BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111

Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями

Янкина Г. Н.[1], Кондратьева Е. И.[2, 3], Лошкова Е. В.[1, 2], Дорошенко И. В.[1], Ребриенко М. В.[1], Рафикова Ю. С.[1], Боженко Е. А.[1], Хавкин А. И.[2, 4], Одинаева Н. Д.[2], Желев В. А.[1], Люлька Т. С.[1], Прудникова В. К.[1]

[1] Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия)

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

[3] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (Большая Серпуховская, 62, г. Москва, 115093, Россия)

[4] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Россия)

Для цитирования: Янкина Г. Н., Кондратьева Е. И., Лошкова Е. В., Дорошенко И. В., Ребриенко М. В., Рафикова Ю. С., Боженко Е. А., Хавкин А. И., Одинаева Н. Д., Желев В. А., Люлька Т. С., Прудникова В. К. Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 98–111. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111

✉ *Для переписки:*
Лошкова Елена Владимировна
loshkova@rambler.ru

Янкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

Дорошенко Иван Владимирович, студент 5 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Рафикова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Одинаева Нуринисо Джумаевна, д.м.н., профессор, директор

Люлька Татьяна Сергеевна, студент 6 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Боженко Екатерина Александровна, студент 6 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Прудникова Валерия Константиновна, студент 6 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Ребриенко Маргарита Валерьевна, студент 5 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Резюме

Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют, что самое частое орфанное заболевание во всем мире — муковисцидоз может протекать не изолированно, а сочетаться и с другими тяжелыми заболеваниями. Самым частым таким сочетанием во всех популяциях традиционно является кистозный фиброз и целиакия, которые с одной стороны отличаются ведущим механизмом воспаления, при муковисцидозе — хроническое микробное воспаление, при целиакии — аутоиммунное, с другой стороны эти два заболевания имеют ряд общих звеньев патогенеза, в частности, реализуя синдром мальабсорбции, который лишь затрудняет своевременную диагностику этих сочетанных патологических состояний. Кроме того, авторы обзора литературы делают акцент на клинических примерах позднего выявления аутоиммунной непереносимости глютена на фоне кистозного фиброза. А также рассматривают сочетание муковисцидоза и с другими тяжелыми, инвалидизирующими заболеваниями (ревматоидный артрит, фенилкетонурия, онкологические заболевания), которые порою требуют серьезного изменения терапевтической тактики.

EDN: IKHBZW

Ключевые слова: муковисцидоз, целиакия, диагностика, болезнь Крона, язвенный колит, реаматоидный артрит, хроническая болезнь почек, микробиом

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111

Cystic fibrosis: comorbidity with other serious diseases

G. N. Yankina[1], E. I. Kondratieva[2, 3], E. V. Loshkova[1, 2], I. V. Doroshenko[1], Yu. S. Rafikova[1], E. A. Bozhenko[1], V. A. Zhelev[1], A. I. Khavkin[2, 4], N. D. Odinaeva[2], T. S. Liulka[1], V. K. Prudnikova[1], M. V. Rebrienko[1]

[1] Siberian state medical University, (2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia)

[2] Research Centre for Medical Genetics, (1, Moskvorechye St, Moscow, 115522, Russian)

[3] Reasearch Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russia)

[4] Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, (2, Taldomskaya, Moscow, 125412, Russia)

For citation: Yankina G. N., Kondratieva E. I., Loshkova E. V., Doroshenko I. V., Rafikova Yu. S., Bozhenko E. A., Zhelev V. A., Khavkin A. I., Odinaeva N. D., Liulka T. S., Prudnikova V. K., Rebrienko M. V. Cystic fibrosis: comorbidity with other serious diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;211(3): 98–111. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111

✉ *Corresponding author:*
Elena V. Loshkova
loshkova@rambler.ru

Galina N. Yankina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0001–5792–2012*

Elena I. Kondratieva, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education; *ORCID: 0000–0001–6395–0407*

Elena V. Loshkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; Senior Researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases; *ORCID: 0000–0002–3043–8674*

Ivan V. Doroshenko, 5th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0002–0747–5952*

Yuliya S. Rafikova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; *Scopus ID: 57193392548; ORCID: 0000–0002–3281–803X*

Victor A. Zhelev, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0002–2133–665X*

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Chief Researcher, Department of Gastroenterology Researcher Clinical Institute of Pediatric named after academician Yu. E. Veltishev; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; *ORCID: 0000–0001–7308–7280*

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director; *ORCID: 0000–0001–5214–8072*

Tatiana S. Liulka, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0003–2048–1852*

Ekaterina A. Bozhenko, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0001–9949–4562*

Valeriya K. Prudnikova, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0003–0339–2030*

Margarita V. Rebrienko, 5th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0003–2302–4446*

Summary

Numerous epidemiological studies demonstrate that cystic fibrosis, the most common orphan disease in the world, can not occur in isolation, but can be combined with other serious diseases. The most common such combination in all populations is traditionally cystic fibrosis and celiac disease, which, on the one hand, differ in the leading mechanism of inflammation, in cystic fibrosis — chronic microbial inflammation, in celiac disease — autoimmune, on the other hand, these two diseases have a number of common pathogenesis links, in particular, realizing the syndrome of malabsorption, which only complicates the timely diagnosis of these combined pathological conditions. In addition, the authors of the literature review focus on clinical examples of late detection of autoimmune gluten intolerance against the background of cystic fibrosis. They also consider the combination of cystic fibrosis with other severe, disabling diseases (rheumatoid arthritis, phenylketonuria, oncological diseases), which sometimes require a serious change in therapeutic tactics.

Keywords: cystic fibrosis, celiac disease, diagnosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, rheamatoid arthritis, chronic kidney disease, microbiome

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Муковисцидоз и целиакия

Муковисцидоз (МВ) (CF, Cystic fibrosis; OMIM: 219700) – частое наследственное моногенное заболевание (1:2500 новорожденных в Европе и 1:9–10 000 в РФ), обусловленное мутациями в гене *CFTR* [1–5]. Для РФ характерно самое высокое разнообразие генетических вариантов *CFTR*, наличие генетических вариантов, редко встречающихся в мире и высокая частота мутаций, встречающихся однократно, из которых преобладают мутации, не входящие в международные базы данных [1]. В Регистр больных МВ 2020 г. были включены данные 3722 пациентов [1]. Кроме того, генофенотипическое разнообразие усиливают гены-модификаторы, не относящиеся к *CFTR*. Эпидемиологических исследований частоты глютен-ассоциированных заболеваний (ГАЗ) при МВ в РФ до сих пор не проводилось, хотя, учитывая определенное *CFTR*-зависимое генетическое разнообразие, встречаемость ГАЗ может значимо отличаться от других стран [6].

Кроме дисфункции хлорных и альтернативных ионных каналов эпителиальных клеток при МВ наблюдается нарушение врождённого и адаптивного иммунного ответа [2–6]. Иммунологический дисбаланс в свою очередь увеличивает риск реализации аутоиммунных заболеваний на фоне МВ [3–5].

Поскольку МВ является заболеванием с мультиорганным поражением и реализацией многочисленных, в основном, тяжелых проявлений и осложнений заболевания с которыми врачи-специалисты, занимающиеся проблемой МВ, хорошо знакомы, авторы настоящего обзора ставят перед собой цель осветить коморбидные заболевания, характеризующимися значительными сложностями на этапах диагностики и дальнейшего ведения пациентов.

Наиболее частым аутоиммунным коморбидным МВ заболеванием является целиакия (Ц) [7, 8]. Ранее считалось, что вероятность совпадения этих двух заболеваний составляет от 1:2 000 000 до 1:5 900 000 [8]. За последние 10 лет было опубликовано несколько исследований «случай–контроль», в которых сообщалось о широком диапазоне (1,2–2,13%) доказанной заболеваемости Ц среди европейских пациентов с МВ с более высокой частотой встречаемости (*табл. 1*) [7].

В результате сочетания этих заболеваний формируется своеобразный «порочный круг» (*рис. 1*) хронического повреждения слизистой оболочки кишечника вследствие недостаточности поджелудочной железы, воспаления кишечника, замедленной перистальтики желудочно-кишечного тракта, что приводит к перегрузке непереваренными питательными веществами, усилению проницаемости кишечника, в частности, для белков, в том числе, глютена, жиров и вызывает и / или усиливает иммунологический ответ на антигены,

Таблица 1
Характеристика результатов эпидемиологического скрининга на целиакию при муковисцидозе [7]
Примечание:
* – TGA-IgA положительны; ** – TGA-IgA+EMA-IgA положительны.

Авторы	Страна (Центры)	Количество исследуемых пациентов; Ц/МВ	TGA-IgA positivity event rate CI:25%-75%	TGA-IgA+EMA-IgA event rate CI:25%-75%
Lashenal et al 2009	Франция (Лион)	0/144* 0/144**	0,3 (0,0–5.3)	0,3 (0,0–5.3)
Grossman et al., 2016	Германия (Дресден)	2/59* 0/59**	3,4 (0,8–12,6)	0,8 (0,1–12,0)
Broekaert et al., 2016	Германия (Кельн)	6/190* 5/190**	3,2 (1,4–6,8)	2,6 (1,1–6,2)
Fluge G. et al ., 2009	Дания, Норвегия и Швеция	25/790* 13/790**	3,2 (2,1–4,6)	1,6 (1,0–2,8)
Valkovyak J. et al., 2010	Польша	13/282* 8/282**	4,6 (2,7–7,8)	2,8 (1,4–5,6)
Sahin et al., 2019	Турция (Стамбул)	8/71* 4/71**	11,3 (5,7–20,9)	5,6 (2,1–14,1)
Davidson et al., 2009	Канада (Ванкувер)	7/114*	6,1 (3,0–12,3)	
Littlewood et al., 1995	Великобритания (Лидс)	2/500**	нет данных	0,4 (0,1–1,6)
Valletta.A. et al., 1989	Италия (Верона)	5/1100**	нет данных	0,5 (0,2–1,1)
Pardo et al., 1991	Италия (Палермо)	2/146**	нет данных	1,4 (0,3–5,3)
Ras et al., 2012	Нидерланды	7/281**	нет данных	2,5 (1,2–5,1)
Bahmanyar et al., 2010	Швеция	30/865**	нет данных	3,5 (2,4–4,9)
De Castro E. S.S. et al., 2016	Бразилия (Форталеза)	3/55**	нет данных	5,5 (1,8–15,6)
Anton et al., 2011	Румыния (Яссы)	1/15**	нет данных	6,7 (0,9–35,2)
Masip et al., 2017	Испания (Валенсия)	6/70**	нет данных	8,6 (3,9–17,8)

Рисунок 1.
Механизмы и последствия коморбидности муковисцидоза и целиакии
Figure 1.
Mechanisms of comorbidity of cystic fibrosis and celiac disease

вовлекая не только адаптивный, но и врожденный иммунитет [8–14].

Актуальность изучения и анализа эпидемиологии коморбидности МВ и Ц, можно объяснить следующими аргументами: во-первых, Ц является самым распространенным (около 1%) аутоиммунным заболеванием среди населения в целом, заболеванием с наибольшими возможностями назначения патогенетической терапии в виде безглютеновой диеты (БГД), что вероятно, может способствовать компенсации сопутствующих Ц патологических состояний [9–14]. Так, например, постановка диагноза Ц при наличии сахарного диабета 1 типа, приводит к компенсации углеводного обмена, выявление Ц на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) замедляет прогрессирование аутоиммунного процесса в щитовидной железе. В случае с МВ диагностика Ц, вероятно, будет способствовать уменьшению выраженности гастроинтестинальных симптомов, возможно, приведет к снижению потребности в ферментозаместительной терапии, улучшению нутритивного статуса пациента, а, следовательно, позитивно скажется на функции внешнего дыхания. Во-вторых, крайне сложно определить какой фенотип должен иметь пациент с МВ, чтобы назначить ему скрининг на Ц, по причине того, что гастроинтестинальные симптомы присутствуют среди пациентов как с «тяжелыми», так и с «мягкими» генотипами. В-третьих, своевременная диагностика Ц в когорте пациентов с МВ будет препятствовать реализации и прогрессированию ряда осложнений, которые являются общими для обоих заболеваний и, по сути, представляют собой «overlap-синдром» (синдром перекреста). Так, клинический «overlap-синдром» при МВ и Ц включает не только поражение ЖКТ, но и дефицитные состояния, в частности, задержку физического развития и нутритивный дефицит, анемию, снижение минеральной плотности кости (МПКТ), задержку полового развития (*рис. 1*).

На сегодняшний день исследования распространенности Ц среди пациентов с МВ проведены во многих странах мира (*табл. 1*). Один из крупных метаанализов Imrei M. и соавт., опубликованный в 2021 году и включивший 20 исследований, был интересен не только значительным количеством обследованных, включенных в анализ, но и дизайном [7]. Так, диагностика Ц проводилась при МВ двумя вариантами – последовательным и непоследовательным. В первом случае серопозитивным лицам назначалась биопсия слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), во втором случае этапность диагностики не соблюдалась. Исследование показало, что при МВ изолированное определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA (TGA) у 1650 пациентов с МВ имело положительный результат с частотой 4,5% (CI: 2,8–6,9%; I2 = 60%, p = 0,020), в то время как сочетанный положительный результат на TGA и эндомизиальные антитела (ЕМА) в когорте из 1536 пациентов с МВ составил 2,4% (CI: 1,5–3,9%; I2 = 34%, p = 0,182)). Что касается Ц, подтвержденной биопсией, то среди 1591 пациента с МВ в группе последовательной диагностики ее частота составила 1,8% (CI: 1,1–2,7%; I2 = 11%, p = 0,348). В группе, не имеющей последовательности в диагностике, объединенная распространенность Ц составила 2,3% (CI: 1,1–4,7%; I2 = 81%, p < 0,001) на основе анализа 3032 случаев МВ (*табл. 1*) [7].

В результате проведенного Imrei M. и соавт. метаанализа были представлены доказательства того, что у 1 из 55 пациентов с МВ была Ц, подтвержденная биопсией СОТК, что более чем в два раза превышает распространенность Ц, подтвержденную биопсией (1 из 142 пациентов на основе Singh et al.) по данным более ранних публикаций [15]. Интересно, что дефицит IgA был выявлен у 1 из 50 пациентов с МВ [16–18], что на порядок выше, чем в общей популяции [19]. Поэтому современный протокол диагностики Ц, включающий определение общего IgA на начальном этапе должен быть применим и для пациентов с МВ [20].

Активация аутоиммунитета является необходимым условием для реализации Ц. При МВ

существует несколько механизмов, которые поддерживают иммунную дисрегуляцию, способствуя реализации аутоиммунных болезней, в частности:

- Гиперчувствительность альвеолярных макрофагов к липополисахаридам [21, 22];
- Усиленная передача сигнала через пути NF-κB и MAPK [21, 23];
- Измененные метаболические пути, индуцируемые LPS [23];
- Нарушение апоптоза нейтрофильных гранулоцитов [24, 25];
- Повышенное высвобождение различных провоспалительных цитокинов [21, 26], включая IL-17 [27, 28] и IL-6 [29, 30], известных как ключевые факторы, участвующие в патогенезе Ц [31].
- Генетические взаимосвязи между МВ и аутоиммунитетом [32]. На сегодняшний день в экспериментальных работах показано, что функции белка CFTR могут быть нарушены при Ц, что вызывает сдвиг иммунного ответа в сторону провоспалительного состояния. Исследователи называют белок CFTR «датчиком стресса», активируемым глиадином [33, 42]. Что касается общности маркеров главного комплекса гистосовместимости (HLA), то носительство гаплотипов, ассоциированных с Ц (DQ2 и DQ8), при МВ обнаруживаются с такой же частотой, как и в общей популяции. Носительство HLA-DQ2 было обнаружено у 33% людей с МВ против 32% в общей популяции по данным Broekhaert et al. [34] и 25% больных МВ против 29% обследованных без МВ по данным Walkowiak et al. [18]. Аналогичные результаты были продемонстрированы для HLA-DQ8 [18, 34].

Необходимо сказать, что до сих пор большинство, в основном, бессимптомных случаев Ц остаются недиагностированными даже в общей популяции [35]. Диагностический поиск при МВ еще более сложен, поскольку у пациентов, как правило, развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы с частотой до 85% случаев [36], что «мешает» реализации и маскирует «классические» симптомы Ц. В целом, модель «глютенового айсберга», по-видимому, применима и при МВ: в исследованиях, в которых проводился последовательный скрининг, 16 из 24 случаев Ц (67%) были диагностированы впервые. Напротив, последовательные и непоследовательные исследования не выявили существенной разницы в распространенности Ц (1,8% (CI: 1,1–2,7%) против 2,3% (CI: 1,1–4,7%), соответственно.

В итоге Imrei M. и соавт. своим метаанализом показали, что 1 из 22 пациентов с МВ имел положительный результат на TGA-IgA, 1 из 40 продемонстрировал положительный результат на TGA-IgA и EMA-IgA, и у 1 из 55 была выявлена гиперрегенераторная атрофия [7]. Полученные результаты несомненно привлекают внимание к проблеме недиагностированной Ц при МВ и свидетельствуют о необходимости включения МВ в группу высокого риска по реализации Ц, а значит полностью оправдывают внедрение серологического скрининга на Ц при наиболее частом орфанном заболевании – МВ.

Несмотря на различные механизмы, лежащие в основе заболеваний, как МВ, так и Ц проявляются мальабсорбцией в большинстве случаев. Таким образом, в повседневной практике врачи часто сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, в попытке найти ответ на вопрос «связаны ли эти симптомы только с МВ или же имеет место еще и Ц?». Ответ на этот вопрос может дать только этапная диагностика Ц в соответствии с принятым в РФ протоколом. Основное же внимание должно уделяться пациентам, с МВ, которые имеют персистирующие гастроинтестинальные симптомы, не поддающиеся коррекции ферментами, блокаторами протонной помпы и другими препаратами базовой терапии МВ.

В качестве клинических иллюстраций сложностей диагностики сочетанного течения МВ и Ц приводим данные, опубликованные E. Masip и коллегами в Испании, которые наблюдали 6 детей с характерной симптоматикой и в 4 случаях подтвердили Ц на фоне МВ. Авторы обращают внимание, что в дебюте Ц были симптомы диареи и вздутия живота, значения АТ к трансглутаминазе у пациентов превышали пороговое в 10 раз. При соблюдении БГД, желудочно-кишечные симптомы купировались и общее состояние детей улучшилось. Вследствие, полученных данных, исследователи считают, что серологические маркеры Ц должны быть включены в рутинную оценку пациентов с МВ, в особенности, у детей младшего возраста, а также, в тех случаях, когда лечение, в том числе, назначение адекватных доз ферментов, коррекция питания и нутритивного статуса не дают ожидаемых результатов. В противном случае, сходство симптомов МВ и Ц могут затруднить раннюю диагностику Ц [37].

Достаточно показателен случай поздней диагностики обоих заболеваний авторы из Северной Македонии. В частности, случай обращения 5 летнего мальчика был связан с появлением множественных гематом на верхних и нижних конечностях, а также на спине, которые манифестировали в течение нескольких недель. При сборе анамнеза, было выяснено, что родители совершенно здоровы, в родстве не состояли, братьев и сестер ребенок не имеет. В семейном анамнезе о генетических заболеваниях не сообщили. Мальчик родился от нормальной беременности, роды без осложнений. С первого месяца жизни стали вводить коровье молоко. Хронические заболевания отсутствовали. Однако обращало на себя внимание, что мальчик, время от времени, кашлял, со слов матери, кашель не доставлял дискомфорт и лечения не требовал, проходил самостоятельно. Живот пациента был вздут, мать пациента сообщила, что ежедневный стул жидкой консистенции присутствует уже в течение 5 месяцев. Лабораторный анализ показал наличие железодефицитной анемии с уровнем гемоглобина 97 г/л, сывороточного железа 2,8 мкмоль/л, гипопротеинемию (50 г/л белка), гипоальбуминемию (23 г/л альбумина), повышенный уровень сывороточной аспартаттрансаминазы (АСТ) (129 Ед/л) и аланиновой трансаминазы (АЛТ) (159 Ед/л). Коагуляционный скрининг выявил нормальное количество тромбоцитов и время кровотечения, но увеличенное протромбиновое время – 63 с (нормальный диапазон

от 12 до 15 с) и увеличенное активированное частичное тромбопластиновое время – 105 с (норма до 34 с). Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA составили 903,3 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл), антиглиадиновые антитела Ig A – 1822 МЕ/мл (норма < 25 МЕ/мл), антиглиадиновые антитела IgG 922,6МЕ/мл (норма <25 МЕ/мл). При гистологическом исследовании кишечника обнаружены атрофия ворсинок, удлинение и гиперплазия крипт, а также повышенная инфильтрация внутриэпителиальных лимфоцитов и мононуклеарных клеток в собственную пластинку СОТК. HLA-типирование выявило гаплотип HLA-DQ2 (гомозиготный DQB1*02). Потовая проба проведена дважды и концентрация хлоридов пота составила 118 ммоль/л и 120 ммоль/л. Ребенку была назначена базисная терапия МВ с коррекцией гемостатических нарушений и БГД. На фоне проводимого лечения наблюдалась стабилизация состояния и положительная динамика. Таким образом, случай иллюстрирует позднюю первичную диагностику МВ, но в связи с наличием анемического синдрома, энтерального синдрома мальчик был сразу же обследован и в отношении Ц, оба диагноза подтвердились [38].

Второй случай иллюстрирует частое осложнение как МВ, так и Ц, а именно, снижение МПКТ, что наблюдается при обоих заболеваниях [39, 40]. Так, 28-летний мужчина с МВ (гомозиготный по мутации F508del) был направлен для проведения DEXA и оценки МПКТ перед трансплантацией легких. Предтрансплантационный DEXA-скрининг выявил низкую МПКТ с показателем Z шейки бедра –2,6 балла, общим показателем Z бедра –2,3 балла и показателем Z позвоночника –2,2 балла. Пациент сообщил о ежедневном достаточном потреблении молочных продуктов, но у него был постоянный дефицит витамина D (уровень 25(OH)D 26 нг/мл), несмотря на употребление эргокальциферола по 50 000 МЕ два раза в неделю. ИМТ был низким – 18,8 кг/м^2. Пациент отрицал наличие в семье Ц и других аутоиммунных и / или желудочно-кишечных заболеваний. Лабораторное обследование показало нормальные уровни ПТГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, функции почек и утреннего уровня тестостерона. Общий уровень IgA составил 729 мг/дл, а уровень TTG IgA был повышен до 802,60 Ед/мл. Пациенту была назначена БГД. Вскоре после этого он перенес трансплантацию легких и лечился внутривенным введением золедроновой кислоты, чтобы предотвратить потерю костной массы и переломы в посттрансплантационный период. Это был первый зарегистрированный случай Ц, диагностированный у пациента с заболеванием костной ткани на фоне МВ [41].

В заключение следует отметить, что пациенты с МВ могут подвергаться более высокому риску развития Ц, чем население в целом. Стоит помнить, что сходство симптомов этих заболеваний может приостановить раннюю диагностику Ц. Вследствие этого, целесообразно обсуждать, что серологические маркеры Ц должны быть включены в рутинную оценку МВ с целью снижения риска развития серьезных осложнений. Кроме того, на сегодняшний день проводятся экспериментальные исследования, направленные на использование биомолекул с целью снижения токсического действия глютена через воздействие на CFTR [42].

Муковисцидоз и нарушение микробиоты

Нарушения микробиоты, ассоциированные с МВ встречаются довольно часто, так как пациентам часто назначается антимикробная терапия, с целью эрадикации и контроля за течением хронической инфекцией легких (ХИЛ). Это и оказывает влияние на качество и количество микробиоты на всем протяжении всего ЖКТ, начиная с ротовой полости и заканчивая прямой кишкой, доказательством тому является исследование van Dorst J. M. и коллег, которые сообщают о кардинальных различиях микробиома кишечника пациентов с МВ от микробиома здорового человека. Одной из ключевых особенностей микробиома при МВ является снижение видового разнообразия. Кроме того, было установлено, что микробиом кишечника МВ созревает значительно медленнее, а по составу наблюдалось снижение *Bacteroidetes*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium* и *Roseburia*, в тоже время содержание *Enterococcus*, *Veillonella* и *Enterobacter* относительно увеличивается [43, 48].

В другом рандомизированном клиническом исследовании изучали распространенность и влияние на клиническую симптоматику избыточного роста бактерий в тонкой кишке (СИБР) у пациентов с МВ. Из 79 человек у 25 был избыточный рост бактерий (31.6%) со значимой корреляцией с низким ИМТ (p <0,05) и низким уровнем сывороточного альбумина (p <0,05). В дальнейшем среди 23 пациентов авторы оценивали эффективность рифаксимина: 13 пациентов (56,5%) получали препарат и 10 пациентов (43,5%) контрольной группы не получали рифаксимин. Частота купирования проявлений СИБР составила 90% в группе рифаксимина и 33,3% в контрольной группе (p <0,05). Ученые сделали вывод о том, что у пациентов с МВ избыточный рост бактерий влияет на клиническую картину со стороны органов ЖКТ, а терапия рифаксимином позволяет купировать СИБР [44].

Аномальная микробиота запускает и поддерживает воспалительные реакции, так, в исследовании Garg M. и соавт. показали, что уменьшение количества короткоцепочечных жирных кислот в просвете кишечника в результате бактериального дисбаланса может способствовать воспалению стенки кишечника [45].

Оказалось, что топическое воспаление кишечника, более выражено у пациентов с МВ, о чем свидетельствуют соответствующие воспалительные маркеры. Исследование маркеров, в частности, роль фекального кальпротектина (ФК) обсуждается при МВ уже длительное время, так в 2004 году A. Guarino и соавторы в Неаполе, оценив уровень ФК у 30 детей с МВ, 30 здоровых и 15 детей с активным воспалительным заболеванием кишечника

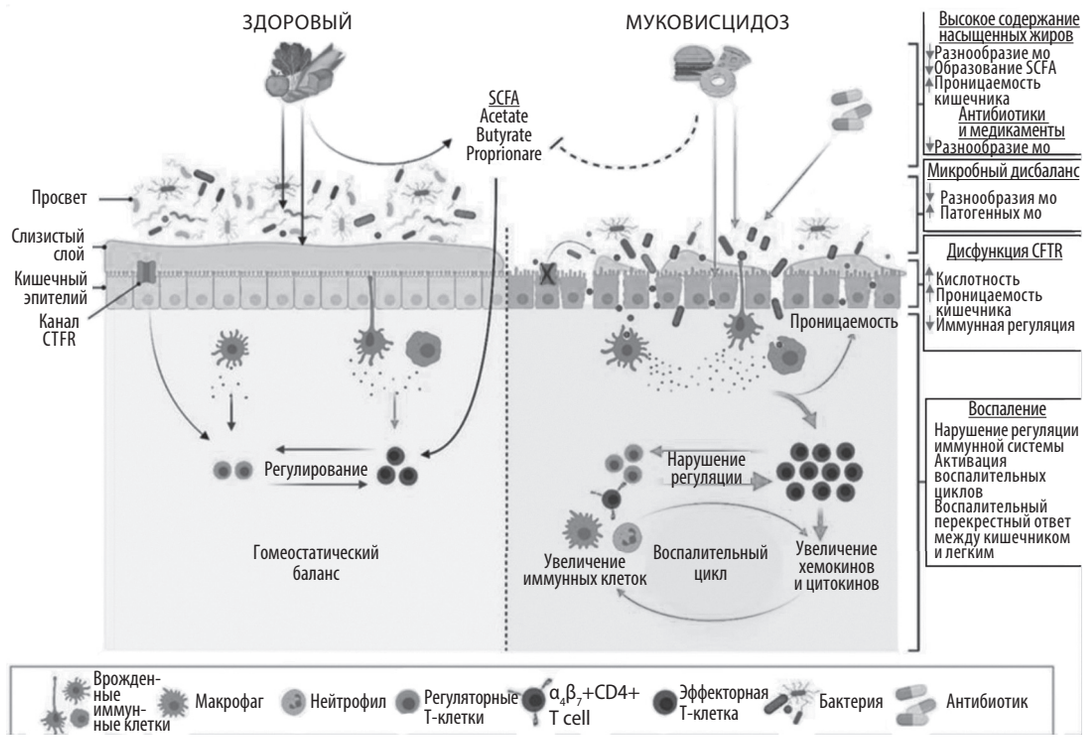

Рисунок 2.
Дисфункция и воспаление, связанные с микробиомом и CFTR, при муковисцидозе
Примечание:
Черные стрелки указывают направление известных гомеостатических эффектов. Серые стрелки указывают направление известных воспалительных эффектов. Пунктирные линии указывают на предполагаемые механизмы ингибирования или дисфункции.
Figure 2.
Dysfunction and inflammation associated with the microbiome and CFTR in cystic fibrosis

(ВЗК) показали, что ФК был значительно выше в группах пациентов, по сравнению с контрольной группой. Высокие значения были обнаружены у 27 из 30 детей с МВ и у всех детей с ВЗК. Также продукция оксида азота в прямой кишке была увеличена в обеих группах пациентов, и аномальные значения были обнаружены у 19 из 20 детей с МВ и всех детей с ВЗК [46]. В настоящее время исследования маркеров воспаления также продолжаются, так в 2022 году Roda J. и коллеги проанализировали связь ФК с генетическими и клиническими характеристиками пациентов с МВ. В исследовании приняли участие 23 пациента с МВ, у 11 из этих пациентов были получены эндоскопические ректальные биоптаты и проанализирована связь между ФК и гистологическими маркерами воспаления. У семнадцати (17/23) был повышен уровень ФК, среднее значение составило 88 мкг / г. Более высокие уровни ФК наблюдались в группе пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью (101 мкг / г, p = 0,027). Неспецифическое очаговое воспаление прямой кишки было обнаружено у четырех пациентов (4/11). Была обнаружена связь между воспалением слизистой оболочки прямой кишки и повышенным содержанием ФК (p = 0,015) [47]. Исследование под руководством Enaud R. проанализировало уровень ФК и микробиоты кишечника, было включено 20 детей с МВ в возрасте от 6 до 14 лет. Среди них семь (35%) детей оказались со значительным повышением ФК (> 250 мкг/г, уровни варьировали от 300 до 1800 мкг/г). Была также проанализирована фекальная микробиота и выявлено повышенное содержание *Staphylococcus*, *Streptococcus* и Veillonella *dispar*, наряду с уменьшенным содержанием *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* на фоне высокой концентрации ФК. Эти изменения демонстрируют сходство топического воспаления стенки кишки при МВ и ВЗК [48].

Таким образом, глубокие нарушения микробиоты при МВ лишь усугубляют тяжесть синдрома мальабсорбции, хронического болевого абдоминального синдрома и нутритивных нарушений, являясь своеобразным «плацдармом» для запуска других метаболических воспалительных реакций.

Муковисцидоз и воспалительные заболевания кишечника

На сегодняшний день наиболее крупное исследование в мире по изучению распространенности ВЗК на фоне МВ и было проведено в США по результатам анализа национального регистра пациентов с МВ. Было проанализировано 60 055 пациентов с МВ и установлено, что 495 имели ВЗК (болезнь Крона = 380 человек (95% CI: 0.46–1.06, p=0.09); язвенный колит = 105 человек (95% CI: 0.35–1.58, p=0.45). Данная работа как наиболее крупная продемонстрировала отсутствие ассоциаций между МВ и ВЗК. Что касается вторичных исходов у пациентов с ВЗК и МВ, то не было разницы в увеличении риска летальности, острого почечного повреждения (ОПП), шока, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), попадания в отделение интенсивной терапии по сравнению с пациентами только с ВЗК (*табл. 2*).

Однако меньшие когорты пациентов и отдельные наблюдения демонстрируют определенные ассоциации болезни Крона и МВ. Так Trigo-Salado и соавторы из Испании приводят описание 29-летнего пациента с МВ (ΔF508/L365P). Пациент обратился за консультацией из-за боли в животе в течение 6 месяцев, запоров и ГЭРБ. В анализах крови

Таблица 2 Клинические ассоциации между муковисцидозом и воспалительными заболеваниями кишечника [49]

Table 2. Clinical associations between cystic fibrosis and inflammatory bowel disease [49]

	Болезнь Крона (БК)	Язвенный колит (ЯК)
Муковисцидоз	95% CI: 0.70 (0.46–1.06), p= 0.09	95% CI: 0.75 (0.35–1.58), p=0.45
Летальность	95% CI: 1.21 (0.16–8.84), p=0.85	95% CI: 3.98 (0.46–34.32), p=0.21
ОПП	95% CI: 1.32 (0.64–2.76), p= 0.45	95% CI: 1.24 (0.25–6.03), p=0.79
Шок	95% CI: 1.14 (0.15–8.49), p= 0.90	95% CI: 5.55 (0.72–42.69), p=0.10
ОРиТ	95% CI: 2.22 (0.99–4.93), p= 0.50	95% CI: 1.11 (0.14–8.94), p= 0.92
СПОН	95% CI: 1.63 (0.90–2.94), p= 0.10	95% CI: 1.25 (0.35–4.46), p= 0.72

выявлено повышение С-реактивного белка 38 мг/дл, фибриногена 570 г/л. Колоноскопия показала воспалительные изменения в слепой кишке с признаками хронического поражения, гистологическое заключение соответствовало БК. После постановки диагноза БК лечение началось с приема будесонида с клиническим и лабораторным улучшением [50]. Другой клинический случай привели D. J. Gibson и коллеги. Они сообщают о 31-летнем мужчине с МВ (ΔF508/ΔF508). Во время колоноскопии были выявлены признаки, соответствующие БК, с умеренным проктитом, обширным сегментарным колитом и илеитом. Гистология подтвердила БК. Была начата стандартная индукционная терапия инфликсимабом, наблюдалось купирование симптомов и полное заживление слизистой оболочки толстой кишки [51].

Таким образом, скрининг воспалительных маркеров и поиск ВЗК среди пациентов с МВ является полезным в отдельных когортах / популяциях учитывая выраженную клиническую тяжесть течения и формирование тяжелых, инвалидизирующих осложнений при ВЗК.

Муковисцидоз и эозинофильный эзофагит

Рабочая группа под руководством Alaber O. оценила частоту эозинофильного эзофагита у пациентов с МВ. За 5-летний период исследований база данных включала в себя 36 111 860 пациентов: 12 950 с МВ (0,036%) и 28 090 с эозинофильным эзофагитом (0,078%). Распространенность эзофагита была выше у пациентов с МВ, чем в общей популяции (46 на 10 000 против 7,8 на 10 000, p <0,001). Пациенты с МВ и эозинофильным эзофагитом чаще были мужчинами (50% против 33,5%, p <0,008), детьми (33,3% против 16,5%, p <0,001), чем пациенты с МВ без эозинофильного эзофагита. Аллергические состояния более распространены при МВ с эозинофильным эзофагитом, чем только при МВ (83,3% против 68,3%, p = 0,01) и только при эзофагите (83,3% против 69,3%, p = 0,014). Авторы делают вывод о том, что эозинофильный эзофагит почти в 6 раз чаще встречается у пациентов с МВ. У этих пациентов была более высокая частота других атопических состояний [52].

Таким образом, атопическое воспаление при МВ еще более усугубляет нарушение функции внешнего дыхания и негативно отражается на течении мальабсорбции.

Моторная функция ЖКТ на фоне МВ

Одной из сложностей у детей младшего возраста с МВ является низкая толерантность к питанию, которая не позволяет своевременно расширять объем питания таким детям, а значит манифестируют и усугубляются проблемы с нутритивным статусом детей, кроме того синдром срыгивания и рвоты на фоне низкой энтеральной толерантности запускает дисэлектролитные нарушения, в том числе, псевдо-Барттер синдром, и нарушения пищевого поведения у этой категории детей. Большое количество исследований выполнено на тему моторной функции ЖКТ у пациентов с МВ. Так Waseem S. и коллеги обследовали группу детей с гастропарезом, был проведен ретроспективный анализ 239 пациентов в возрасте от 0 до 21 года. Причем у 9 включенных пациентов был МВ, а у 4 (44%) из 9 пациентов с МВ был гастропарез [53]. В более поздних исследованиях Nazareth D. и соавторы оценивали скорость опорожнения желудка при МВ с помощью УЗИ. В исследование было включено 13 пациентов с МВ и 10 здоровых лиц. На фоне МВ была задержка скорости опорожнения желудка через 60 минут для жидкостей (в среднем 46%), которая увеличивалась со временем (p=0,001), а также задержка опорожнения желудка через 90 минут для смешанной пищи утром (в среднем 56%), днем (58%) и вечером (59%). В контрольной группе скорость опорожнения желудка был лучше во все моменты времени в течение дня по сравнению с пациентами с МВ [54]. Коллеги из Великобритании под руководством Dellschaft N. S. изучали подвижность тонкого кишечника при МВ при помощи МРТ. Участие приняли 12 человек с МВ и 12 здоровых лиц. Они прошли МРТ-сканирование, как натощак, так и после приема пищи, в течение 6,5 ч. Показатели моторики тонкой кишки натощак при МВ были ниже, чем в контрольной группе. Эти данные подтверждают нарушения моторики и задержки транзита химуса при МВ [55].

Таким образом, помимо субъективных ощущений диспепсии, метеоризма и других, замедление транзита пищи по кишечнику усугубляет проявления СИБР при МВ.

Муковисцидоз и онкологические заболевания

Воспаление у генетически предрасположенных лиц вызывает клеточную пролиферацию, нарушение реакций апоптоза клеток и запускает рост опухолевых клеток. В первую очередь, у пациентов с МВ повышен риск развития рака ЖКТ [56–64]. Средняя продолжительности жизни пациентов значительно увеличилась из-за доступности таргетной терапии. Вследствие чего ГЭРБ, а как осложнение, развитие пищевода Барретта (ПБ), который является предраковым состоянием широко распространены при МВ и проявляются в раннем возрасте. В исследовании Knotts R. M. и соавт. проанализирован риск развития ПБ или связанной с ним неоплазии. Было включено 122 пациентам с МВ и 488 контрольной группы. У семи (5,7%) пациентов с МВ имелся ПБ или связанная с ним неоплазия, включая одну аденокарциному. Вероятность ПБ увеличена у пациентов с МВ (ОШ 2,91, 95% CI: 1,08–7,81). Авторами был сделан вывод о том, что пациенты с МВ имеют в 3 раза повышенный риск развития ПБ или связанной с ним неоплазии [57].

Систематический обзор, проведенный Yamada A. и соавторами, включивший 99 925 пациентов, показал, что общий риск рака ЖКТ был значительно выше у пациентов с МВ, чем в общей популяции (объединенный SIR 8·13, 95% CI: 6·48–10·21; p <0·0001; log SIR 2·10, 95% CI: 1·87–2·32; p <0·0001, I2=93·93%). Анализ подгрупп показал, что риск рака ЖКТ среди пациентов с МВ, перенесших трансплантацию легких, был повышен по сравнению с таковым у пациентов, которые не получали трансплантацию (объединенный SIR 21·13, 95% CI: 14·82–30·14; p <0·0001; log SIR 3·05, 95% CI: 2·70–3·41; p <0·0001, I^2= 28· 52% по сравнению с объединенным SIR 4·18, 3·10–5·62; p <0·0001; log SIR 1·43, 1·13–1·73; p <0·0001, I^2=22·66%). Риск следующих локализованных видов рака также был значительно повышен у пациентов с МВ по сравнению с общей популяцией:

- *Рак тонкой кишки* (объединенный SIR 18·94, 95% CI: 9·37–38·27; p <0·0001; log SIR 2·94, 95% CI: 2·24–3·64; p <0,0001, I^2=38·61%),
- *Рак толстой кишки* (10·91, 8·42–14·11; p <0·0001; log SIR 2·39, 2·13–2·65; p <0·0001, I2=88·09%) [58], эти данные также подтверждают Hadjiliadis D. и коллеги, которые сделали вывод о том, что риск развития колоректального рака (КРР) у взрослых с МВ в 5–10 раз выше по сравнению с общей популяцией и в 25–30 раз выше у пациентов с МВ после трансплантации органов [59]. Другое исследование, проведенное в Британии, также отмечает высокий риск развития КРР (247/6667 = 3,70%, p ≤0.05) [60].
- *Рак желчных путей и желчного пузыря* (17·87, 8·55–37·36; p <0·0001; log SIR 2·88, 2·15–3·62; p < 0·0001, I^2=10·16%) [58]. В Британском исследовании от 2021 года (21/351 = 5,98%, p ≤ 0.05) [60].
- *Рак поджелудочной железы* (6·18,1·31–29·27; p = 0·022; log SIR 1·82, 0·27–3·38; p <0·0001, I^2=62·57%) [58]. Другое научное исследование под руководством Cazacu I. M. выявило положительную связь риска РПЖ со статусом носительства *CFTR* (OR 1,41; 95% CI: 1,07–1,84; p=0,013). Были проанализированы тринадцать различных мутаций, но статистически значимыми оказались 4 мутаций CFTR и риска РПЖ (ΔF508: OR, 0,64 [95% CI: 1,17–2,31; p=0,004]; W1282X: OR, 13,64 [95% CI: 4,29–43,39; p<0,01]; ΔI507: OR, 42,19 [95% CI: 1,72–1036,47; p=0,022]; S549R: OR, 42,19 [95% CI: 1,72–1036,47; p=0,022]). Настоящий мета-анализ показывает, что мутации в гене CFTR связаны с увеличением риска РПЖ [61].

Другие менее крупные исследования также подтверждают приведенные данные о том, что рак ЖКТ находится на первом месте у пациентов с МВ, так, например, исследование случай-контроль проведенное в Великобритании включало в себя 12 886 пациентов с МВ было выявлено 146 (1,1%) случаев злокачественных новообразований, причем 14,3% случаев произошли после трансплантации [62]. Менее крупное исследование, проведенное в Инсбруке, Австрия включало в себя 229 пациентов с МВ в период с 1995 по 2019 года было диагностировано лишь одно злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта (мезотелиома брюшины) [63]. Более ранние исследования так же подтверждают данные о высокой частоте рака ЖКТ при МВ. Исследование, проведённое в США с включением 41 188 пациентов в период с 1990 по 2009 год, выявило повышенный риск развития рака пищеварительного тракта (SIR = 3,5, 95% CI: 2,6–4,7) [64].

Другие виды злокачественных новообразований встречаются значительно реже, чем рак органов ЖКТ, например, рак щитовидной железы (30/665 = 4,51%, p ≤ .05) и неходжкинская лимфома (74/1805 = 4,10% p ≤ 0.05) [60]. У 4 из 229 пациентов гинекологические злокачественных новообразования (интраэпителиальная неоплазия шейки матки и рак шейки матки), у 2 из 229 гематологические злокачественных новообразования (острый лимфоцитарный лейкоз), и 3 злокачественных новообразования другого происхождения (злокачественная меланома, нейробластома, карцинома коры надпочечников) [63]. Также был повышен риск рака яичек (SIR = 1,7, 95% CI: 1,02–2,7) [64].

Имеются единичные данные о том, что у пациентов с МВ риск развития рака легких и бронхов ниже (89/3463 = 2,57%), p = 0,05, чем в общей популяции [60].

Таким образом, хроническое микробное воспаление, персистирующие при МВ на протяжении всей жизни пациента, нарушает сигнальные пути, индуцирующие запуск реакций апоптоза, вызывает дисбаланс иммунофенотипов про- и противоонкогенных клеточных кластеров, увеличивая риск реализации онкологических заболеваний ЖКТ, особенно после транслантации органов – событий, связанных с мощной иммуносупрессивной лекарственной терапией.

Муковисцидоз и заболевания мочевой системы

В работе Rachel M. и соавт. была проанализирована функции почек у 50 пациентов с МВ, авторы продемонстрировали, что расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) на основе креатинина и цистатина С была значительно ниже в группе с МВ (p <0,001 p <0.01), а уровни сывороточного креатинина, цистатина С, мочевины были увеличены [65]. Другое проспективное исследование, проведенное Esfandiar N. и коллегами, с участием 55 пациентов с МВ, средний возраст которых составил 8,22 ± 5,66 лет, показало, что СКФ снижена на 34,5%. Общая распространенность гиперкальциурии оценивалась в 60%, в то время как гипероксалурия, гипоцитратурия и гиперурикозурия составили 41,8%, 24,5% и 47,3% соответственно [66]. Исследование Lai S. и коллег, включало 158 пациентов с МВ со сниженным ОФВ1, 28 пациентов перенесли трансплантацию легких, и у них была значительно более низкая рСКФ по сравнению с не трансплантированными пациентами (p <0,001). Авторы также сообщают о значительной связи между более низким значением рСКФ и сывороточными триглицеридами, общим холестерином и липопротеидами низкой плотности (p = 0,005, p < 0,001, p = 0,040; соответственно), со значительной отрицательной корреляцией между рСКФ и триглицеридами сыворотки (r = – 0,28; p <0,01) [67].

Berg K. H. и коллеги изучали распространенность и особенности ХБП среди взрослых датчан с МВ. В исследование были включены больные с рСКФ≤60 мл/мин/1,73 м^2. Из 181 человека распространенность ХБП составила 2,7% и увеличилась в течение 3-х лет до 11% после включения пациентов с трансплантацией легких. Пациенты с ХБП, как правило, были старше (медиана 39 (IQR, 36–45) против 31 (IQR, 24–39) лет; p <0,001), страдали диабетом (86% против 41%, p <0,001), с большей средней продолжительностью хронической легочной инфекции (28,3 (20,0–35,8) против 20,0 (9,9–34,7) лет; p= 0,008) и при более длительном внутривенном применении аминогликозидов (606 (IQR, 455–917) против 273 (IQR, 91–826) дней, p= 0,005) [68].

Wright J. F. и коллеги в своей работе изучали распространенность мочекаменной болезни (МКБ) при МВ. В исследование включено 29 396 пациентов. Распространенность МКБ составила 0,4% (95% CI: 0,3–0,5%) в возрасте до 18 лет, 3,1% (2,7–3,6%) в возрасте 18–24 лет, 6,4% (5,8–7,1%) в возрасте 25–34 лет, 7,5% (6,5–8,5%) в возрасте 35–44 лет и 6,7% (5,8–7,8%) в возрасте 45 лет и старше. Распространенность среди женщин была выше, чем у мужчин, в более молодом (<45 лет), но не в более старшем возрасте (значение p <0,0005). Также установлено, что преобладание МКБ ассоциировано с тяжелыми мутациями *CFTR* (OR 1,53 (1,14–2,06)), диабетом (OR 1,24 (1,03–1,50)), артериальной гипертензией (OR 1,58 (1,29–1,93)) и постоянным приемом макролидов (OR 1,27 (1,07–1,52)). По результатам своего исследования авторы сделали вывод о том, что распространенность МКБ при МВ аналогична распространенности среди населения в целом, однако были выявлены ассоциации с тяжелыми мутациями, женским полом и молодым возрастом [69].

Таким образом, необходимо обратить внимание, что ХБП широко распространена на фоне МВ и связана с возрастом, МВ-ассоциированным диабетом, хронической легочной инфекцией и трансплантацией легких. Кроме того, наличие дислипидемии, т.е. метаболического воспаления, указывает на необходимость ранней диагностики и скрининга сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы снизить прогрессирование повреждения почек у пациентов с МВ, а в первую очередь, среди больных с трансплантацией легких. В свою очередь, наличие диабета, гипертензии, длительного приема макролидов диктует необходимость контроля функционального состояния почек.

Муковисцидоз и ревматологические заболевания

Schmoll A. и соавторы изучали распространенность ревматологической боли у взрослых пациентов с МВ, были включены 47 пациентов, 72% мужчин, средний возраст 28 лет, со средним индексом массы тела 22 кг/м^2. 22 пациента (47%) описали ревматологическую боль либо в позвоночнике (n = 15,32%), либо в суставах (n = 14,30%). Пациенты с болями в позвоночнике и / или суставах были ниже ростом (p = 0,023), чаще колонизированы *Staphylococcus aureus* (p <0,008), чаще имели гомозиготные мутации ΔF508 (p = 0,014) [70]. В педиатрической практике группа ученых под руководством V. Comanici изучала распространенность артрита, связанного с МВ. В исследование включено 36 детей, которые были обследованы вовремя 215 посещений в течение 2009–2012 гг. У 5 пациентов были суставные проявления (13,89%); средний возраст 10,2 года; у 4 были отрицательные ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарные антитела (АНА), циркулирующие иммунные комплексы и они хорошо реагировали на прием НПВП. У 3-летнего пациента была был диагностирован ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с положительным РФ, положительными антителами против циклического цитруллинового пептида (АЦЦП), с первоначальным хорошим ответом на ГИБП первой линии, затем с развитием рецидива ЮИА, потребовавшего ГИБП второй линии [71]. Delaney-Nelson K.L. и коллеги в 2020 году сообщали о 26-летнем пациенте с МВ в анамнезе которого в течение 6 месяцев наблюдались диффузные боли и отеки в суставах. При физикальном осмотре у него был обнаружен активный синовит лучезапястных суставов и проксимальных межфаланговых суставов кистей. По результатам иммунологического обследования был диагностирован серопозитивный ревматоидный артрит (РФ 20 единиц / мл, АЦЦП 71 ед. (нормальный диапазон 0–19 ед.), АНА были отрицательными,

а также выявлены эрозии на рентгенограммах кистей рук и суставов стоп. Пациент хорошо отреагировал на назначение абатацепта [72]. Другой клинический случай был представлен коллегами из Великобритании в 2019 году. Они сообщали о 21-летней пациентке с МВ, которая обратилась с жалобами на отек и боль в суставах в течение 4 лет, которые первоначально поражали пальцы, а затем переходили на колени и запястья. По результатам УЗИ активный синовит, РФ отрицательный, АЦЦП положительные и выявлен гаплотип HLA-B27. Начата терапия гидроксихлорохином в ноябре 2017 года совместно с внутримышечным введением кортикостероидов, к декабрю 2017 года у нее было 14 болезненных и 5 опухших суставов. Было принято решение начать прием сульфасалазина, что значительно улучшило повседневные симптомы и заметно ограничило количество и тяжесть обострений заболевания [73].

Таким образом, у пациентов с МВ могут быть различные симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата, которые могут быть связаны с поражением легких или не зависеть от него. Несмотря на то, что частота аутоиммунных заболеваний опорно-двигательного аппарата среди пациентов с МВ сопоставима с общей популяцией, тем не менее, от применения сильно действующих лекарственных средств, таких как метотрексат, а также ГИБП, развиваются побочные эффекты со стороны легких, лекарственные поражения печени, усугубляющие проявления МВ-ассоциированных заболеваний печени, а также иммуносупрессивные эффекты такой терапии увеличивают риск и тяжесть обострения хронической инфекции легких при МВ, еще более снижая функцию внешнего дыхания, все эти факторы ограничивают и усложняют подбор базовой терапии ревматологических заболеваний на фоне МВ.

Заключение

Таким образом, рассматриваемые в обзоре заболевания либо отличаются высокой распространенностью при МВ, например, целиакия, эозинофильный эзофагит и рак ЖКТ, поэтому настороженность клиницистов в отношении такой коморбидности должна быть постоянной. Либо течение ряда патологий слишком сильно сказывается на качестве жизни пациентов с МВ и зачастую вызывает большие сложности с назначением, подбором, оценкой эффекта и формированием нежелательных побочных явлений фармакотерапии, это такие заболевания как ВЗК, ревматологические болезни, а третья группа заболеваний, в частности, хроническая болезнь почек, утяжеляет общее состояние пациента, декомпенсируя течение МВ, и запуская механизмы метаболического воспаления в сердце и сосудах. Поэтому комплексное рассмотрение коморбидности одного из тяжелейших орфанных заболеваний – МВ заставляет еще и еще погружаться в механизмы патогенеза и патофизиологии патологических процессов для своевременного предупреждения их прогрессирования, в том числе, путем раннего выявления других тяжелых коморбидных патологических состояний.

Информация о финансировании

Финансирование работы не проводилось.

Financial support

The work was not funded.

Информированное согласие

Дизайн исследования не предполагал наличия информированного согласия пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

The design of the study did not require the informed consent of patients or their parents or legal guardians.

Вклад авторов

Г. Н. Янкина – разработка концепции, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е. И. Кондратьева – обсуждение рукописи.

Е. В. Лошкова – разработка концепции и дизайна, подготовка обзора литературы и интерпретация данных, проверка рукописи публикации.

И. В. Дорошенко – поиск, анализ литературы, написание обзора, техническое сопровождение.

М. В. Ребриенко – поиск, анализ литературы, написание обзора, техническое сопровождение.

Ю. С. Рафикова – обсуждение, проверка и техническое сопровождение рукописи.

Е. А. Боженко – поиск, анализ литературы, написание обзора,техническое сопровождение.

А. И. Хавкин – обсуждение и проверка рукописи.

Н. Д. Одинаева – обсуждение рукописи.

Т. С. Люлька – техническое сопровождение.

В. К. Прудникова – техническое сопровождение.

В. А. Желев – контроль сроков выполнения.

Литература | References

1. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. / Под редакцией Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, С. Н. Авдеева, С. И. Куцева. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2022, 68 с. ISBN 978–5–98803–456–8.
2. Saluzzo F, Riberi L, Messore B, Loré NI, Esposito I, Bignamini E, De Rose V. CFTR Modulator Therapies: Potential Impact on Airway Infections in Cystic Fibrosis. Cells. 2022 Apr 6;11(7):1243. doi: 10.3390/cells11071243. PMID: 35406809; PMCID: PMC8998122.
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castaños C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Drevinek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med. 2020 Jan;8(1):65–124. doi: 10.1016/S2213–2600(19)30337–6. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: Lancet Respir Med. 2019 Dec;7(12): e40. PMID: 31570318; PMCID: PMC8862661.
4. Choong E, Sauty A, Koutsokera A, Blanchon S, André P, Decosterd L. Therapeutic Drug Monitoring of Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor, and Elexacaftor in Cystic Fibrosis: Where Are We Now? Pharmaceutics. 2022 Aug 11;14(8):1674. doi: 10.3390/pharmaceutics14081674. PMID: 36015300; PMCID: PMC9412421.
5. Gavillet H, Hatfield L, Rivett D, Jones A, Maitra A, Horsley A, van der Gast C. Bacterial Culture Underestimates Lung Pathogen Detection and Infection Status in Cystic Fibrosis. Microbiol Spectr. 2022 Oct 26;10(5): e0041922. doi: 10.1128/spectrum.00419–22. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35972283; PMCID: PMC9602735.
6. Maiuri L, Raia V, Piacentini M, Tosco A, Villella VR, Kroemer G. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and autophagy: hereditary defects in cystic fibrosis *versus* gluten-mediated inhibition in celiac disease. Oncotarget. 2019 Jul 9;10(43):4492–4500. doi: 10.18632/oncotarget.27037. PMID: 31321000; PMCID: PMC6633896.
7. Imrei M, Németh D, Szakács Z, Hegyi P, Kiss S, Alizadeh H, Dembrovszky F, Pázmány P, Bajor J, Párniczky A. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 2021 Aug 28;11(9):859. doi: 10.3390/jpm11090859. PMID: 34575636; PMCID: PMC8470465.
8. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol. 2005 Sep;39(8):689–91. doi: 10.1097/01.mcg.0000174026.26838.56. PMID: 16082278.
9. Марназарова З.Е., Камилова А.Т., Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С., Дустмухамедова Д.Х. Клинико-лабораторные особенности поражений органов пищеварения у детей с муковисцидозом. Педиатрия и детская хирургия. 2019;2(95):24–29.
10. Ashtari S, Najafimehr H, Pourhoseingholi MA, et al. Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1):2383. 10.1038/s41598–021–82023–8
11. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):258. 10.1186/s12876–020–01390–0
12. Asri N, Rostami-Nejad M, Anderson RP, Rostami K. The gluten gene: unlocking the understanding of gluten sensitivity and intolerance. Appl Clin Genet. 2021;14:37-50. 10.2147/tacg.s276596
13. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583-613. 10.1177/2050640619844125
14. Mansouri M, Dadfar M, Rostami-Nejad M, Ekhlasi G, Shahbazkhani A, Shahbazkhani B. The frequency of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes and celiac disease among the first-degree relatives of patients with celiac disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2021;14(1):36-43. 10.22037/ghfbb.v14i1.1922
15. Singh P., Arora A., Strand T. A., Leffler D. A., Catassi C., Green P. H., Kelly C. P., Ahuja V., Makharia G. K. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018;16:823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
16. Fluge G., Olesen H., Gilljam M., Meyer P., Pressler T., Storrösten O., Karpati F., Hjelte L. Co-morbidity of cystic fibrosis and celiac disease in Scandinavian cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2009;8:198–202. doi: 10.1016/j.jcf.2009.02.002.
17. Davidson A., Martinez A., MacMahon V., Gonzalez T., Lillquis Y., Jenkins S. Cystic fibrosis and celiac disease: TTG screening results indicate a common association. Pediatric Pulmonol. 2010;45:418. doi: 10.1002/(ISSN)1099–0496.
18. Walkowiak J., Blask-Osipa A., Lisowska A., Oralewska B., Pogorzelski A., Cichy W., Sapiejka E., Kowalska M., Korzon M., Szaflarska-Popławska A. Cystic fibrosis is a risk factor for celiac disease. Acta Biochimica Polonica. 2010;57:115–118. doi: 10.18388/abp.2010_2382.
19. Urbonas V., Sadauskaite J., Cerkauskiene R., Kaminskas A., Mäki M., Kurppa K. Population-Based Screening for Selective Immunoglobulin A (IgA) Deficiency in Lithuanian Children Using a Rapid Antibody-Based Fingertip Test. Med. Sci. Monit. 2016;22:4773–4778. doi: 10.12659/MSM.898269.
20. A. Schiepatti, D.S Sanders, P. Baiardi, G. Caio, C. Ciacci, K. Kaukinen, et al. Nomenclature and diagnosis of seronegative coeliac disease and chronic non-coeliac enteropathies in adults: the Paris consensus. Gut 2022;0:1–8. *doi:10.1136/gutjnl-2021–326645*.
21. Bruscia E.M., Zhang P.-X., Satoh A., Caputo C., Medzhitov R., Shenoy A., Egan M. E., Krause D. S. Abnormal Trafficking and Degradation of TLR4 Underlie the Elevated Inflammatory Response in Cystic Fibrosis. J. Immunol. 2011;186:6990–6998. doi: 10.4049/jimmunol.1100396.
22. Zaman M.M., Gelrud A., Junaidi O., Regan M. M., Warny M., Shea J. C., Kelly C., O'Sullivan B.P., Freedman S. D. Interleukin 8 Secretion from Monocytes of Subjects Heterozygous for the ΔF508 Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Mutation Is Altered. Clin. Vaccine Immunol. 2004;11:819–824. doi: 10.1128/CDLI.11.5.819–824.2004.
23. Andersson C., Zaman M. M., Jones A. B., Freedman S. D. Alterations in immune response and PPAR/LXR regulation in cystic fibrosis macrophages. J. Cyst. Fibros. 2008;7:68–78. doi: 10.1016/j.jcf.2007.05.004.
24. McKeon D.J., Condliffe A. M., Cowburn A., Cadwallader K. C., Farahi N., Bilton D., Chilvers E. Prolonged survival of neutrophils from patients with F508

CFTR mutations. Thorax. 2008;63:660–661. doi: 10.1136/thx.2008.096834.

25. Moriceau S., Lenoir G., Witko-Sarsat V. In Cystic Fibrosis Homozygotes and Heterozygotes, Neutrophil Apoptosis Is Delayed and Modulated by Diamide or Roscovitine: Evidence for an Innate Neutrophil Disturbance. J. Innate Immun. 2010;2:260–266. doi: 10.1159/000295791.
26. Thomas G.R., Costelloe E. A., Lunn D. P., Stacey K., Delaney S. J., Passey R., McGlinn E., McMorran B., Ahadizadeh A., Geczy C. L., et al. G551D Cystic Fibrosis Mice Exhibit Abnormal Regulation of Inflammation in Lungs and Macrophages. J. Immunol. 2000;164:3870–3877. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3870.
27. Dubin P.J., Kolls J. K. IL-17 in cystic fibrosis: More than just Th17 cells. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;184:155–157. doi: 10.1164/rccm.201104–0617ED.
28. McAllister F., Henry A., Kreindler J. L., Dubin P. J., Ulrich L., Steele C., Finder J. D., Pilewski J. M., Carreno B. M., Goldman S. J., et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 Receptor in Regulating Growth-Related Oncogene-α and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Bronchial Epithelium: Implications for Airway Inflammation in Cystic Fibrosis. J. Immunol. 2005;175:404–412. doi: 10.4049/jimmunol.175.1.404.
29. Kronborg G., Hansen M. B., Svenson M., Fomsgaard A., Hsiby N., Bendtzen K. Cytokines in sputum and serum from patients with cystic fibrosis and chronicpseudomonas aeruginosa infection as markers of destructive inflammation in the lungs. Pediatr. Pulmonol. 1993;15:292–297. doi: 10.1002/ppul.1950150506.
30. McElvaney N.G., Nakamura H., Birrer P., Hébert C. A., Wong W. L., Alphonso M., Baker J. B., Catalano M. A., Crystal R. G. Modulation of airway inflammation in cystic fibrosis. In vivo suppression of interleukin-8 levels on the respiratory epithelial surface by aerosolization of recombinant secretory leukoprotease inhibitor. J. Clin. Investig. 1992;90:1296–1301. doi: 10.1172/JCI115994.
31. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. Microbes Infect. 2009;11:625–630. doi: 10.1016/j.micinf.2009.04.003.
32. Adib-Conquy M., Pedron T., Petit-Bertron A.-F., Tabary O., Corvol H., Jacquot J., Clément A., Cavaillon J.-M. Neutrophils in Cystic Fibrosis Display a Distinct Gene Expression Pattern. Mol. Med. 2008;14:36–44. doi: 10.2119/2007–00081.Adib-Conquy.
33. Maiuri L., Villella V. R., Raia V., Kroemer G. The gliadin-CFTR connection: New perspectives for the treatment of celiac disease. Ital. J. Pediatrics. 2019;45:1–4. doi: 10.1186/s13052–019–0627–9.
34. Broekaert I.J., Radojska S. M., Gathof B., Rietschel E., Koningsbruggen-Rietschel S. V. Cystic Fibrosis and Celiac Disease: Mere Coincidence? JSM Gastroenterol. Hepatol. 2016;4:1055–1060.
35. Nenna R., Tiberti C., Petrarca L., Lucantoni F., Mennini M., Luparia R. P.L., Panimolle F., Mastrogiorgio G., Pietropaoli N., Magliocca F. M., et al. The Celiac Iceberg. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013;56:416–421. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827b7f64.
36. Singh V.K., Schwarzenberg S. J. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2017;16: S70–S78. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011.
37. Masip E., Calvo J., Donat E., Polo B., Martinez S., Ribes-Koninckx C. Association between cystic fibrosis and celiac disease, how much is that frequent? J. Cyst. Fibros. 2017;16: S139. doi: 10.1016/S1569–1993(17)30639–2.
38. Kostovski A, Zdraveska N. Coagulopathy as initial manifestation of concomitant celiac disease and cystic fibrosis: a case report. J Med Case Rep. 2011 Mar 24;5:116. doi: 10.1186/1752–1947–5–116. PMID: 21435208; PMCID: PMC3070667.
39. Jacquot J., Delion M., Gangloff S., Braux J., Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporosis International*. 2015.
40. Zanchetta M. B., Longobardi V., Bai J. C. Bone and Celiac Disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2016;14(2):43–48. doi: 10.1007/s11914–016–0304–5.
41. Putman MS, Haagensen A, Neuringer I, Sicilian L. Celiac Disease in Patients with Cystic Fibrosis-Related Bone Disease. Case Rep Endocrinol. 2017;2017:2652403. doi: 10.1155/2017/2652403. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29230333; PMCID: PMC5688374.
42. Esposito S, Villella VR, Ferrari E, Monzani R, Tosco A, Rossin F, D'Eletto M, Castaldo A, Luciani A, Silano M, Bona G, Marseglia GL, Romani L, Piacentini M, Raia V, Kroemer G, Maiuri L. Genistein antagonizes gliadin-induced CFTR malfunction in models of celiac disease. Aging (Albany NY). 2019 Apr 12;11(7):2003–2019. doi: 10.18632/aging.101888. PMID: 30981209; PMCID: PMC6503870.
43. van Dorst JM, Tam RY, Ooi CY. What Do We Know about the Microbiome in Cystic Fibrosis? Is There a Role for Probiotics and Prebiotics? Nutrients. 2022 Jan 22;14(3):480. doi: 10.3390/nu14030480. PMID: 35276841; PMCID: PMC8840103.
44. Furnari M, De Alessandri A, Cresta F, Haupt M, Bassi M, Calvi A, Haupt R, Bodini G, Ahmed I, Bagnasco F, Giannini EG, Casciaro R. The role of small intestinal bacterial overgrowth in cystic fibrosis: a randomized case-controlled clinical trial with rifaximin. J Gastroenterol. 2019 Mar;54(3):261–270. doi: 10.1007/s00535–018–1509–4. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232597.
45. Garg M, Ooi CY. The Enigmatic Gut in Cystic Fibrosis: Linking Inflammation, Dysbiosis, and the Increased Risk of Malignancy. Curr Gastroenterol Rep. 2017 Feb;19(2):6. doi: 10.1007/s11894–017–0546–0. PMID: 28155088.
46. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365–2036.2004.02174.x
47. Roda J, Maia C, Almeida S, Oliveira RC, Ferreira R, Oliveira G. Faecal calprotectin and rectal histological inflammatory markers in cystic fibrosis: a single-centre study. BMJ Paediatr Open. 2022 Apr;6(1): e001422. doi: 10.1136/bmjpo-2022–001422. PMID: 36053631; PMCID: PMC9058793.
48. Enaud R, Hooks KB, Barre A, Barnetche T, Hubert C, Massot M, Bazin T, Clouzeau H, Bui S, Fayon M, Berger P, Lehours P, Bébéar C, Nikolski M, Lamireau T, Delhaes L, Schaeverbeke T. Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis Is Associated with Crohn's-Like Microbiota Disturbances. J Clin Med. 2019 May 10;8(5):645. doi: 10.3390/jcm8050645. PMID: 31083321; PMCID: PMC6572243.
49. https://www.gastrojournal.org/article/S0016–5085(19)39928–7/pdf
50. Trigo-Salado, Claudio, Leo-Carnerero, Eduardo, & de-la-Cruz-Ramírez, Dolores. (2018). Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 110(12), 835–836. https://dx.doi.org/10.17235/reed.2018.5725/2018
51. D. J. Gibson, C. G. Gallagher, G. A. Doherty, Infliximab is safe and induces sustained remission with complete mucosal healing in Crohn's disease in a patient with pan resistant pseudomonas cystic fibrosis: A case report, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 8, Issue 11,

1 November 2014, Pages 1561–1562, https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.011

52. Alaber O, Sabe R, Baez-Socorro V, Sankararaman S, Roesch E, Sferra TJ. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis in Patients with Cystic Fibrosis: A Population-Based 5-Year Study. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2022 Jul;25(4):283–292. doi: 10.5223/pghn.2022.25.4.283. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35903489; PMCID: PMC9284113
53. Waseem S, Islam S, Kahn G, Moshiree B, Talley NJ. Spectrum of gastroparesis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug;55(2):166–72. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824cf06e. PMID: 22314391.
54. Nazareth D, Mohan K, Fewins H, Walshaw M. Evaluation of Gastric Emptying in Cystic Fibrosis Using Bedside Ultrasonography. J Ultrasound Med. 2019 Nov;38(11):2955–2962. doi: 10.1002/jum.15001. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924192.
55. Dellschaft NS, Ng C, Hoad C, Marciani L, Spiller R, Stewart I, Menys A, Barr H, Gowland PA, Major G, Smyth AR. Magnetic resonance imaging of the gastrointestinal tract shows reduced small bowel motility and altered chyme in cystic fibrosis compared to controls. J Cyst Fibros. 2022 May;21(3):502–505. doi: 10.1016/j.jcf.2021.12.007. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34922853.
56. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in Cystic Fibrosis: A Narrative Review of Prevalence, Risk Factors, Screening, and Treatment Challenges: Adult Cystic Fibrosis Series. Chest. 2022 Feb;161(2):356–364. doi: 10.1016/j.chest.2021.09.003. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34536383.
57. Knotts RM, Solfisburg QS, Keating C, DiMango E, Lightdale CJ, Abrams JA. Cystic fibrosis is associated with an increased risk of Barrett's esophagus. J Cyst Fibros. 2019 May;18(3):425–429. doi: 10.1016/j.jcf.2018.11.005. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30473189.
58. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullow S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2018 Jun;19(6):758–767. doi: 10.1016/S1470–2045(18)30188–8. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29706374.
59. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB; Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. Gastroenterology. 2018 Feb;154(3):736–745.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.012. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29289528.
60. Shi Z, Wei J, Na R, Resurreccion WK, Zheng SL, Hulick PJ, Helfand BT, Talamonti MS, Xu J. Cystic fibrosis F508del carriers and cancer risk: Results from the UK Biobank. Int J Cancer. 2021 Apr 1;148(7):1658–1664. doi: 10.1002/ijc.33431. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33300603.
61. Cazacu IM, Farkas N, Garami A, Balaskó M, Mosdósi B, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Rakonczay Z Jr, Vigh É, Habon T, Czopf L, Lazarescu MA, Erőss B, Sahin-Tóth M, Hegyi P. Pancreatitis-Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Pancreas. 2018 Oct;47(9):1078–1086. doi: 10.1097/MPA.0000000000001145. PMID: 30134356; PMCID: PMC6291258.
62. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569199321013023
63. Appelt, D., Fuchs, T., Steinkamp, G. et al. Malignancies in patients with cystic fibrosis: a case series. J Med Case Reports 16, 27 (2022). https://doi.org/10.1186/s13256–021–03234–1
64. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. J Natl Cancer Inst. 2013 Jan 16;105(2):122–9. doi: 10.1093/jnci/djs481. Epub 2012 Nov 24. PMID: 23178438.
65. Rachel M, Galiniak S, Biesiadecki M, Gala-Błądzińska A. Renal Function in Patients with Cystic Fibrosis: A Single-Center Study. Int J Environ Res Public Health. 2022 Apr 29;19(9):5454. doi: 10.3390/ijerph19095454. PMID: 35564849; PMCID: PMC9105043.
66. Esfandiar N, Khanbabaee G, Riazi Kermani K. Urinary System and Renal Involvement in Children with Cystic Fibrosis. Iran J Kidney Dis. 2020 Jul;14(4):278–281. PMID: 32655022.
67. Lai S, Mazzaferro S, Mitterhofer AP, Bonci E, Marotta PG, Pelligra F, Murciano M, Celani C, Troiani P, Cimino G, Palange P. Renal involvement and metabolic alterations in adults' patients affected by cystic fibrosis. J Transl Med. 2019 Nov 25;17(1):388. doi: 10.1186/s12967–019–02139–4. PMID: 31767021; PMCID: PMC6878680.
68. Berg KH, Ryom L, Faurholt-Jepsen D, Pressler T, Katzenstein TL. Prevalence and characteristics of chronic kidney disease among Danish adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2018 Jul;17(4):478–483. doi: 10.1016/j.jcf.2017.11.001. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29187303.
69. Wright JF, Craig WY, Lucas FL, Goldfarb DS, Zuckerman JB, Taylor EN. Urinary stone disease prevalence and associations in cystic fibrosis. Urolithiasis. 2021 Oct;49(5):415–423. doi: 10.1007/s00240–021–01244–8. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33547925.
70. Schmoll A, Launois C, Perotin JM, Ravoninjatovo B, Griffon M, Carré S, Mulette P, Ancel J, Hagenburg J, Lebargy F, Deslée G, Salmon JH, Dury S. Prevalence and Impact of Rheumatologic Pain in Cystic Fibrosis Adult Patients. Front Med (Lausanne). 2022 Feb 8; 8:804892. doi: 10.3389/fmed.2021.804892. PMID: 35211488; PMCID: PMC8861186.
71. V. D. Comanici, I. V. Stan, M. Craiu, A-M. Vasile European Respiratory Journal Sep 2013, 42(Suppl 57) P1193;
72. Delaney-Nelson KL, Henry SM, Siva C. Rheumatoid arthritis in a patient with cystic fibrosis: challenging treatment options. BMJ Case Rep. 2020 Sep 6;13(9): e234305. doi: 10.1136/bcr-2020–234305. PMID: 32895251; PMCID: PMC7476469.
73. Elizabeth Clarke, Marie Clegg, Heather Green, Pippa Watson, 24. Chronic inflammatory arthritis in the context of cystic fibrosis, Rheumatology Advances in Practice, Volume 3, Issue Supplement 1, September 2019, rkz029, https://doi.org/10.1093/rap/rkz029.