легких*. — Л., 1983. — С. 86–90.
32. Картавова В.А., Кевеш О.Л. О трудностях рентгенодиагностики муковісцидоза легких. — Л., 1985. — С. 74–85.
33. Картавова В.А., Кевеш О.Л., Гембицкая Т.Е. // *Вестн. рентгенол. и радиол.* — 1987. — №3. — С. 27–32.
34. Falcone N. // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* — 2001. — Vol. 48, №10. — P. 462–464.
35. Perle V.E., Kuprina E.A. // *Ter. Arkh.* — 1999. — Vol. 71, №3. — P. 51–54.
36. Brasfield D., Hichs G., Soong S., Tiller R.E. // *Pediatr.* — 1979. — Vol. 3. — P. 109–117.
37. *Seventeenth Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Octob. 16–19, 2003. — Symposium Session Summaries.* // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003. — Suppl. 25. — P. 105–106.
38. Портной Л.М., Петрова Г.А., Нефедова В.О. // *Вестн. рентгенол.* — 1995. — С. 5–12.
39. Харченко В.П., Глаголев Н.А. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и средостения. — М.: Медицина, 2005. — 119 с.
40. Придвижкина Т.С., Кондратов И.А., Орлов А.В. Компьютерная томография в оценке легочных проявлений муковісцидоза у детей // *Пульмонолог*. — 2004. — № 2. — С. 13–17.
41. Hansell D.M., Wells A.U., Rubens M.B. et al. // *Radiol.* — 1994. — Vol. 193. — P. 369–374.
42. Woodring J.H. // *AJR.* — 1988. — Vol.150. — P. 757–763.
43. *Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax* / Ed. by Naidich, Zerhouni, Siegelman. — New-York, 1991. — P. 182, 549–550.
44. Eichinger M., Puderbach M., Heussel C.P. et al. // *Radiol.* — 2006. — Vol. 46, №4. — P. 275–276.
45. Naidich D.P., Zerhouni E.A., Siegelman S.S. *Principles and techniques of thoracic CT and MR.* // *Computed tomography and magnetic resonance of the thorax*. — N.Y.: Raven Press, 1991. — P. 607–610.
46. Stadler A., Stiebellehner L., Jacob P.M. et al. // *Radiol.* — 2006. — Vol. 46, №4. — P. 282–289.

Надходження до редакції 16.10.2007.

Прийнято 16.10.2007.

Адреса для листування:  
Спужак Михайло Іванович,  
ХМАПО, вул. Корчагинців, 58, Харків, 61116, Україна