



Списки содержания доступны по адресу на [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Журнал по кистозному фиброзу

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/jcf



Оригинал статьи "Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis" опубликован в "Журнале по муковисцидозу", Том 22, Глава 6, стр.963-968, Ноябрь 2023.

Ссылка для доступа:

[https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(23\)00912-8/fulltext#supplementaryMaterial](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(23)00912-8/fulltext#supplementaryMaterial)

Стандарты оказания медицинской помощи людям, больным муковисцидозом (МВ): своевременная и точная постановка диагноза

Carlo Castellani^a, Nicholas J Simmonds^b, Jürg Barben^c, Charlotte Addy^d, Amanda Bevan^e, Pierre-Régis Burgel^f, Pavel Drevinek^g, Silvia Gartner^h, Andrea Gramegnaⁱ, Elise Lammertyn^j, Eddie (Edwina) C. Landau^k, Peter G. Middleton^l, Barry J. Plant^m, Alan R. Smythⁿ, Silke van Koningsbruggen-Rietschel^o, Emmanuelle Girodon^p, Nataliya Kashirskaya^q, Anne Munck^r, Lutz Nährlich^s, Karen Raraigh^t, Isabelle Sermet-Gaudelus^u, Olaf Sommerburg^v, Kevin W. Southern^{w,*}

^a Cystic Fibrosis Center, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy

^b Adult Cystic Fibrosis Centre, Royal Brompton Hospital and Imperial College, London, United Kingdom

^c Division of Paediatric Pulmonology & CF Centre, Children's Hospital of Eastern Switzerland, Claudiusstr. 6, St. Gallen 9006, Switzerland

^d All Wales Adult Cystic Fibrosis Centre, University Hospital Llandough, Cardiff and Vale University Health Board, Cardiff, UK

^e University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, United Kingdom

^f Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis National Reference Center, Cochin Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) and Université Paris-Cité, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris, France

^g Department of Medical Microbiology, Second Faculty of Medicine, Motol University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

^h Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

ⁱ Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Respiratory Unit and Adult Cystic Fibrosis Center, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

^j Cystic Fibrosis Europe, Brussels, Belgium and the Belgian CF Association, Brussels, Belgium

^k The Graub CF Center, Pulmonary Institute, Schneider Children's Medical Center, Petah Tikva, Israel

^l Westmead Clinical School, University of Sydney and CITRICA, Dept Respiratory & Sleep Medicine, Westmead Hospital, Westmead, Australia

^m Cork Centre for Cystic Fibrosis (3CF), Cork University Hospital, Cork, Ireland

ⁿ School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences, Queens University Belfast, Belfast and NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham, UK

^o CF Centre Cologne, Children's Hospital, Faculty of Medicine and University of Cologne, Kerpener Str. 62, Cologne 50937, Germany

^p Molecular Genetics Laboratory, Cochin Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université de Paris, Paris, France

^q Laboratory of genetic epidemiology, Research Centre for Medical Genetics/Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

^r Hospital Necker Enfants-Malades, AP-HP, CF centre, Université Paris Descartes, Paris, France

^s Department of Pediatrics, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany

^t McKusick-Nathans Department of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, United States

^u INSERM U1151, Institut Necker Enfants Malades, and Centre de Références Maladies Rares, Mucoviscidose et Maladies apparentées, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)-Centre, and AP-HP, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Service de Pneumologie Pédiatrique, Centre de Référence pour les Maladies Respiratoires Rares de l'Enfant, Paris, France

^v Paediatric Pulmonology, Allergology & CF Centre, Department of Paediatrics III, and Translational Lung Research Center, German Lung Research Center, University Hospital Heidelberg, Germany

^w Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

Перевод на русский язык выполнен при поддержке Благотворительного фонда «Острова».

Редактор перевода Н.Ю.Каширская, проф., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии (группа Муковисцидоза) ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г.Москва, Россия.

Сокращения: МВ - муковисцидоз; CFTR - регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе; CFSPID - положительный результат скрининга на МВ, незначительный диагноз; CRMS - метаболический синдром, связанный с CFTR; CFTR-RD - заболевание, связанное с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе; ECFS - Европейское общество по муковисцидозу; РГА - расширенный генетический анализ; ОРКП - определение разности кишечных потенциалов; ИРТГ - иммунореактивный трипсиноген; МНК - мекониевая непроходимость кишечника; ННС - неонатальный скрининг; НРП - носовая разность потенциалов; РГНС - рабочая группа по неонатальному скринингу.

* Ответственный автор.

Адрес электронной почты: kwsouth@liv.ac.uk (K.W. Southern).

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.09.008>

Поступило 7 июля 2023 г.; поступило в пересмотренной формулировке 18 сентября 2023 г.; принято в печать 18 сентября 2023 г. 1569-1993/© 2023 г. Опубликовано издательством Elsevier B.V. от имени Европейского общества по кистозному фиброзу.



Списки содержания доступны по адресу на [ScienceDirect](#)

Журнал по кистозному фиброзу

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/jcf



ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Ключевые слова:
Муковисцидоз
CFTR
CFSPID

АННОТАЦИЯ

В области диагностики муковисцидоза (МВ) наблюдается значительная активность. Это относится, прежде всего, к разработкам в области неонатального скрининга (ННС), более обширному анализу генов и улучшенной характеристике заболеваний, связанных с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR-RD). Это особенно актуально в отношении доступности вариант-специфической терапии (ВСТ) — преобразующего вмешательства для пациентов с муковисцидозом, имеющих подходящие варианты гена CFTR.

Сокращения: МВ - муковисцидоз; CFTR - регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе; CFSPID - положительный результат скрининга на МВ, незначительный диагноз; CRMS - метаболический синдром, связанный с CFTR; CFTR-RD - заболевание, связанное с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе; ECFS - Европейское общество по муковисцидозу; PГА - расширенный генетический анализ; ОРКП - определение разности кишечных потенциалов; ИРТГ - иммунореактивный трипсиноген; МНК - мекониевая непроходимость кишечника; ННС - неонатальный скрининг; НРП - носовая разность потенциалов; РГНС - рабочая группа по неонатальному скринингу.

* Ответственный автор.

Адрес электронной почты: kwsouth@liv.ac.uk (K.W. Southern).

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.09.008>

Поступило 7 июля 2023 г.; поступило в пересмотренной формулировке 18 сентября 2023 г.; принято в печать 18 сентября 2023 г.
1569-1993/© 2023 г. Опубликовано издательством Elsevier B.V. от имени Европейского общества по кистозному фиброзу.

CRMS/CFSPID
 Заболевание, связанное с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе
 Неонатальный скрининг (ННС)
 Расширенный генетический анализ (РГА)

Этот прогресс подчеркивает необходимость своевременной и точной постановки диагноза. В будущем есть вероятность проведения клинических исследований для оценки эффективности вариант-специфической терапии при CFTR-RD. Рекомендации, изложенные в настоящей статье, подтверждают предыдущие стандарты, разъясняют ряд вопросов и интегрируют новые доказательства. Своевременная и точная постановка диагноза никогда не была столь важна для пациентов с муковисцидозом.

1. Введение

В данной статье представлено обновление предыдущих рекомендаций по вопросам постановки диагноза [1]. Своевременная и точная постановка диагноза важна для снижения неопределенности и определения надлежащих путей оказания медицинской помощи пациентам с муковисцидозом. Хотя для большинства пациентов с муковисцидозом это относительно просто, у некоторых могут возникнуть задержки, поэтому важно иметь системы для быстрой и точной постановки диагноза. Расширение неонатального скрининга (ННС) по всему миру облегчило раннюю диагностику и доступ к лечению МВ для многих младенцев с муковисцидозом [3]. Значительное положительное влияние этой стратегии системы общественного здравоохранения должно быть сбалансировано с потенциальными негативными результатами, такими как ложноположительный результат ННС, распознавание носителей и выявление младенцев с неясным или неопределенным диагнозом [4].

Программы ННС используют широкий спектр протоколов (лабораторных тестов), которые дают отчетливые результаты скрининга, особенно в плане определения степени распознавания младенцев с неясным диагнозом. Младенцам с неясным или неопределенным заключительным диагнозом после положительного ННС теста указывали следующий статус: «Метаболический синдром, связанный с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR)/неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз (CRMS/CFSPID)». Хотя этот термин позволил выработать глобальный гармонизированный подход к отчетности о таких младенцах, он громоздкий и обычно сокращается до CFSPID в Европе и CRMS в США [4]. Потенциал программы ННС выявлять младенцев с CFSPID в первую очередь зависит от объема анализа ДНК, который используется в протоколе ННС. Протоколы на основе расширенного генетического анализа (РГА), вероятно, позволят выявить относительно больше младенцев с CFSPID по сравнению со случаями МВ. Традиционно анализ гена *CFTR* в протоколах ННС включал ограниченную панель известных вариантов, вызывающих муковисцидоз. Расширение доступности технологий секвенирования и увеличение использования РГА в протоколах ННС приводит к распознаванию вариантов гена *CFTR* неизвестной значимости или характеризующихся как приводящие к различным клиническим последствиям [5]. При использовании более широкого генетического подхода программы ННС могут ограничиться панелью (хотя и большей) известных вариантов, вызывающих муковисцидоз, или могут сообщать обо всех выявленных вариантах, включая те, последствия которых неясны или неизвестны. Часто бывает трудно точно предсказать посредством моделирования молекулярные последствия варианта неизвестной значимости [5].

У части младенцев со статусом CFSPID впоследствии развивается заболевание, соответствующее диагнозу МВ; у других младенцев повышен риск развития клинических признаков, соответствующих заболеванию, связанному с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR-RD), но имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у большинства не возникнет никаких клинических последствий этого открытия. Прошло более 10 лет с момента первого описания CFTR-RD как нозологической формы, классифицирующей состояния, связанные с дисфункцией CFTR, но не соответствующие диагнозу МВ [6]. Комитет ECFS по стандартам лечения недавно обновил определение заболевания, связанного с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе [7].

Диагностика муковисцидоза сложна и требует четких указаний и путей, которые позволят обеспечить раннее адекватное лечение, но при этом избежать ненужного вреда, включая психологический стресс. Процесс постановки диагноза для пациентов с муковисцидозом сопряжен с трудностями, поскольку финансовые ограничения влияют на предоставление услуг здравоохранения. Например, программы ННС требуют регулярного тщательного мониторинга для обеспечения эффективности. Лучше всего это достигается посредством централизованного мониторинга, однако сокращение финансирования общественного здравоохранения влияет на централизованную координацию результатов. Кроме того, базовое оборудование для диагностики, такое как наборы для потовой пробы, часто бывает труднодоступным в развивающихся службах по лечению муковисцидоза, а иногда их трудно приобрести даже в уже существующих службах. Более тщательные физиологические тесты, такие как измерение трансэпителиальной разности потенциалов назальной мембраны (NPD) или определение разности кишечных потенциалов (ОРКП), сложны и могут быть надежно проведены только в центрах, обладающих специальными знаниями и ресурсами. Создание специализированных диагностических центров имеет важное значение для эффективного рассмотрения сложных случаев. Это особенно важно, поскольку

появляются новые методы лечения пациентов с четким диагнозом муковисцидоза. Вариант-специфическая терапия (например, модуляторы гена *CFTR*) оказала трансформационное воздействие на подходящих пациентов, которые могут получить доступ к этим методам лечения. Пациенты с CFTR-RD также могут соответствовать критериям на получение определенной вариант-специфической терапии (ВСТ) до проведения соответствующих клинических исследований.

Своевременная и точная постановка диагноза по-прежнему важна для пациентов с муковисцидозом и является залогом раннего доступа к лечению в любом возрасте. Здесь мы описываем консенсусные рекомендации по достижению этой цели.

2. Методы

На конференции ECFS в 2022 году мы пригласили подать заявку на вступление в основной комитет этого проекта, включая представителей Европейской организации пациентов – МВ Европы (CF Europe). Основной многопрофильный комитет (перечислен в Дополнительной таблице 1) разработал структуру данных рекомендаций и определил потенциальных авторов для каждого раздела. Структура была рассмотрена и ратифицирована Советом ECFS. Ключевыми параметрами, определяющими набор авторов, были: 1) компетентность, 2) география и 3) инклюзивность.

Авторам было поручено следовать доказательной иерархии при разработке рекомендаций и отдавать приоритет систематическим обзорам. Участникам было предложено ссылаться на существующие руководства ECFS и освещать изменения, произошедшие с момента выхода предыдущих руководств [1][3][7].

В каждом разделе авторам было предложено представить два-три утверждения, чтобы подчеркнуть ключевые идеи и направить на них внимание лиц, принимающих решение. Эти утверждения рассматривались с использованием модифицированной Дельфийской методологии. Участникам с различной специализацией (перечислены в Дополнительной таблице 1) было предложено ознакомиться с утверждениями и указать, согласны они с ними или нет (да/нет/нет ответа). Если они не соглашались, их просили объяснить причину и предоставить альтернативную версию. Консенсус достигался, когда $\geq 80\%$ участников соглашались с утверждением (участники, отметившие «нет ответа», не были включены в расчет, поскольку заинтересованные стороны ранее отмечали, что ответ «нет ответа» не то же самое, что «не согласен»). Этот порог согласия $\geq 80\%$ ранее использовался в оценках по Дельфийской методологии в области муковисцидоза [10].

После одного раунда консультаций по всем утверждениям был достигнут консенсус более чем в 90% (подробные результаты по Дельфийской методологии см. в Дополнительной таблице 2). Несмотря на консенсус по всем утверждениям, основной комитет рассмотрел все комментарии к утверждениям, и ни одно из утверждений не было признано требующим дальнейшего редактирования. Консенсусные утверждения представлены в Таблице 1.

3. Стандарты оказания медицинской помощи для своевременной и точной постановки диагноза

3.1. Определения и принципы диагностики

Nicholas J. Simmonds, Olaf Sommerburg, Silvia Gärtner

Важно иметь высокий стандарт диагностической оценки муковисцидоза. Диагностическое подтверждение требуется детям и взрослым с клиническими признаками, а также в особых ситуациях, например, у бессимптомных младенцев с положительным результатом ННС теста или семейным анамнезом [8] (утверждение 1). Клинические признаки, указывающие на МВ, включают бронхоэктазы, положительные результаты посева мокроты на патоген, ассоциированный с МВ (особенно *Pseudomonas aeruginosa*), экзокринную недостаточность поджелудочной железы и obstructивную азооспермию у мужчин. Менее специфичные, но не менее важные проявления включают постоянный влажный кашель, недостаточную прибавку в весе в детстве, острый рецидивирующий или хронический панкреатит, хронический риносинусит, полипы в носу, аллергический бронхолегочный аспергиллез и потерю соли (синдром псевдо-Барттера).

Таблица 1

Консенсусные утверждения. Ключевые утверждения, согласие с которыми составило более 90 %, были достигнуты при использовании модифицированной Дельфийской методологии для заданий с консенсусной оценкой с участием многих заинтересованных сторон.

- 1 Субъекты с положительным результатом скрининга новорожденных, клиническими признаками, соответствующими муковисцидозу, или положительным семейным анамнезом (заболевшие братья и сестры) нуждаются в эффективном и точном диагностическом подтверждении.
- 2 Концентрация хлорида в поте > 60 ммоль/л (или) два варианта *in trans*, вызывающих МВ, подтверждают диагноз муковисцидоза.
- 3 Результаты, подтверждающие диагноз муковисцидоза, следует незамедлительно сообщать пациенту и (или) его родителям/опекунам, а также организовать раннее последующее наблюдение за больным муковисцидозом. Необходимо предоставить четкую информацию о заболевании и методах его лечения, а также предложить генетическое консультирование.
- 4 Программа неонатального скрининга (ННС) при муковисцидозе должна быть разработана с учетом географии, социальных условий здоровья и этнической принадлежности населения в данном регионе.
- 5 Ответственные за программы ННС стороны должны ежегодно контролировать и отчитываться о результатах своей программы, используя определенные ECFS ключевые параметры результатов для достижения стандартов ECFS (как минимум).
- 6 Потовая проба остается золотым стандартом диагностики муковисцидоза и должна проводиться в соответствии со стандартами ECFS.
- 7 У пациентов с муковисцидозом всегда следует исследовать генотип CFTR, чтобы определить, может ли быть показана вариант-специфическая терапия.
- 8 Если критерии по МВ не удовлетворены, а клиническое рассмотрение диагноза сохраняется, необходимы дополнительные функциональные тесты CFTR в специализированном диагностическом центре.
- 9 Младенцы со статусом CRMS/CFSPID должны проходить обследование и лечение в соответствии со стандартами Европейского общества по муковисцидозу [4].
- 10 Пациенты с CFTR-RD должны проходить обследование и лечение в соответствии с пересмотренными стандартами ECFS.
- 11 Тестирование и скрининг на носительство МВ должны быть направлены только на выявление вариантов, вызывающих муковисцидоз.
- 12 Выражать обеспокоенность по поводу будущих рисков для здоровья у носителей гена CFTR может быть преждевременно, пока не появятся более последовательные данные.

Точная диагностика муковисцидоза требует высококачественной потовой пробы, анализа гена CFTR и ресурсов для проведения детальной клинической оценки. Клиническая оценка должна включать посев респираторных образцов на наличие специфичных для муковисцидоза патогенов, соответствующее возрасту тестирование функции легких, визуализацию легких, непрямо тестирование экзокринной функции поджелудочной железы и оценку количества сперматозоидов/семявыносящих протоков у мужчин [8]. Диагноз муковисцидоза подтверждается, если содержание хлорида натрия в потовой жидкости составляет ≥ 60 ммоль/л (или) идентифицированы два варианта, вызывающих муковисцидоз (утверждение 2). Необходимо продемонстрировать, что варианты гена CFTR находятся на отдельных хромосомах (*in trans*). Если критерии на МВ не выполняются, следует провести дополнительные функциональные тесты CFTR (например, NPD или ОРКП) [8].

Прежние стандарты сообщения о подтвержденном диагнозе остаются актуальными как для симптоматических, так и для бессимптомных пациентов [1]. К ним относится оперативное сообщение результатов пациенту или его родителям/опекунам врачом, специализирующимся на муковисцидозе, в идеале в течение 24 часов после получения подтверждающего результата [1]. Необходимо предоставить четкую письменную и устную информацию о заболевании (включая надежные онлайн-ресурсы), а семье/пациенту с муковисцидозом предоставить контактную информацию команды специалистов по муковисцидозу (CF-Team). Необходимо назначить раннюю контрольную встречу с командой специалистов по муковисцидозу, в идеале в течение недели. На этой встрече должна быть описана модель оказания медицинской помощи, включая варианты лечения, такие как ВСТ, и возможность участия в клинических исследованиях. Генетическое консультирование должно быть предложено ближайшим родственникам [11], а информация предоставлена дальним родственникам (утверждение 3).

Специалисты по лечению муковисцидоза должны осознавать эмоциональный стресс, вызванный процессом диагностики муковисцидоза, и оказывать семьям соответствующую поддержку. Крайне важно предоставлять четкую и последовательную информацию в соответствии с рекомендациями ECFS, используя при возможности мультимедийные ресурсы. Непоследовательные рекомендации подрывают веру в систему здравоохранения и ее работников [12]. Важны специальные и постоянные контакты с психологом, специализирующимся на пациентах

с муковисцидозом, а также общение с другими членами команды специалистов по муковисцидозу для обсуждения различных аспектов лечения муковисцидоза. Это может помочь выразить эмоции, связанных с горем и разочарованием, а также способствовать пониманию и осознанию, которые помогут семьям эффективно удовлетворять потребности и ожидания. Генетическое консультирование играет важную роль не только во время постановки диагноза, но и во время обсуждения будущего планирования семьи. Медицинским работникам также следует рассмотреть возможность проведения раннего планового скрининга психического здоровья родителей. Учитывая доказательства того, что стресс у лиц, осуществляющих уход, может оказывать существенное влияние на многие аспекты развития ребенка, следует как можно скорее заняться проблемами эмоционального здоровья лиц, осуществляющих уход [13]. Это может привести к повышению устойчивости, эффективному преодолению трудностей и, в конечном итоге, улучшению состояния здоровья всей семьи. Кроме того, неоднозначные результаты диагностики (например, оценка CRMS/CFSPID и CFTR-RD) и поздняя постановка диагноза во взрослом возрасте могут стать причиной эмоционального стресса и негативного психологического воздействия. Таким пациентам необходимы такие же проактивные и последовательные протоколы лечения, как и людям с муковисцидозом, а также последующее наблюдение за психическим здоровьем для обеспечения их эмоциональной и физической поддержки. Также следует признать, что иногда неясные ситуации остаются нерешенными даже после более тщательного тестирования в диагностическом центре.

3.2. Подходы к скринингу

Jürg Barben, Silvia Gartner, Nataliya Kashirskaya, Anne Munck, Olaf Sommerburg

Неонатальный скрининг на муковисцидоз внедрен во многих странах и регионах и демонстрирует убедительные доказательства его влияния на результаты. Выбор соответствующего протокола ННС для региона или страны должен отражать особенности обследуемой популяции (особенно этническую принадлежность и частоту вариантов гена CFTR), географические обстоятельства и системы здравоохранения [3] (утверждение 4). Преимущества и недостатки различных протоколов ННС необходимо сопоставлять друг с другом в каждой стране и регионе. Выбранная программа должна быть объективной и минимизировать вред. Измерение иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в образце сухой капли крови на первой неделе жизни новорожденного остается начальным этапом скрининга для всех протоколов. Затем специфичность повышается с помощью различных тестов второго и третьего уровня, например, с помощью анализа ДНК на наличие вариантов гена CFTR или измерения белка, ассоциированного с панкреатитом (PAP) - еще одного маркера МВ. Введение PGA (EGA) для обнаружения вариантов гена CFTR повысило специфичность, а также потенциал для значительного увеличения идентификации младенцев со статусом CRMS/CFSPID [3][9].

Программы ННС требуют регулярного анализа результатов и - эффективности [14] для улучшения качества. Эффективность следует контролировать ежегодно с использованием ключевых параметров результатов, определенных рабочей группой ECFS по неонатальному скринингу (ПГННС), для достижения стандартов ECFS (как минимум). Эти стандарты остаются по существу неизменными с некоторыми уточнениями определений, особенно для расчета чувствительности (Дополнительная таблица 3) [15] (Утверждение 5). Необходимо внедрить стратегии сбора точных и долгосрочных данных, основанных на параметрах ключевых результатов по стандартам ECFS [3].

Сложность и многопрофильный характер ННС на муковисцидоз могут повлиять на своевременность, поскольку программы уязвимы для ряда факторов, включая неравенство в сфере здравоохранения из-за бедности, что существенно влияет на обработку положительного результата [14][16]. Важно приложить усилия для выявления системных проблем и их решения, чтобы гарантировать, что программа, как минимум, соответствует стандартам ECFS по своевременности [1]. В настоящее время многие программы ННС не доступны [3].

Оценка «пропущенных» случаев (нераспознанного заболевания) важна для оценки качества и сравнения эффективности программ ННС (утверждение 5). Существуют разные подходы к сообщению о случаях нераспознанного заболевания, в идеале это должно осуществляться через централизованный архив данных. Недавнее исследование, проведенное рабочей группой ECFS по неонатальному скринингу, уточнило определение нераспознанного заболевания (Дополнительная таблица 3). Случаи нераспознанного заболевания включают детей и подростков с диагнозом муковисцидоз, которые были протестированы, но не диагностированы во время программы ННС. Случаи нераспознанного заболевания делятся на 1) случаи ложных отрицательных результатов, связанные с протоколом (аналитические вопросы), и 2) случаи ложных отрицательных результатов, не связанных с протоколом (пре- и постаналитические вопросы). Новым фактором, влияющим на случаи нераспознанного заболевания, является *внутриутробное воздействие* терапии модуляторами. Большинство пациенток с муковисцидозом продолжают терапию модуляторами во время беременности. Если у ребенка муковисцидоз, уровень ИРТ может быть ниже порогового значения для тестирования второго уровня.

Это представляет собой ложноотрицательный результат и может считаться либо преаналитическим (поскольку ИРТ у младенцев был снижен в результате *внутриутробного* воздействия), либо аналитическим (поскольку измеренный ИРТ ложно занижен). Очевидно, что изменение пороговых значений ИРТ нецелесообразно, исходя из этих редких случаев. Группы пациенток и пациентов с муковисцидозом должны знать об этой потенциальной ситуации и не поддаваться ложному успокоению из-за отрицательного результата неонатального скрининга. Важно подключить мать и ребенка к соответствующей местной педиатрической службе муковисцидоза для обеспечения своевременной оценки.

Младенцы с мекониевым илеусом (МИ), у которых вскоре после рождения диагностирован муковисцидоз, и у которых получен ложный отрицательный результат ННС, должны быть зарегистрированы, но их следует анализировать отдельно. Чувствительность следует рассчитывать на основе общего числа случаев нераспознанного заболевания (группы 1 и 2 выше), не включая случаи МИ.

Для повышения качества следует проводить отдельные анализы с использованием результатов как связанных с протоколом ННС (аналитические вопросы), так и не связанных с протоколом ННС (пред- и постаналитические вопросы), чтобы лучше определить основные проблемы программы.

Программы скрининга на носительство до зачатия или в дородовой период позволяют выявлять случаи муковисцидоза *внутриутробно*, однако их доступность ограничена лишь несколькими регионами мира. Такие программы могут работать параллельно с программами ННС.

3.3. Стандарты диагностики

Carlo Castellani, Karen Raraigh, Lutz Nährlich, Isabelle Sermet-Gaudelus, Nicholas J. Simmonds

3.3.1. Стандарты потовой пробы

Потовая проба остается золотым стандартом диагностики муковисцидоза и должна проводиться опытным персоналом (который проводит ≥ 80 потовых тестов в год) с использованием одобренного диагностического оборудования и в соответствии с национальными или международными рекомендациями, включая контроль качества аналитов [9] (утверждение 6). Пот следует собирать после количественного ионофореза пилокарпина в течение 30 минут для обеспечения адекватной скорости потоотделения и в достаточном количестве (15 мкл для системы MacroductTM). Уровень хлоридов в поте ≥ 60 ммоль/л соответствует муковисцидозу, а уровень < 30 ммоль/л говорит о маловероятности муковисцидоза. Уровень хлоридов в поте 30–59 ммоль/л или проводимость потоотделения ≥ 50 ммоль/л должны стать основанием для дальнейшего обследования, включая анализ мутаций гена *CFTR*. Измерение проводимости потоотделения не является достаточным в качестве единственного теста для установления диагноза МВ, но нормальный результат может быть значимым для исключения диагноза МВ (когда проводимость потоотделения составляет < 50 ммоль/л) [18].

3.3.2. Стандарты генетического исследования

Остаются в силе рекомендации по исследованию гена *CFTR*, содержащиеся в ECFS стандартах лечения 2018 года [1]. Ниже перечислены дополнительные рекомендации, вытекающие из новых данных или ранее не освещавшихся областей.

В апреле 2023 года количество вариантов гена *CFTR*, охарактеризованных в базе данных CFTR2, возросло до 804, из которых 719 помечены как вызывающие МВ (www.cftr2.org). Хотя большинство недавно описанных вариантов встречаются редко, подавляющее большинство людей с муковисцидозом ($>98\%$) смогут найти информацию по крайней мере об одном из своих вариантов на веб-сайте CFTR2. Обобщенные данные о клиническом фенотипе часто публикуются и являются информативными, но их не следует использовать для прогнозирования индивидуальных результатов у пациентов с муковисцидозом [19]. Выявление и характеристика вариантов гена *CFTR* в неевропеоидных популяциях может оказаться более сложной задачей, и эта область требует дальнейших исследований.

Даже если положительная потовая проба с сопутствующим положительным ННС или соответствующими клиническими проявлениями достаточна для постановки диагноза МВ, необходимо исследовать генотип *CFTR* для определения возможности назначения ВСТ [10] и для целей генетического консультирования (утверждение 7). Некоторые варианты гена *CFTR*, характеризующиеся как вызывающие муковисцидоз, связаны с промежуточными или даже нормальными значениями хлоридов пота.

3.3.3. Дальнейшие электрофизиологические измерения

Дополнительные измерения активности *CFTR* могут быть

информативными, когда есть клинические проявления, а диагностическое тестирование не дает окончательных результатов (например, генетический анализ выявляет вариант неизвестной значимости и (или) концентрация хлорида в поте является промежуточной). Доступен ряд функциональных тестов *CFTR*. К ним относятся измерение 1) изменений трансэпителиального напряжения через носовой эпителий (разность назальных потенциалов (НПП) – nasal potential difference (NPD)), 2) тока короткого замыкания биоптата прямой кишки (определение разности кишечных потенциалов (ОРКП) – intestinal current measurement (ICM)) и 3) бета-адренергической потовой секреции [20]. Доступность этих тестов ограничена, и их проведение разрешено только специализированным диагностическим центрам, обладающим соответствующим опытом и ресурсами (утверждение 8).

3.4. Проявление неясных ситуаций

Carlo Castellani, Isabelle Sermet-Gaudelus, Nicholas J. Simmonds

3.4.1. *Ctатус CRMS/CFSPID; определение, оценка и лечение*

CRMS/CFSPID определяется как «младенец с положительным результатом ННС на муковисцидоз и либо со значением содержания хлоридов в поте < 30 ммоль/л и 2 вариантами *CFTR*, по крайней мере один из которых имеет неясные фенотипические последствия, либо со значением содержания хлоридов в поте в диапазоне 30–59 ммоль/л и с одним или ни с одним вариантом, вызывающим муковисцидоз» [21]. Младенцы со статусом CRMS/CFSPID должны проходить оценку и лечение в соответствии со стандартами Европейского общества по муковисцидозу [4] (утверждение 9).

Эти младенцы чувствуют себя хорошо, но у них могут развиваться клинические признаки, соответствующие диагнозу муковисцидоза, или заболевание может быть переклассифицировано после получения новой информации об их генотипе [7][22]. Врачи, специализирующиеся на муковисцидозе, должны регулярно проводить оценку и осмотр таких детей. Первоначальная оценка должна включать клиническую оценку, потовые пробы и расширенный анализ гена *CFTR* [23]. В первые два года жизни частота клинических осмотров зависит от состояния здоровья ребенка [23], а в дошкольном возрасте она должна быть не реже одного раза в год. В возрасте шести лет более расширенная оценка может помочь определить, следует ли продолжать регулярное наблюдение за ребенком по поводу CRMS/CFSPID или его можно перевести на первичную медико-санитарную помощь с четкой информацией. Для детей, переведенных на первичную медико-санитарную помощь, может быть целесообразным запланировать специализированный осмотр в подростковом возрасте (14–16 лет) для непосредственного взаимодействия с подростком [4].

Семьи должны иметь четкую информацию обо всех возможных исходах и знать о клинических проявлениях, таких как постоянный кашель, заболевание придаточных пазух носа или рецидивирующие боли в животе, которые требуют рассмотрения группой специалистов по муковисцидозу.

Четкая и последовательная коммуникация является ключом к поддержке семей с детьми со статусом CRMS/CFSPID, особенно если у ребенка со временем подтверждается муковисцидоз. В таких случаях семьи должны знать о возможности такого развития событий и получать информацию таким образом, чтобы у них не возникало чувства вины или предположения, что медицинские работники пропустили диагноз. В некоторых случаях переклассификация может быть результатом появления новой информации о варианте гена *CFTR*, которая позволяет предположить, что именно этот вариант вызывает муковисцидоз. Опять же, это необходимо четко объяснить, осторожно используя термины.

Младенцы со статусом CRMS/CFSPID не подлежат включению в регистр в качестве пациентов с муковисцидозом, однако можно использовать существующую структуру регистра пациентов с муковисцидозом для создания базы данных. База данных младенцев со статусом CRMS/CFSPID является ключевым инструментом для лучшего понимания жизненного пути и результатов этих детей. Команда регистра пациентов Европейского общества по муковисцидозу (ECFSPR) в партнерстве с рабочей группой по неонатальному скринингу в настоящее время создают регистр пациентов с CFSPID (пациенты с неопределенным диагнозом после положительного результата неонатального скрининга на МВ).

3.4.2. Заболевания, связанные с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе или *CFTR*-ассоциированные заболевания: определение, оценка и лечение

Заболевание, связанное с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе или *CFTR*-ассоциированное заболевание (*CFTR*-RD) определяется как «клиническая форма с признаками муковисцидоза и наличием дисфункции *CFTR*, но при которой отсутствует соответствие диагностическим критериям муковисцидоза» [7].

- тип наследования заболевания
- *априорный* риск для здоровых людей быть носителями муковисцидоза
- спектр заболеваний, связанных с вариантами гена *CFTR*, и терапевтические методы лечения
- объем предлагаемого теста и его ограничения
- результаты положительного и отрицательного генетического теста
- риск рождения ребенка с муковисцидозом в зависимости от результата, включая остаточный риск
- варианты репродуктивного планирования, включая пренатальную и преимплантационную диагностику
- когда целесообразно направление к специалисту по муковисцидозу

Рис. 1. Ключевые темы и сообщения, которые следует включать в консультирование потенциальных носителей муковисцидоза.

Последние руководства ECFS содержат рекомендации по диагностике, оценке и лечению CFTR-RD [7] (утверждение 10). Дисфункция CFTR, совместимая с диагнозом CFTR-RD, определяется как 1) доказательство дисфункции CFTR *in vivo* или *ex vivo* по меньшей мере в двух различных функциональных тестах CFTR, ИЛИ 2) один вариант гена *CFTR*, известный своим снижением функции CFTR, и доказательство дисфункции CFTR *in vivo* или *ex vivo* по меньшей мере в двух функциональных тестах, ИЛИ 3) два варианта гена *CFTR*, продемонстрировавшие снижение функции CFTR, причем с максимум одним вариантом, вызывающим муковисцидоз.

Уровень остаточной функции CFTR, необходимый для диагностики CFTR-RD, составляет от 10 до 30% от нормы [25]. Однако дифференцировать активность CFTR у пациентов с CFTR-RD от муковисцидоза и гетерозиготами остается сложной задачей в отдельных случаях. Хотя вариант-специфическая терапия не одобрена для пациентов с CFTR-RD и нет доказательств эффективности в этой популяции, необходимы исследования в этой области, поскольку у пациентов с CFTR-RD регулярно обнаруживаются варианты, которые могут получить пользу от терапии ВСТ [10].

3.5. Информация о носителе

Carlo Castellani, Emmanuelle Girodon and Silvia Gartner

3.5.1. Роль консультирования

Роль генетического консультирования при муковисцидозе заключается в предоставлении ненаправленной информации, а также психологической поддержки, чтобы способствовать принятию обоснованных решений как до, так и после генетического исследования [11]. Ее могут предоставлять специалисты по генетическому консультированию [11] или специалисты в области здравоохранения, имеющие навыки и подготовку по основным принципам генетики и генетического консультирования, а также знания о заболевании. Существуют важные темы и сообщения, которые следует включить в информацию для носителей муковисцидоза (Рис. 1).

Тестирование на носительство муковисцидоза уже давно предлагается родителям ребенка, больного муковисцидозом, родственникам любого пациента (с муковисцидозом, CFTR-RD или CFSPID) или лицам, являющимся носителями варианта, вызывающего муковисцидоз, а также их партнерам. Тестирование на носительство также все чаще становится частью общих программ скрининга до зачатия (преконцепционный скрининг) [30]. Спонтанные результаты по вариантам *CFTR* после анализа генома, также могут стать источником проблем при направлении на генетическое консультирование [33]. Важно отметить, что тестирование/скрининг на носительство муковисцидоза в идеале должны быть нацелены только на вызывающие муковисцидоз варианты с высокой пенетрантностью для муковисцидоза [34] (утверждение 11).

3.5.2. Потенциальные риски, связанные со статусом носителя

Носители муковисцидоза могут быть выявлены с помощью ННС, каскадного скрининга семьи, исследования на носительство до зачатия или пренатального скрининга или диагностического обследования на муковисцидоз или CFTR-RD. Предполагается, что высокая частота вариантов гена *CFTR* в североевропейских популяциях связана с пока еще не обнаруженным механизмом преимущества гетерозигот [35].

Статус носителя связан с повышенным риском рождения детей с муковисцидозом. Исследования, выявляющие носителей, продемонстрировали слегка повышенную концентрацию электролитов в поте [36] и более высокие уровни ИРТ у младенцев-носителей, выявленных с помощью ННС тестов на муковисцидоз [37].

Популяционные исследования гетерозигот показали повышенный относительный риск развития ряда заболеваний, включая некоторые виды рака, с низким абсолютным риском для каждого заболевания [38]. Однако эти результаты частично противоречивы, отсутствуют данные об анализе гена *CFTR*, и некоторые комплаунд гетерозиготы могли быть пропущены [40]. Если предполагаемые связи подтвердятся, повышенный риск может быть связан с многофакторными обстоятельствами, такими как влияние других генов и факторов окружающей среды [25].

Гетерозиготы *CFTR* до сих пор считались «здоровыми носителями». Рассмотрение таких лиц, как находящихся в группе повышенного риска, часто на поздних стадиях проявления заболевания, может создать социальные и этические проблемы [33]. Эта тема требует дальнейшего рассмотрения, и при генетическом консультировании следует проявлять осторожность в отношении долгосрочных рисков, пока не появятся дополнительные данные (утверждение 12).

4. Заключение

В области диагностики муковисцидоза наблюдается существенная активность. В данной статье собраны различные проекты ECFS, подтверждающие последние рекомендации. Активность в первую очередь связана с разработками в области ННС, более обширным анализом генов и улучшенной характеристикой CFTR-RD. Это особенно актуально в отношении ВСТ, которая оказала трансформационное воздействие на пациентов с муковисцидозом, имеющих подходящие варианты гена *CFTR*, и имеющих доступ к этим методам лечения. Существует необходимость в исследованиях для оценки эффективности при заболеваниях, связанных с регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

Рекомендации, изложенные в настоящей статье, подтверждают предыдущие стандарты, разъясняют ряд вопросов и интегрируют новые доказательства. Своевременная и точная постановка диагноза никогда не была столь важна для пациентов с муковисцидозом.

Вклад авторов

Основной комитет (указан в дополнительной таблице 1) разработал структуру для заданий и определил экспертов для подготовки каждого раздела (выделены в документе). Все они осуществляли кураторство над итоговой работой.

Заявление об отсутствии конфликта интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных им конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в настоящей статье.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Фионе Данлеви, которая оказала редакторскую поддержку и координировала консультации по Дельфийской методологии. Мы благодарим команду Кокрановской группы по обзору муковисцидоза за поддержку на протяжении всего проекта. Мы также выражаем благодарность Совету Европейского общества по муковисцидозу (ECFS board) и организации МВ Европы (CF Europe) за их поддержку и вклад.

Дополнительные материалы

С дополнительными материалами, связанными с настоящей статьей, можно ознакомиться в онлайн-версии, доступной по адресу [doi:10.1016/j.jcf.2023.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.09.008).

Список литературы:

- [1] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
- [2] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13 (Suppl 1):S23–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
- [3] Munck A, Berger DO, Southern KW, Carducci C, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.09.012>.
- [4] Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros* 2021;20: 810–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.006>.
- [5] Collaco JM, Raraigh KS, Betz J, Aksit MA, Blau N, Brown J, et al. Accurate assignment of disease liability to genetic variants using only population data. *Genet Med* 2022;24:87–99. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.08.012>.
- [6] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl 2):S86–102. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60014-3](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60014-3).
- [7] Castellani C, De Boeck K, Wachter E, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Southern KW. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. *J Cyst Fibros* 2022;21:908–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.09.011>.
- [8] Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181s. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>. S4-S15.e1.
- [9] Cirilli N, Southern KW, Barben J, Vermeulen F, Munck A, Wilschanski M, et al. Standards of care guidance for sweat testing: phase two of the ECFS quality improvement programme. *J Cyst Fibros* 2022;21:434–41. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.004>.
- [10] Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023; 22:17–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.002>.
- [11] Foil KE, Powers A, Raraigh KS, Wallis K, Southern KW, Salinas D. The increasing challenge of genetic counseling for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:167–74. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.11.014>.
- [12] Johnson F, Ulph F, MacLeod R, Southern KW. Receiving results of uncertain clinical relevance from population genetic screening: systematic review & meta-synthesis of qualitative research. *Eur J Hum Genet* 2022;30:520–31. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01054-5>.
- [13] Rafferty J, Mattson G, Earls MF, Yogman MW. Committee On Psychosocial Aspects Of C, Family H. Incorporating Recognition and Management of Perinatal Depression Into Pediatric Practice. *Pediatrics* 2019;143. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3260>.
- [14] Barben J, Massie J. Newborn screening for CF - The good, the bad and the ugly. *J Cyst Fibros* 2023;22:5–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.01.011>.
- [15] Munck A, Southern KW, Castellani C, de Winter-de Groot KM, Gartner S, Kashirskaya N, et al. Defining key outcomes to evaluate performance of newborn screening programmes for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021;20:820–3. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.02.006>.
- [16] McColley SA, Martiniano SL, Ren CL, Sontag MK, Rychlik K, Balmert L, et al. Disparities in first evaluation of infants with cystic fibrosis since implementation of newborn screening. *J Cyst Fibros* 2023;22:89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.07.010>.
- [17] Martiniano SL, Wu R, Farrell PM, Ren CL, Sontag MK, Elbert A, et al. Late Diagnosis in the Era of Universal Newborn Screening Negatively Affects Short- and Long-Term Growth and Health Outcomes in Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2023; 262:113595. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113595>.
- [18] Zhang L, Nomiya S, Bedran RM, Alvim CG, Ribeiro JD, Camargos P. Sweat conductivity diagnostic accuracy for cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2023. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325629>.
- [19] Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci* 2017;74: 129–40. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2393-9>.
- [20] Quinton P, Molyneux L, Ip W, Dupuis A, Avolio J, Tullis E, et al. beta-adrenergic sweat secretion as a diagnostic test for cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:732–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0922OC>.
- [21] Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, et al. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for Journal of Cystic Fibrosis xxx (xxxx) xxx cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros* 2019;18:778–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.010>.
- [22] Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr* 2017;181s. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.066>. S45-S51.e1.
- [23] Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2015;14:706–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.001>.
- [24] Cystic Fibrosis F, Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009;155: S106–16. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.003>.
- [25] Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Vermeulen F, Solomon GM, Melotti P, Graeber SY, et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Diagnostic criteria of CFTR dysfunction. *J Cyst Fibros* 2022;21:922–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.09.005>.
- [26] National Society of Genetic Counselors' Definition, Task F, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006;15: 77–83. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>.
- [27] Langfelder-Schwind E, Karczeski B, Strecker MN, Redman J, Sugarman EA, Zaleski C, et al. Molecular testing for cystic fibrosis carrier status practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2014;23:5–15. <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9636-9>.
- [28] Bieth E, Nectoux J, Girardet A, Gruchy N, Mitre H, Laurans M, et al. Genetic counseling for cystic fibrosis: A basic model with new challenges. *Arch Pediatr* 2020;27(Suppl 1):eS30–eS4. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(20\)30048-8](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(20)30048-8).
- [29] Langfelder-Schwind E, Raraigh KS, Parad RB. Genetic counseling access for parents of newborns who screen positive for cystic fibrosis: Consensus guidelines. *Pediatr Pulmonol* 2022;57:894–902. <https://doi.org/10.1002/ppul.25806>.
- [30] Nijmeijer SCM, Conijn T, Lakeman P, Henneman L, Wijburg FA, Haverman L. Attitudes of the general population towards preconception expanded carrier screening for autosomal recessive disorders including inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab* 2019;126:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.004>.
- [31] Delatycki MB, Alkuraya F, Archibald A, Castellani C, Cornel M, Grody WW, et al. International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening. *Prenat Diagn* 2020;40:301–10. <https://doi.org/10.1002/pd.5611>.
- [32] Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA. Guidelines for Cystic Fibrosis Carrier Screening in the Prenatal/Preconception Period. *Obstet Gynecol Surv* 2022;77:606–10. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000001062>.
- [33] Bienvenu T, Lopez M, Girodon E. Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. *Genes (Basel)* 2020;11. <https://doi.org/10.3390/genes11060619>.
- [34] Boussarroue A, Audr'ezet MP, Raynal C, Sermet-Gaudelus I, Bienvenu T, F'erec C, et al. Penetrance is a critical parameter for assessing the disease liability of CFTR variants. *J Cyst Fibros* 2020;19:949–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.019>.
- [35] Romeo G, Devoto M, Galletta LJ. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? *Hum Genet* 1989;84:1–5. <https://doi.org/10.1007/BF00210660>.
- [36] Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:524–8.
- [37] Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dechecchi MC, Zanolla L, Assael BM, et al. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A* 2005;135:142–4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30470>.
- [38] Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, Stoltz DA, Cavanaugh JE, Gerke AK, et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:1621–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914912117>.
- [39] Colak Y, Nordestgaard BG, Afzal S. Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population. *Eur Respir J* 2020;56. <https://doi.org/10.1183/13993003.00558-2020>.
- [40] Shi Z, Wei J, Na R, Resurreccion WK, Zheng SL, Hulick PJ, et al. Cystic fibrosis F508del carriers and cancer risk: Results from the UK Biobank. *Int J Cancer* 2021; 148:1658–64. <https://doi.org/10.1002/ijc.33431>.
- [41] Nielsen AO, Qayum S, Bouchelouche PN, Laursen LC, Dahl R, Dahl M. Risk of asthma in heterozygous carriers for cystic fibrosis: A meta-analysis. *J Cyst Fibros* 2016;15:563–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.06.001>.
- [42] Cazacu IM, Farkas N, Garami A, Balask'o M, Mosd'osi B, Alizadeh H, et al. Pancreatitis-Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas* 2018;47:1078–86. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001145>.

- [43] Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr* 2017;181s. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.068>. S52-S7.e2.
- [44] Farrell PM, Langfelder-Schwind E, Farrell MH. Challenging the dogma of the healthy heterozygote: Implications for newborn screening policies and practices. *Mol Genet Metab* 2021;134:8–19. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.08.008>.