

© ПОТАПОВА Н. Л., МАРКОВСКАЯ А. И.

УДК 616 - 056.7 - 053.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-17-24

Метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости: обзор литературы

Н. Л. Потапова, А. И. Марковская

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Резюме. Выявление детей с положительным скрининговым тестом на муковисцидоз (МВ), но безрезультатным диагностическим тестированием в зарубежной литературе трактуется как метаболический синдром, связанный с трансмембранным регулятором проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related metabolic syndrome, CRMS), либо положительный, неуверительный диагноз МВ (cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis, CFSPID). Цель исследования – анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов по данной теме. Был использован аналитический метод изучения литературы по проблеме неуверительного муковисцидоза за последние 12 лет (2010-2022 гг.) по базам: PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, Springer Link, Elsevier, Киберленинка. В статье описаны алгоритмы наблюдения за пациентами с сомнительным диагнозом муковисцидоза, представлены варианты прогнозов CRMS / CFSPID.

Ключевые слова: муковисцидоз, CRMS/CFSPID, потовая проба, метаболический синдром.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Потапова НЛ, Марковская АИ. Метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости: обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):17-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-17-24

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related metabolic syndrome: a literature review

N. L. Potapova, A. I. Markovskaya

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

Abstract. In foreign literature, identification of children with a positive screening test for cystic fibrosis (CF), but unsuccessful diagnostic testing is interpreted as a metabolic syndrome associated with a transmembrane conduction regulator (cystic fibrosis transmembrane conduction regulator related metabolic syndrome, CRMS), or a positive, inconclusive diagnosis of CF (cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis, CFSPID). The purpose of the study is to analyse the publications of Russian and foreign authors on this topic. The analytical method was used to study the literature on the problem of inconclusive cystic fibrosis published over the past 12 years (2010-2022) in the following databases: PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, Springer Link, Elsevier and Cyberleninka. The article describes algorithms for monitoring patients with inconclusive diagnosis of cystic fibrosis and presents variants of CRMS / CFSPID prognosis.

Key words: cystic fibrosis, CRMS/CFSPID, sweat test, metabolic syndrome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Potapova NL, Markovskaya AI. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related metabolic syndrome: a literature review. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):17-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-17-24

Введение

За последнее десятилетие в диагностике муковисцидоза (МВ) за счет неонатального скрининга достигнут значительный прогресс [1, 2, 3]. При этом гетерогенность фенотипов, связанных с дисфункцией МВ трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) и мутациями в гене CFTR, стала более очевидной, начиная от классических проявлений заболевания и заканчивая неопределенным диагнозом, при положительном результате скрининга новорожденных [4, 5, 6].

Национальным консенсусом в ходе пересмотра Европейских стандартов утверждены следующие диагностические критерии муковисцидоза:

1. Положительный результат потового теста и/или две мутации МВТР (CFTR), вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2).

2. Неонатальная гипертрипсиногенемия или характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия [7].

В реальной клинической практике диагноз не всегда может быть выставлен сразу и точно. «Сомнительный», «неуверительный», «неопределенный» – все это варианты обозначения и выделения в отдельную группу пациентов с неустановленным окончательно диагнозом муковисцидоза. Такое положение – «не ясен диагноз» – является психологически тяжелым и для родителей, и для врача. Время ожидания до уточнения диагноза можно

относить к «потерянному времени» в случае, если диагноз позднее подтверждается [8].

В зарубежных странах, согласно решению Европейского общества по муковисцидозу, решено выставлять пациентам данной группы диагноза: «метаболический синдром, связанный с CF трансмембранным регулятором проводимости (CFTR)» (CRMS), «положительный результат скрининга CF, неуверительный диагноз» (CFSPID) [9]. CRMS/CFSPID встречается относительно часто, при этом CF: CRMS составляет от 3 до 5 случаев муковисцидоза на каждый 1 случай CRMS/CFSPID. У большинства людей с сомнительным диагнозом муковисцидоз не развивается. Однако от 10 % до 20 % бессимптомных случаев могут трансформироваться до клинических проявлений, характерных для МВ (респираторные нарушения, высев синегнойной палочки). Пациенты с CRMS/CFSPID имеют более высокие уровни иммунореактивного трипсина (ИРТ) и чем выше концентрация ИРТ, тем больше вероятность реализации неопределенного диагноза в муковисцидоз [10]. Большинство исследований случаев сомнительного МВ мониторируются лишь в первые 3 года жизни, в то время как необходимо более длительное наблюдение пациентов [11].

Целью данной статьи явилось обобщение и анализ материалов об исходах неуверительного муковисцидоза, алгоритмах уточняющей диагностики, наблюдения и тактики в отношении пациентов с данным диагнозом. Проведен систематический поиск по электронным базам данных PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, платформе Springer Link, научного издательского дома Elsevier, Киберленинка. Запланированная глубина поиска: с 2010 по 2022 год.

Критерии неуверительного муковисцидоза

В настоящее время определены алгоритмы наблюдения пациентов с неуверительным диагнозом МВ [12].

Согласно критериям CRMS/CFSPID выделяют 2 группы детей:

1. В первую относят пациентов с нормальными значениями хлоридов пота (до 30 ммоль/л), но имеющих 2 мутации в гене CFTR.
2. Во вторую – детей с промежуточными значениями хлоридов пота (30-59 ммоль/л) и одной или отсутствием мутаций в гене CFTR [13].

Более подробная характеристика вариантов неуверительного МВ включает:

1. Бессимптомные младенцы с повышенным ИРТ, промежуточным уровнем хлоридов пота (30-59 ммоль/л) и нулевым или одной мутацией CFTR в сочетании с нормальным уровнем хлоридов пота (<30 ммоль/л) и две мутации CFTR, по

крайней мере, одна из которых имеет неясные фенотипические последствия CRMS/CFSPID.

2. Младенцы с положительным скрининговым тестом новорожденных с промежуточным содержанием хлорида пота (30-59 ммоль/л–1) и нулевым или одним вариантом CFTR.
3. Нормальный уровень хлорида пота (<30 ммоль/л–1) и два варианта CFTR с нулевым или одним вариантом, вызывающим CF.

Варианты CFTR классифицируются по четырем категориям [3, 5]:

1. «Вызывающий CF».
2. «Не вызывающий CF».
3. «Вариант с различными клиническими последствиями (variant of varying clinical consequence, VVCC)».
4. «Вариант неизвестного значения (variant of unknown significance, VUS)» [14].

Вопросы диагностики

В сомнительных случаях необходимо проведение комплексной диагностики [15].

1. «Золотой стандарт» диагностики МВ – потовая проба [16]. Однако известно, что пациенты с наличием мутаций D1152H и 3849+10kbC>T.(5-8), F1052V, развившие в последующем симптомы заболевания и имеющие верифицированный диагноз, изначально имели отрицательный или пограничные значения потового теста в связи с частичной дисфункцией канала CFTR более 20% от нормы [17, 18].

Потовый тест имеет немало преимуществ:

- 1) Неинвазивный, безболезненный.
- 2) Экономичный.
- 3) Требуется минимального оборудования.
- 4) Широко доступен и выполним в любом возрасте старше 6 мес.

При сборе пота необходимо соблюдать стандарты:

- 1) Сбор пота опытным персоналом.
- 2) Использование имеющегося в продаже оборудования, одобренного для диагностического использования в соответствии с национальными нормативными требованиями.
- 3) Внутренний контроль качества (обычно три образца) с согласованными допустимыми пределами содержания хлорида перед каждым анализом пота.
- 4) Регулярная внешняя проверка качества анализов в соответствии с национальными руководящими принципами [19].

Диагностические стандарты теста на потоотделение:

- 1) Количество пота должно указывать на адекватную скорость выработки пота (15 мкл для системы пробирок с макропродуктом).
- 2) Образец пота должен быть обработан сразу после сбора.

- 3) Значение хлорида пота >59 ммоль/л согласуется с диагнозом CF.
- 4) Уровень хлорида пота <30 ммоль/л делает диагноз МВ маловероятным. Однако специфические мутации, вызывающие CF, могут быть связаны с анализом пота ниже 30 ммоль/л. К ним относятся с. 3718-2477 CNT (3849 + 10kb CNT) и мутации, связанные с различными клиническими последствиями, такие как с. 617 TNG (L206W), с. 1040 GNA (R347H) и с. 3454 GNC (D1152H).
- 5) Лицам с показателями хлорида пота в пограничном диапазоне (30-59 ммоль/л) следует пройти повторный тест на потоотделение и дальнейшее обследование в специализированном центре CF, включая подробное клиническое обследование и обширный анализ мутаций в гене CFTR [20].

Среди недостатков потового теста следует отметить низкую чувствительность в мониторинге оценки эффективности таргетной терапии.

2. Другие диагностические биомаркеры

Клинически значимый промежуточный диапазон остаточной активности CFTR от 5 % до 30 % поддается полуколичественной диагностической оценке активности CFTR. Пациенты с сомнительным потовым тестом и генетикой CFTR демонстрируют индивидуальные признаки в потовой пробе, а также при определении разницы между назальными и кишечными потенциалами. Вариабельность значений хлоридов в потовом тесте, назальных и кишечных потенциалах высока в промежуточной группе PS CF/CFTR-RD, в то время как среди больных МВ или здоровых детей показатели назальных и кишечных потенциалов достаточно стабильны.

Разность назальных потенциалов

Разность назальных потенциалов (nasal potential difference, NPD) позволяет дать оценку транспорта ионов в эпителии носовых путей. Метод определения разности назальных потенциалов в основном используется в качестве для подтверждения или исключения диагноза CF у лиц с пограничными значениями хлорида пота или когда были выявлены мутации CFTR неизвестной значимости, что позволяет дифференцировать детей с CRMS/CFSPID и дисфункцией CFTR от детей с нормальной функцией CFTR, тем самым выявляя тех, у кого с большей вероятностью будет диагностирован CF в будущем [21, 22].

Исследования подтвердили 94,8-100 % чувствительность и 96,5-100 % специфичность данного метода [23, 24]. Минусами данного метода являются снижение чувствительности и специфичности при назофарингите, полипозе носа, после оперативного лечения придаточных пазух носа. Это количественный маркер, который может использоваться для

определения порога между «нормальной активностью CFTR» и «дисфункцией CFTR» [25].

Таким образом, показанием для проведения пробы с определением разности назальных потенциалов являются:

- 1) Клинические симптомы, указывающие на CF или CFTR-RD, но потовая проба в нормальном или промежуточном диапазоне и отсутствие или только одна идентифицированная мутация CFTR.
- 2) Неубедительный потовый тест и генотип CFTR неизвестного или переменного клинического значения.
- 3) Положительный потовый тест, но без явных клинических симптомов заболевания CF.
- 4) Повторная оценка существующего, но поставленного под сомнение диагноза CF.

Перед проведением пробы пациенты должны исключить из применения топические назальные стероиды, деконгестанты не менее чем за 24 часа до исследования, пройти осмотр отоларинголога на предмет наличия полипов, травм слизистой полости носа. При оценке разности назальных потенциалов диагноз может быть подтвержден в случае, если измерения обоих носовых ходов последовательно имеют значения в аномальном диапазоне, соответствующем МВ.

Разность кишечных потенциалов

Определение разности кишечных потенциалов (intestinal current measurement, ICM) – метод, позволяющий оценить транспорт хлоридов посредством анализа ректальных биоптатов [26]. Данный метод высоко коррелирует с функцией поджелудочной железы и легочной функцией, высоко чувствителен и подразумевает собой использование биоптатов прямой кишки, полученных при ректероманоскопии [27, 28].

Преимущества перед измерением разности назальных потенциалов заключаются в отсутствии воспалительных изменений, характерных для поражения слизистой оболочки носа и дыхательных путей. Метод позволяет распознавать варианты CFTR с остаточной секрецией хлорида. Измерение ICM требует сложного оборудования и может быть выполнено только в исследовательских учреждениях, расположенных в непосредственной близости от больницы. Эта процедура занимает много времени и по сравнению с другими экономически более затратна [29].

Преимущества исследования кишечных потенциалов:

- 1) Минимально инвазивная процедура, можно использовать с младенчества.
- 2) Ткани прямой кишки экспрессируют более высокие уровни CFTR.
- 3) Кишечник не подвержен хроническому воспалению и инфицированию патогенами МВ.

Выявленная методом кишечных потенциалов остаточная функция хлорного канала встречается у пациентов с по крайней мере одной «умеренной» мутацией CFTR (класс IV и V), остаточная функция CFTR связана с более легкой формой CF, характеризующейся концентрацией хлорида пота в более низких значениях промежуточного диапазона. Такие пациенты имеют длительно сохранную функцию поджелудочной железы, более позднюю манифестацию клинических симптомов и менее серьезные нарушения результатов питания и функции легких [30].

Для определения разности кишечных потенциалов проводится забор не менее 4 биоптатов прямой кишки. Перед проведением процедуры проводится осмотр с исключением геморроя, кишечного кровотечения; проводится определение времени кровотечения. Положительным считается результат, если анализ потенциалов всех биоптатов находится в пределах показателей, характерных для МВ.

Наличие стойких изменений разности назальных и кишечных потенциалов в пределах аномальных значений наряду с признаками МВ в дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте свидетельствует о диагнозе МВ.

В возрастном аспекте у детей первого года жизни, раннего и дошкольного возраста предпочтительней использовать метод кишечных потенциалов, а NPD – для оценки у детей от 6 лет и старше, подростков [28, 31].

3. Методы модификации сбора пота *β-адренергический метод*

Существуют 2 пути стимуляции выделения пота: холинергический и β-адренергический. Выделение пота при холинергической стимуляции происходит при терморегуляции, причем скорость потоотделения имеет логарифмическую корреляцию с остаточной функцией CFTR, то есть предполагает достаточно высокие показатели даже при низких значениях остаточной функции CFTR-канала. При

адренергическом варианте, напротив, отмечается линейная корреляция скорости потоотделения во всем динамическом диапазоне функции CFTR-канала, что свидетельствует о его способности чувствительно и достоверно отображать дисфункцию канала даже при низком уровне функциональной активности. Исследования показывают, что значения хлорида пота ≥ 60 ммоль/л возникают, когда активность CFTR ниже 1,2 %-10 % от нормальных значений [32].

Итак, преимущества метода:

- 1) Длительность выполнения 20-25 минут.
- 2) Низкая чувствительность к двигательной активности пациента, что делает его более целесообразным для использования у детей.
- 3) Фиксация β-индуцированной секреции пота во всем диапазоне функций CFTR, что может помочь в дифференциации между диагнозом CF и CRMS /CFSPID [33, 34].

Кулонометрический метод

Система кулонометрии пота проще и не требует этапов взвешивания и разбавления; она также снижает риск испарения пробы, поскольку пот собирается с помощью системы сбора CFA, аналогичной змеевикам Macroduct.

Кулонометрический метод конечных точек продемонстрировал чувствительность 96,7 % и специфичность 100 % для порогового значения 58,5 ммоль/л (AUC: 0,994; 95 % ДИ=0,986-1,000; $p < 0,001$), что позволяет рекомендовать его как надежный валидный достоверный альтернативный итоговый вариант диагностики муковисцидоза [35].

Тактика

Предполагаемая тактика при выявлении изменений в неонатальном периоде представлена в таблице 1 [36].

Предположительный алгоритм наблюдения и обследования детей с сомнительным диагнозом представлен в таблице 2 [37-42]:

Таблица 1

Алгоритм диагностических мероприятий

Table 1

Algorithm of diagnostic procedures

Результат ИРТ	Результат потовой пробы	Тактика – 1 шаг	Тактика – 2 шаг	
Положительный ИРТ	Потовая проба в норме Клиники нет	Секвенирование – 1 мутация	Снятие с учета	
	Потовая проба в норме Есть клинические симптомы	Секвенирование гена	Наблюдение в центре муковисцидоза	
	Сомнительная потовая проба	Ретест – сомнительный результат	Секвенирование гена CFTR	Наблюдение в центре муковисцидоза – повторное обследование в 6-12 мес
		Отрицательный результат ретеста	Снятие с учета	
	Секвенирование – 1 мутация, без клиники	Обследование в центре муковисцидоза		
Положительная потовая проба	1 мутация или нет мутаций	Наблюдение в центре муковисцидоза	Повторно секвенирование гена	

Тактика ведения детей с сомнительным муковисцидозом

Table 2

Management tactics for children with inconclusive cystic fibrosis

Возраст	Объем исследований	Примечание
3 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес, 2 года, 3-5 лет, 6 лет, 14-16 лет	Бактериологический мониторинг	У 25 % пациентов с неубедительным диагнозом в течение первого года жизни высевается синегнойная палочка
	Рентгенограмма/КТ органов грудной клетки	Акцент на торпидно протекающие пневмонии
	Потовая проба	Ежегодно
	Уровень фекальной эластазы	В указанные сроки
	Мониторинг физического развития: рост, вес, ИМТ	Акцент на расстройства питания
	Полное секвенирование гена CFTR	Ежегодный мониторинг по базе данных мутаций гена CFTR
	Контроль лечащего врача за появлением респираторных, абдоминальных синдромов, расстройств питания	В декретированные сроки и при появлении жалоб
	По достижению возраста 5-6 лет проведение спирометрии	Ежегодный контроль
	По достижению возраста 14-16 лет обследование по бесплодию	Совместно с урологом, гинекологом

Исходы

Пациенты с неубедительным диагнозом чаще демонстрируют манифестацию симптомов в пределах одной системы или одного органа – как правило, это хронический риносинусит или полипы носа [43].

В результате мониторинга 336 младенцев с CRMS/CFSPID (5,3 %) переведены в группу с подтвержденным диагнозом муковисцидоза. Пациенты данной группы отличались от пациентов с изначально поставленным диагнозом муковисцидоза мягким течением, более низкими показателями ИРТ, умеренной недостаточностью поджелудочной железы [44].

В группе из 50 человек у 41 зарегистрированы промежуточные показатели потового теста. Для уточнения диагноза проведены полное секвенирование гена CFTR с повторным обследованием в 1 год жизни. После обследования установлено подтверждение диагноза у 4 %, у 78 % – остался неубедительный диагноз [45].

При исследовании пациентов с генотипом F508del/5T;TG12 частота встречаемости подтвержденного диагноза составила 34,9 %, причем 23,3 % имели диагноз сразу, у 15 (11,6 %) в среднем через 6 лет прогрессировали симптомы МВ [46]. Примерно в такие же сроки – через 6 лет – 10 % случаев CFSPID прогрессировали до CF [47].

Таким образом, достижения в генетике CF и кортальные исследования CRMS/CFSPID предоставляют важную информацию для врачей и семей детей с CRMS/CFSPID относительно распространенности и исходов этого состояния. Большинство детей с CRMS/CFSPID имеют благоприятный прогноз, хотя существует небольшой потенциальный риск развития CF. Тем не менее, важны аспекты последующего наблюдения за детьми с CRMS/CFSPID, что поможет уточнить диагноз, а также рекомендации по ведению.

Информированность врачей может помочь обеспечить ясность в отношении наблюдения пациентов, а также возможности верификации диагноза CF.

Литература / References

1. Skov M, Baekvad-Hansen M, Hougaard DM, Skogstrand K, Lund AM, Pressler T, Olesen HV, Duno M. Cystic fibrosis newborn screening in Denmark: Experience from the first 2 years. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55(2):549-555. DOI: 10.1002/ppul.24564
2. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*. 2021; 180(9):2731-2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y
3. Boardman F, Clark 'We're kind of like genetic nomads': Parents' experiences of biographical disruption and uncertainty following in/conclusive results from newborn cystic fibrosis screening. *Social Science and Medicine*. 2022; 301:114972. DOI: 10.1016/j.socscimed.2022.114972
4. Özdemir A, Doğruel D. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Mersin Province: Yearly Assessment of the National Program. *Turkish Thoracic Journal*. 2020; 21(2):100-104. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.18187
5. Barben J, Southern Why Do We Screen Newborn Infants for Cystic Fibrosis? *International Journal of Neonatal Screening*. 2020; 6(3):56. DOI: 10.3390/ijns6030056
6. Ooi CY, Sutherland R, Castellani C, Keenan K, Boland M, Reisman J, Bjornson C, Chilvers MA, van Wylick R, Kent S, Price A, Mateos-Corral D, Hughes D, Solomon M, Zuberbuhler P, Brusky J, Durie PR, Ratjen F, Gonska T. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):369. DOI: 10.1186/s12887-019-1756-4

7. Schlosser T, Fischer D, Büttner S, Blank V, Hoffmeister A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in patients with chronic pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(8):e28904. DOI: 10.1097/MD.00000000000028904
8. Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, Mayell SJ, McColley S, Ooi CY, Proesmans M, Ren CL, Salinas D, Sands D, Sermet-Gaudelus I, Sommerburg O, Southern KW; European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(5):810-819. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.11.006
9. Barben J, Southern KW. Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016;22(6):617-22. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000314
10. Terlizzi V, Claut L, Tosco A, Colombo C, Raia V, Fabrizzi B, Lucarelli M, Angeloni A, Cimino G, Castaldo A, Marsiglio L, Timpano S, Cirilli N, Moroni L, Festini F, Piccinini P, Zavataro L, Bonomi P, Taccetti G, Southern KW, Padoan R. A survey of the prevalence, management and outcome of infants with an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) in six Italian centres. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(5):828-834. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.03.015
11. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, Milla C, Munck A, Southern KW. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181S:S45-S51.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.066
12. Sinclair G, McMahon V, Schellenberg A, Nelson TN, Chilvers M, Vallance H. Performance of a Three-Tier (IRT-DNA-IRT) Cystic Fibrosis Screening Algorithm in British Columbia. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(2):46. DOI: 10.3390/ijns6020046
13. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181S:S4-S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064
14. Sinha A, Southern KW. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *Breathe (Sheff)*. 2021;17(3):210088. DOI: 10.1183/20734735.0088-2021
15. Hatton A, Bergougnoux A, Zybert K, Chevalier B, Mesbahi M, Altéri JP, Walicka-Serzysko K, Postek M, Taulan-Cadars M, Edelman A, Hinzpeter A, Claustres M, Girodon E, Raynal C, Sermet-Gaudelus I, Sands D. Reclassifying inconclusive diagnosis after newborn screening for cystic fibrosis. Moving forward. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):448-455. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.12.010
16. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *New England Journal Medicine*. 2011;365(18):1663-72. DOI: 10.1056/NEJMoa1105185
17. Salinas DB, Peng YH, Horwich B, Wee CP, Frisbee E, Maarek JM. Image-based β -adrenergic sweat rate assay captures minimal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. *Pediatric Research*. 2020;87(1):137-145. DOI: 10.1038/s41390-019-0503-8
18. Januska MN, Marx L, Walker PA, Berdella MN, Langfelder-Schwind E. The CFTR variant profile of Hispanic patients with cystic fibrosis: Impact on access to effective screening, diagnosis, and personalized medicine. *Journal of Genetic Counseling*. 2020;29(4):607-615. DOI: 10.1002/jgc4.1271
19. Cirilli N, Southern KW, Barben J, Vermeulen F, Munck A, Wilschanski M, Nguyen-Khoa T, Aralica M, Simmonds NJ, De Wachter E; ECFS Diagnostic Network Working Group. Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):434-441. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.004
20. Barben J, Chudleigh J. Processing Newborn Bloodspot Screening Results for CF. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(2):25. DOI: 10.3390/ijns6020025
21. Ramalho AS, Boon M, Proesmans M, Vermeulen F, Carlon MS, Boeck K. Assays of CFTR Function In Vitro, Ex Vivo and In Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1437. DOI: 10.3390/ijms23031437
22. Krishnananthan T, Pao C. The implications and management of cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis patients. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019;31:21-24. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.02.009
23. Middleton PG, House HH. Measurement of airway ion transport assists the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2010;45(8):789-95. DOI: 10.1002/ppul.21253
24. Sands D. Transepithelial nasal potential difference (NPD) measurements in cystic fibrosis (CF). *Problemy Medycyny Wieku Rozwojowego*. 2013 Jan-Mar;17(1):13-7.

25. Bagheri-Hanson A, Nedwed S, Rueckes-Nilges C, Naehrlich L. Intestinal current measurement versus nasal potential difference measurements for diagnosis of cystic fibrosis: a case-control study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:156. DOI: 10.1186/1471-2466-14-156.
26. Wilschanski M, Yaakov Y, Omari I, Zaman M, Martin CR, Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E, Dasilva D, Sheth S, Uluer A, O'Sullivan BP, Freedman S. Comparison of Nasal Potential Difference and Intestinal Current Measurements as Surrogate Markers for CFTR Function. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;63(5):e92-e97. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001366
27. Silva IAL, Duarte A, Marson FAL, Centeio R, Doušová T, Kunzelmann K, Amaral MD. Assessment of Distinct Electrophysiological Parameters in Rectal Biopsies for the Choice of the Best Diagnosis/Prognosis Biomarkers for Cystic Fibrosis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:604580. DOI: 10.3389/fphys.2020.604580
28. Minso R, Schulz A, Dopfer C, Alfeis N, Barneveld AV, Makartian-Gyulumyan L, Hansen G, Junge S, Müller C, Ringshausen FCC, Sauer-Heilborn A, Stanke F, Stolpe C, Tamm S, Welte T, Dittrich AM, Tümmler B. Intestinal current measurement and nasal potential difference to make a diagnosis of cases with inconclusive CFTR genetics and sweat test. *BMJ Open Respiratory Research*. 2020;7(1):e000736. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000736
29. Fernandez Elviro C, Blanchon S, Hoehnel S, Schumacher U, Sauty A, Brandenberg N, Regamey N. Diagnostic tools and CFTR functional assays in cystic fibrosis: utility and availability in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. 2021;151:w20496. DOI: 10.4414/smw.2021.20496
30. Graeber SY, Vitzthum C, Mall MA. Potential of Intestinal Current Measurement for Personalized Treatment of Patients with Cystic Fibrosis. *Personalized Medicine*. 2021;11(5):384. DOI: 10.3390/jpm11050384
31. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *La Presse médicale*. 2017;46 (6 Pt 2):e97-e108. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.04.010
32. Wine JJ. How the sweat gland reveals levels of CFTR activity. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):396-406. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.02.001
33. Reynaerts A, Vermeulen F, Mottais A, Gohy S, Lebecque P, Frédéric R, Vanbever R, Leal T. Needle-free iontophoresis-driven β -adrenergic sweat rate test. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):407-415. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.08.012
34. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(1):93-115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y
35. Gokdemir Y, Vatansever P, Karadag B, Seyrekel T, Baykan O, Bas Ikizoglu N, Ersu R, Karakoc F, Haklar G. Performance Evaluation of a New Coulometric Endpoint Method in Sweat Testing and Its Comparison With Classic Gibson&Cooke and Chloridometer Methods in Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:133. DOI: 10.3389/fped.2018.00133
36. Ginsburg D, Wee CP, Reyes MC, Brewington JJ, Salinas DB. When CFSPID becomes CF. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(1):e23-e27. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.06.012
37. Gonska T, Keenan K, Au J, Dupuis A, Chilvers MA, Burgess C, Bjornson C, Fairservice L, Brusky J, Kherani T, Jobber A, Kosteniuk L, Price A, Itterman J, Morgan L, Mateos-Corral D, Hughes D, Donnelly C, Smith MJ, Iqbal S, Arpin J, Reisman J, Hammel J, van Wylick R, Derynck M, Henderson N, Solomon M, Ratjen F. Outcomes of Cystic Fibrosis Screening-Positive Infants With Inconclusive Diagnosis at School Age. 2021;148(6):e2021051740. DOI: 10.1542/peds.2021-051740
38. Arrudi-Moreno M, García-Romero R, Samper-Villagrasa P, Sánchez-Malo MJ, Martín-de-Vicente C. Neonatal cystic fibrosis screening: Analysis and differences in immunoreactive trypsin levels in newborns with a positive screen. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2021;95(1):11-17. DOI: 10.1016/j.anpede.2020.04.022
39. Pagan A, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Archives de Pédiatrie*. 2020;27 Suppl 1:eS25-eS29. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30047-6
40. Terlizzi V, Padoan R, Claut L, Colombo C, Fabrizzi B, Lucarelli M, Bruno SM, Castaldo A, Bonomi P, Taccetti G, Tosco A. CRMS/CFSPID Subjects Carrying D1152H CFTR Variant: Can the Second Variant Be a Predictor of Disease Development? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1080. DOI: 10.3390/diagnostics10121080
41. Sermet-Gaudelus I, Brouard J, Audrézet MP, Couderc Kohen L, Weiss L, Wizla N, Vrielynck S, LLerena K, Le Bourgeois M, Deneuille E, Remus N, Nguyen-Khoa T, Raynal C, Roussey M, Girodon E. Recommandations pour la prise en charge et le suivi des nourrissons pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose n'a pu être conclu après dépistage néonatal [Management of infants whose diagnosis is inconclusive at neonatal screening for cystic fibrosis]. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(4):401-414. [In French]. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.01.019
42. Sermet-Gaudelus I, Brouard J, Audrézet MP, Couderc Kohen L, Weiss L, Wizla N, Vrielynck S, LLerena K, Le Bourgeois M, Deneuille E, Remus N, Nguyen-Khoa T, Raynal C, Roussey M, Girodon E. Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(12):e1-e14. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.07.015
43. Kilinc AA, Alishbayli G, Taner HE, Cokugras FC, Cokugras H. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance receptor-related disease. *Pediatrics International*. 2020;62(5):629-633. DOI: 10.1111/ped.14173

44. Nayir Buyuksahin H, Emiralioglu N, Ozsezen B, Ademhan Tural D, Sunman B, Guzelkas I, Tezel B, Dayangaç Erden D, Yalçın E, Dogru D, Ozcelik U, Kiper N. Cystic fibrosis newborn screening: Five-year experience from a tertiary care center. *Pediatric Pulmonology*. 2022;57(2):403-410. DOI: 10.1002/ppul.25778

45. Terlizzi V, Claut L, Colombo C, Tosco A, Castaldo A, Fabrizzi B, Lucarelli M, Cimino G, Carducci C, Dolce D, Biffi A, Bonomi P, Timpano S, Padoan R. Outcomes of early repeat sweat testing in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/CF screen-positive, inconclusive diagnosis. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(12):3785-3791. DOI: 10.1002/ppul.25683

46. Tosco A, Castaldo A, Colombo C, Claut L, Carnovale V, Iacotucci P, Lucarelli M, Cimino G, Fabrizzi B, Caporelli N, Majo F, Ciciriello F, Padoan R, Poli P, Taccetti G, Centrone C, Casciaro R, Castellani C, Salvatore D, Colangelo C, Bonomi P, Castaldo G, Terlizzi V. Clinical outcomes of a large cohort of individuals with the F508del/5T;TG12 CFTR genotype. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;S1569-1993(22)00109-6. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.04.020

47. Terlizzi V, Mergni G, Buzzetti R, Centrone C, Zavataro L, Braggion C. Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): Experience in Tuscany, Italy. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(4):484-490. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.04.002

Сведения об авторах

Потапова Наталья Леонидовна, д.м.н., Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: nataliapotap@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

Марковская Анжелика Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(914)3651683; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

Author information

Natalya L. Potapova, Dr. Med. Sci., Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: nataliapotap@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

Anzhelika I. Markovskaya, Cand. Med. Sci., assistant of the Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)3651683; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

Дата поступления 30.06.2022

Дата рецензирования 09.08.2022

Принята к печати 14.02.2023

Received 30 June 2022

Revision Received 09 August 2022

Accepted 14 February 2023