

# Zaburzenia wzrastania u dzieci z cholestazą

## Catch up growth in children with cholestatic syndromes

Joanna Pawłowska, Piotr Socha, Irena Jankowska

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

**Summary:** Cholestatic liver diseases in childhood frequently result in growth retardation. The pathophysiology is usually multifactorial including reduced calorie intake, abnormal protein metabolism, fat and fat soluble vitamin malabsorption, increased energy expenditure, pancreatic insufficiency, accompanying infections and genetic disposition. All children with cholestatic liver diseases should undergo an assessment for their nutritional status and dietary intake and receive dietary counseling from a dietitian with monitoring of intake to ensure adequate energy and nutrient intake. After liver transplantation growth improves in the majority of children with good liver function. However some children, especially with genetic diseases such as Alagille syndrome, PFIC or CF do not grow normally. In selected cases therapy with growth hormone should be considered.

**Słowa kluczowe:** cholestaza • wzrastanie • niedożywienie • przeszczepienie wątroby

**Key words:** cholestasis • growth • malnutrition • liver transplantation

**Adres do korespondencji:** Joanna Pawłowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: j.pawlowska@czd.pl

### Wstęp

Wątroba odgrywa kluczową rolę w przemianach metabolicznych i energetycznych ustroju. U dzieci z przewlekłymi postaciami uszkodzenia wątroby, szczególnie przy współistniejącej cholestazie rozpoczynającej się we wczesnym okresie życia, dochodzi do znacznych zaburzeń wzrastania i/lub stanu odżywienia. Ze względu na wyższe zapotrzebowanie energetyczne ustroju oraz intensywny rozwój dzieci są bardziej narażone na niedożywienie, nawet w stosunkowo krótkim okresie czasu. Znaczące różnice w tempie wzrastania charakterystyczne dla wieku rozwojowego i wyższe w porównaniu do pacjentów dorosłych zapotrzebowanie na składniki odżywcze i energię w przeliczeniu na kilogram masy ciała powodują, że ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwoju fizycznego u dzieci jest relatywnie większe, a skutki niedożywienia są odwrotnie proporcjonalne do wieku dziecka. Oznacza to, zwłaszcza u najmłodszych pacjentów zahamowanie rozwoju organizmu, zaburzenia w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, gorszą odporność, zaburzenia regeneracji. Wszystko to w konsekwencji może negatywnie wpływać na efekty leczenia [1–3]. Racjonalne przeciwdziałanie niedożywieniu i zaburzeniu wzrastania u pacjentów z chorobami wątroby powinno stanowić jeden z najważniejszych elementów leczenia zachowawczego. Jednakże należy podkreślić, że większość pacjentów z cholestazą wymaga leczenia chirurgicznego. Leczenia takie to hepatoportoenterostomia

u dzieci z atrezią dróg żółciowych, częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci u dzieci z rodzinnymi cholestazami oraz transplantacja wątroby w przypadku pogarszającej się funkcji wątroby.

### Zespoły cholestatyczne wieku dziecięcego

Cholestaza jest wynikiem obniżonej syntezy i sekrecji żółci do dwunastnicy. Konsekwencją tego procesu jest wzrost stężenia w surowicy bilirubiny (głównie związanej) i kwasów żółciowych (k.ż.), zmienny w poszczególnych jednostkach chorobowych. Cholestazę stwierdza się u 1 na 2 500 niemowląt, a najczęstszą przyczyną jest atrezią dróg żółciowych.

**Niedrożność dróg żółciowych (NDŻ)** jest postępującą cholangiopatią rozwijającą się w pierwszych tygodniach po urodzeniu, prowadzącą do marskości wątroby i stanowiącą zarazem główne wskazanie do przeszczepienia wątroby u dzieci. Występuje z częstością 1 na 10–15 tysięcy noworodków. Obraz kliniczny niedrożności dróg żółciowych jest związany z postępującym uszkodzeniem dróg żółciowych i cholestazą od pierwszych tygodni życia. U dziecka stwierdza się żółtaczkę, odbarwione stolce, ciemne zabarwienie moczu oraz hepatomegalię. Podstawą leczenia jest zabieg operacyjny wprowadzony przez Kasai, polegający na usunięciu zwłókniałych dróg żółciowych oraz wszyciu jelitowej pętli Roux-Y do wnęki wątroby (zespolecie wątrobowo-wrotno-jelitowe). Pięć lat

przeżycie bez konieczności wykonania transplantacji wątroby, u pacjentów po tym zabiegu wynosi 40–60% [4,5].

Po zabiegu Kasai poza leczeniem objawowym (profilaktyka antybiotykowa, kwas usodezoksycholowy) konieczna jest optymalizacja żywienia z suplementacją witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i ewentualnie zastosowaniem mieszanek wzbogaconych w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) [6]. Istotnym problemem szczególnie u pacjentów powyżej 2 roku życia z marskością wątroby, u których nie przeprowadzono zabiegu przeszczepienia wątroby jest rozwój nadciśnienia wrotnego z powikłaniami (żylaki przelyku) lub zespół wątrobowo-płucny. Zaburzenia wzrastania u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych dotyczą pacjentów z utrzymującą się stale cholestazą.

**Mukowiscydoza** (CF – cystic fibrosis) jest genetycznie uwarunkowaną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, ogólnoustrojową chorobą występującą przede wszystkim pod postacią przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej, niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki oraz uszkodzenia wątroby. Występowanie choroby jest uwarunkowane mutacją genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) i występuje z częstością 1 na 3200 urodzeń w rasie kaukaskiej. U niemowląt w przebiegu mukowiscydozy może wystąpić niedrożność smółkowa, żółtaczką cholestatyczną (proliferyacja kanalików z zastojem żółci), a w wieku starszym stłuszczenie wątroby, marskość wątroby. Zaburzenia wzrastania są częstym powikłaniem u pacjentów z mukowiscydozą, a zaburzenia odżywienia dodatkowo korelują ze złym rokowaniem. Niedożywienie jest wynikiem zmniejszonego spożycia, złego wchłaniania, zwiększonego zapotrzebowania energetycznego [7]. Znaczącym czynnikiem jest również niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki oraz układu oddechowego [8].

**Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa** (PFIC) charakteryzuje się: żółtaczką o zmiennym przebiegu, świądem skóry, niskorosłością, hepatomegalią, a w okresie znacznej progresji choroby również splenomegalią [9]. PFIC jest przekazywana jako cecha autosomalna recesywna. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań genetycznych wykazały istnienie różnych genotypów, z takim samym klinicznym obrazem PFIC. Dwa pierwsze typy nie różnią się od siebie w zakresie aktywności GGTP (niska aktywność GGTP), w typie 3 jest ona zwykle podwyższona. Gen odpowiedzialny za wystąpienie PFIC-1 określono na chromosomie 18 q21-q22 (FIC1), dla PFIC-2 na chromosomie 2 q24 (BSEP) a dla PFIC-3 na chromosomie 7 q21.1 (MDR3).

U części dzieci (około 10%) obserwuje się poprawę stanu klinicznego i poprawę parametrów biochemicznych po zastosowaniu kwasu ursodezoksycholowego (UDCA). Leczeniem z wyboru u większości pacjentów z PFIC-1 lub 2 jest zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci. U chorych, u których rozwinęła się marskość wątroby ostatecznym leczeniem jest przeszczepienie wątroby [10]. U pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową, zwłaszcza typem 1 i 2 obserwuje się niskorosłość, nawet przy braku zaburzeń w odżywianiu.

**Zespół Alagille'a** (Alagille syndrome – AGS, arteriohepatic dysplasia, syndromatic paucity of interlobular bile ducts) jest zespołem wad wrodzonych, w którym cholestazie wewnątrzwątrobowej towarzyszą: szmer nad sercem (najczęściej wynikający ze zwężenia obwodowych tętnic płucnych),

charakterystyczny wygląd twarzy (głęboko osadzone oczy, niekiedy u niemowląt z objawem zachodzącego słońca, wydane czoło, wystająca spiczasta broda), wady kręgosłupa (najczęściej kręgi motyle) oraz gałki ocznej (embriotoxon posterior, wzmóżona pigmentacja siatkówki) [11]. Zespół ten dziedziczny się autosomalnie dominująco, z obniżoną penetracją i różną ekspresją genów. Związany jest z mutacją w obrębie JAG1, kodującego ligandy wiązane przez receptor Notch1. Występuje z częstością 1 na 70 tys. noworodków. Objawy cholestazy (żółtaczką, świąd skóry, wzrost aktywności GGTP, stężenia fosfatazy alkalicznej, kwasów żółciowych, cholesterolu) stwierdza się w pierwszych 3 miesiącach życia tylko u ok. 45–75% chorych. Cechą charakterystyczną zespołu jest niskorosłość, niedożywienie i opóźnione dojrzewanie. Etiologia niskorosłości jest nie tylko związana z zaburzonym wchłanianiem spowodowanym cholestazą i zaburzeniami wchłaniania tłuszczów w wyniku uszkodzenia trzustki, ale najprawdopodobniej związana jest z pierwotnym defektem genu JAG1.

### **Przyczyny niedożywienia i upośledzonego wzrastania u dzieci z cholestazą**

Upośledzenie rozwoju fizycznego jest jednym z wiodących objawów przewlekłej cholestazy [12]. Złe wchłanianie tłuszczów spowodowane głównie obniżoną sekrecją kwasów żółciowych doprowadza do biegunki z utratą tłuszczu (steatorrea), niedoborów niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A,D,E,K). Niedobór tłuszczów, głównego składnika energetycznego ustroju, powoduje ujemny bilans energetyczny. Nakłada się na to zmniejszone spożycie pokarmów, które może być wynikiem obniżonego łaknienia, wymiotów, refluksu żołądkowo-przełykowego, nawracających zakażeń (obniżona odporność dzieci z cholestazą) oraz niechęci do przyjmowania pokarmów z dodatkiem tłuszczów MCT (medium chain triglycerides) i z ograniczeniem soli. Dodatkowo u dzieci z cholestazą istnieje zwiększone zapotrzebowanie energetyczne – 130–160% normy dla wieku [1–3].

Zaburzony metabolizm węglowodanów prowadzi do upośledzenia gromadzenia glikogenu. Mechanizm nietolerancji węglowodanów jest złożony. W chorobach wątroby stężenie insuliny na czczo jak i po posiłku jest zwykle podwyższone. Związane jest to zarówno z istnieniem zespołu wrotno-systemowych jak i z upośledzoną degradacją insuliny. Jednocześnie jednak stwierdza się zmniejszone wykorzystanie insuliny na obwodzie związane prawdopodobnie z defektem receptorów insulinowych, co w konsekwencji prowadzi do obniżonej utylizacji glukozy w tkankach. Podwyższone stężenie insuliny oraz wysoki współczynnik glukagon/insulina prowadzi do katabolizmu białka i jego utleniania w celu pokrycia potrzeb energetycznych. Upośledzona sekrecja somatomedyny wpływa na obniżenie utleniania glukozy oraz syntezy tłuszczów i białek.

Wątroba jest miejscem syntezy peptydów pośredniczących jak: insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 (insulin-like growth factor 1) oraz całego szeregu wiążących go białek BP (binding proteins). Cholestaza i nadciśnienie wrotne mogą prowadzić do nieprawidłowej odpowiedzi osi układu IGF-1. Zwiększone stężenie hormonu wzrostu (GH) ze zmniejszonym poziomem krążących IGF-1 i IGFBP-3 oraz wysokimi wartościami IGFBP-1 i IGFBP-2 prowadzi do oporności na hormon wzrostu i zmniejszonej biodostępności IGF-1.



Te zaburzenia nie są korygowane przez zwiększenie pokrycie kalorycznego.

### **Odrębne czynniki powodujące zaburzenie wzrastania u dzieci z mukowiscidozą**

Dzieci z mukowiscidozą wykazują zarówno niedobory wzrostu, jak i często, mimo stosowania hiperalimentacji niedożywienie [13]. Składa się na to szereg czynników niezwiązanych z funkcją wątroby jak: przewlekła choroba płuc, ciężkie nawracające infekcje, długotrwałe hospitalizacje, konieczność stosowania przewlekłej antybiotykoterapii. Do zaburzeń wzrostu szczególnie łatwo dochodzi w wieku pokwitania, co może wskazywać na znaczną rolę zaburzeń hormonalnych. U pacjentów z mukowiscidozą obserwuje się niższe stężenie IGF-1 oraz słabszą odpowiedź na endogenny hormon wzrostu (GH). Aktualnie prowadzone są wieloosrodkowe badania nad wpływem długotrwałego leczenia GH na parametry wzrostu oraz czynność wątroby u pacjentów z CF [14,15].

Wielu pacjentów z łżejszą postacią mukowiscidozy, dzięki systematycznemu stosowaniu enzymów trzustkowych, odpowiedniego leczenia żywieniowego ma szanse na poprawę rozwoju fizycznego. W ciężkich przypadkach uszkodzenia wątroby powinno być rozważane leczenie przeszczepieniem wątroby (przy braku przeciwwskazań płucnych). Leczenie takie dodatkowo wpływa na wzrastanie, odżywienie i mineralizację kostną [16].

### **Odrębne czynniki powodujące zaburzenie wzrastania u dzieci z zespołem Alagille'a**

Niedobór wzrostu u dzieci z AGS jest znacznie większy niż mogłoby to wynikać z samego stopnia cholestazy i uszkodzenia wątroby. Sokol i Stall [17] wykazali związek niskorosłości z pierwotnym defektem w genie JAG1. Pacjenci z zespołem Alagille'a najczęściej mają towarzyszące inne choroby jak: wrodzoną wadę serca czy uszkodzenie nerek. Ciężka postać zwężenia tętnic płucnych lub tetralogii Fallota może być wiodącym objawem u niektórych pacjentów. Rovner i wsp. [18] wykazali, że 58% dzieci z AGS ma wzrost poniżej 5 percentyla i 54% masę ciała poniżej 5 percentyla. U 20% z tej grupy pacjentów stwierdzono niedostateczną podaż kalorii, tłuszczu, wapnia oraz witaminy D i E. Nie do końca jest wyjaśniona rola zaburzeń układu kostnego, obserwowanego z zespołem Alagille'a na ostateczny wzrost pacjentów. Badania Hoffenberga i wsp. nie wykazały takiej korelacji [19]. Dodatkowym czynnikiem potęgującym obserwowane niedobory jest niewydolność trzustki. Większość pacjentów z AGD ma zwiększoną utratę tłuszczów w kale [18]. Ostatnio wykazano, że rolę genu JAG1 w różnicowaniu się komórek trzustki. Wydaje się, że etiologia niedoboru wzrostu u dzieci z AGS jest bardziej złożona, a na czoło jej wysuwają się czynniki genetyczne, stąd też korekcja ich nawet po przeszczepieniu wątroby nie zawsze jest możliwa.

### **Odrębne czynniki powodujące zaburzenie wzrastania u dzieci z PFIC**

Ponad 90% dzieci z PFIC ma niskorosłość i krzywicę lub osteopenię [20]. Poza typowymi przyczynami zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej obserwowanymi w cholestazie, wykazano, że w postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej istotną rolę może odgrywać oporność nerek na parathormon (PTH) i zaburzony stosunek między osteoblastami i osteoklastami [21]. Pacjenci z PFIC-1

wykazują pozawątrobową manifestację choroby pod postacią uporczywej biegunki i epizodów zapalenia trzustki. Mimo wcześniejszych podejrzeń, ostatnie badania wykazały prawidłową czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki [22]. Częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci poprawia szybkość wzrastania u dzieci z PFIC. Melter i wsp. [23] wykazała, że po operacji występuje znaczny skok wzrostu (+1,3 SDS w ciągu pierwszego roku).

### **Leczenie żywieniowe w cholestazie**

Zapobieganie skutkom niedożywienia u dzieci z niewydolnością wątroby ma zasadnicze znaczenie [24], bowiem niektóre z nich – jak uszkodzenie centralnego lub obwodowego układu nerwowego, zniekształcenie kośćca czy znaczne opóźnienie wzrostu, są nieodwracalne.

Spożycie energii, zależy do stopnia cholestazy, wieku dziecka, stanu niedożywienia i waha się od 125 do 150% (w/g niektórych autorów nawet do 200%) normy dla zdrowych dzieci w tym samym wieku (EAR – estimated average requirement). Wysoka podaż energii jest niezbędna do wzmoczenia procesów regeneracji i wzrastania. Podaż tłuszczów należy zwiększyć nawet do 8 g/kg/dobę. U pacjentów z biegunką tłuszczową, aby zapewnić dodatni bilans energetyczny – należy wprowadzić tłuszcze MCT w ilości 50–70% zalecanego spożycia tłuszczu ogółem. Ze względu na upośledzone wchłanianie, podaż niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych powinna być zwiększona. Należy również rozważyć dodatkową suplementację ich pochodnych LC-PUFA. U niektórych pacjentów z objawami niewydolności trzustki konieczna jest podaż enzymów trzustkowych.

Zalecane spożycie węglowodanów wynosi 15–20 g/kg/dobę i powinno pokrywać około 50% zapotrzebowania kalorycznego. Przy skłonności do hiperglikemii należy ograniczyć spożycie cukrów prostych, a źródłem węglowodanów powinny być węglowodany złożone (produkty zbożowe, skrobia, polimery glukozy), których powolne trawienie i wchłanianie pozwala na lepszą kontrolę glikemii. Zalecana podaż białka wynosi 2–3 g/kg/dobę, ale nawet spożycie do 4 g/kg/dobę może być dobrze tolerowane u małych dzieci bez niebezpieczeństwa wystąpienia encefalopatii. Utrzymanie optymalnego stężenia aminokwasów niezbędnych we krwi zapewnia anabolizm. U dzieci starszych oraz zawsze przy pierwszych objawach encefalopatii może być konieczne ograniczenie podaży białka do 0,5–1 g/kg/dobę.

### **Leczenie żywieniowe po transplantacji wątroby**

Odpowiednie leczenie żywieniowe we wczesnym okresie po transplantacji wątroby ma duże znaczenie w wyrównywaniu niedoborów [22]. Podaż energii powinna wynosić 120% EAR, białka 2,5–3 g/kg/dobę, węglowodanów 6–8 g/kg/dobę i tłuszczu 5–6 g/kg/dobę. Większość dzieci, po 6–12 miesiącach od zabiegu, może być żywiona odpowiednio dla wieku, niewielka część prezentuje zaburzenia karmienia wymagające przejściowo stosowania żywienia przez sondę.

### **Czynniki powodujące zaburzenie wzrastania u dzieci po transplantacji wątroby**

Transplantacja wątroby jest leczeniem z wyboru pacjentów z ciężką cholestazą i postępującym uszkodzeniem wątroby.

Dzięki postępowi w technikach operacyjnych, intensywnej opiece medycznej oraz leczeniu immunosupresyjnemu dłużej (ponad 10-letnie) przeżycie pacjentów przekracza 80%. Uzyskanie dobrego komfortu życia, w tym prawidłowego rozwoju fizycznego, staje się jednym z priorytetów w leczeniu pacjentów po transplantacji.

Istnieje szereg czynników, które mogą mieć wpływ na wzrastanie u dzieci po przeszczepieniu wątroby. Można je podzielić na oddziałujące w okresie przed i po transplantacji. Jak wcześniej już omówiono niedobór wzrostu jest jednym z wiodących klinicznych objawów cholestazy. Zależy od etiologii uszkodzenia wątroby, czasu trwania cholestazy, braku łaknienia, zespołu złego wchłaniania, zwiększonego zapotrzebowania energetycznego i zmianach w regulacji hormonalnej.

McDiarmid i wsp. [25] w swojej wieloczynnikowej analizie 236 pacjentów z różnego rodzaju chorobami wątroby wykazał, że największy wpływ na zaburzenie wzrastania po przeszczepieniu miał starszy wiek i niedobór wzrostu większy niż dwa odchylenia standardowe w czasie transplantacji oraz obecność nowotworu. Dzieci, które miały wykonane przeszczepienie wątroby w wieku poniżej 2 roku, życia znacznie łatwiej wyrównały niedobory niż dzieci starsze. Dotyczy to szczególnie dzieci z atreją dróg żółciowych poddanych transplantacji od dawcy żywego [26]. Generalnie rzecz biorąc pacjenci

z atreją dróg żółciowych, niedoborem alfa-1-antytrypsyny, z marskością kryptogenną znacznie szybciej uzupełniają niedobory wzrostu po przeszczepieniu niż ich rówieśnicy z zespołem Alagille'a i PFIC. Kelly [24] wykazała, że pacjenci z wyższym niedoborem wzrostu  $<-2$  SDS początkowo szybciej rośli, ale rzadziej uzyskiwali należny wzrost niż ci, których niedobór wynosił  $<-1$  SDS.

Czynniki odgrywające najważniejszą negatywną rolę po przeszczepieniu to: dysfunkcja graftu, konieczność retransplantacji, kumulacyjna dawka sterydów, występowanie choroby limfoproliferacyjnej i zaburzenia hormonalne. Aktualnie preferowane u dzieci są schematy leczenia immunosupresyjnego bez podawania sterydów, które pozwalają na wyrównanie niedoborów wzrostu u większości dzieci w okresie 18–24 miesięcy. Pacjenci, u których stwierdza się utrzymywanie niedoboru wzrostu po transplantacji powinni mieć przeprowadzoną ocenę wydzielania hormonu wzrostu, oraz insulino-podobnego czynnika wzrostowego i jego białka wiążącego. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu tych pacjentów.

Około 80% pacjentów po transplantacji wątroby uzyskuje należyty wzrost. Pacjenci z zespołem Alagille'a zaczynają szybciej rosnąć po transplantacji, ale nie doganiają rówieśników. To samo dotyczy części pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową i mukowiscidozą.

## Piśmiennictwo:

1. Socha J, Stolarczyk A, Olek i wsp.: Ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia u dzieci z chorobami wątroby. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2003; 3: 40–45
2. Pawłowska J, Stolarczyk A: Żywnienie w chorobach wątroby. *Klinika Pediatryczna*, 2002; 10: 366–68
3. Pawłowska J, Socha P, Socha J: Nutrition in pediatric patients before liver transplantation. *Roczn PZH*, 2007; 58: 11–118
4. Sokol RJ, Mack C, Narkiewicz MR i wsp.: Pathogenesis and outcome of biliary atresia: Current Concepts. *JPGN*, 2003; 37: 4–21
5. Mack C, Sokol R: Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Ped Res*, 2005; 57: 87R–94R
6. Pawłowska J, Socha J, Czubkowski P: Niedrożność dróg żółciowych. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2004; 4: 70–76
7. Matel JL, Milla CE: Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009; 30: 579–86
8. Milla CE: Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2004; 10: 505–9
9. Jacquemin E: Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis*, 2000; 4: 753–63
10. Ismail H, Kaliciński P, Markiewicz M i wsp.: Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplant*, 1999; 3: 219–24
11. Crosnier C, Lykavieris P, Meunier-Rotival M, Hadchouel M: Alagille syndrome. The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. *Clin Liver Dis*, 2000; 4: 765–78
12. Pawłowska J, Socha P, Stolarczyk A i wsp.: Nutrition in pediatric liver disease. *Med Sci Monit*, 2000; 6(Suppl.1): 51–56
13. Umlawska W, Susanne C: Growth and nutritional status in children and adolescents with cystic fibrosis. *Ann Hum Biol*, 2008; 35: 145–53
14. Stalvey MS, Torrez DM, Hillan J et al: Growth hormone therapy improves growth in children with cystic fibrosis related liver disease *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2008; 21(8): 727–28
15. Hardin DS: Growth problems and growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002; 15(Suppl.2): 731–35
16. Colombo C, Costantini D, Rocchi A: Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. *Transpl Int*, 2005; 18: 246–55
17. Sokol RJ, Stall C: Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr*, 1990; 52: 203–8
18. Rovner AJ, Schall JI, Jawad AF i wsp.: Rethinking growth failure in Alagille syndrome: The role of dietary intake and steatorrhea. *JPGN*, 2002; 35: 495–502
19. Hoffenberg EJ, Smith D, Sauaia A i wsp.: Growth is not related to the presence of vertebral abnormalities in Alagille syndrome. *JPGN*, 1998; 27: 469
20. Chen H-L, Chang M-H: Growth failure and metabolic bone disease in progressive familial intrahepatic cholestasis. *JPGN*, 2004; 39: 328–30
21. Nagasaka H, Yorifuji T, Kosugiyama K et al: Resistance to parathyroid hormone in two patients with familial intrahepatic cholestasis: Possible involvement of the ATP8B1 gene in calcium regulation via parathyroid hormone. *JPGN*, 2004; 39: 404–9
22. Walkowiak J, Jankowska I, Pawłowska J i wsp.: Normal pancreatic secretion in children with progressive familia intrahepatic cholestasis type 1. *Scand J Gastroenterol*, 2006; 41: 1480–83
23. Melter M, Rodeck B, Kardorff R i wsp.: Progressive familial intrahepatic cholestasis: Partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 3522–28
24. Kelly DA: Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation. *Pediatr Transplantation*, 1997; 1: 80–84
25. McDiarmid SV, Gornbein JA, DeSilva PJ i wsp.: Factors affecting growth after pediatric liver transplantation. *Transplantation*, 1999; 67: 404–11
26. Alonso G, Duca P, Pasqualini T i wsp.: Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. *Pediatr Transplantation*, 2004; 8: 255–59

