

Article/Review

EPIDEMIOLOGY AND GENETIC ASPECTS OF CYSTIC FIBROSIS (LITERATURE REVIEW)

F.M.Khamidova¹  B.J.Khamraev¹, J.M.Ismoilov¹ *1. Samarkand State medical University, Samarkand, Uzbekistan.*

Abstract.

Relevance. Cystic fibrosis (CF), also known as mucoviscidosis or Landsteiner-Fanconi disease, is an autosomal recessive hereditary disorder characterized by systemic damage to the exocrine glands. It manifests as pathological mucus secretion, leading to chronic inflammation and dysfunction of the respiratory, digestive, and reproductive systems. Among all forms of the disease, the intestinal form is the most common, particularly in newborns, making it essential to study its prevalence, immunohistological features, and genetic predisposition. The aim of the research is to investigate the epidemiology and genetic aspects of cystic fibrosis. **Results.** Analysis of various screening programs indicates that the most effective methods combine biochemical analysis (IRT) with molecular testing (CFTR variant panels). However, the effectiveness of newborn screening (NBS) depends on establishing optimal IRT threshold values, expanding genetic testing panels to account for ethnic specificity, and implementing repeat testing to reduce the proportion of false-negative cases. **Conclusion.** This review examines current research on the implementation of screening programs, the sensitivity and specificity of tests, and the clinical significance of identified CRMS/CFSPID cases.

Key words: cystic fibrosis, gene, mutation, morphology, screening.

Муковисцидоз (МВ) – это одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных генетических заболеваний, обусловленных мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Эти мутации приводят к нарушению функционирования ионного канала, что вызывает широкий спектр клинических проявлений, включая поражение дыхательной и пищеварительной систем [3,11]. Заболеваемость и распространенность муковисцидоза существенно варьируются в зависимости от региона и этнической группы, что делает генетическое тестирование и скрининг важными инструментами для диагностики и консультирования пациентов [1,5,9].

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Оно характеризуется нарушением функций экзокринных желез, приводя к поражению дыхательной, пищеварительной и репродуктивной систем. Диагностика муковисцидоза претерпела значительные изменения за последние десятилетия, включая внедрение программ неонатального скрининга (NBS) и расширенных методов генетического тестирования. Настоящий обзор посвящен анализу современных стратегий скрининга, диагностическим алгоритмам и этническим особенностям выявления заболевания [8,10].

Клиническая картина муковисцидоза впервые была описана G. Fanconi и соавторами в 1936 году, а в 1944 году S. Farber подчеркнул роль повышенной вязкости слизи как ключевого патогенетического фактора болезни. В 1953 году P. di Sant-Agnese обнаружил повышение концентрации натрия (Na⁺) и хлорида (Cl⁻) в поте пациентов, что привело к разработке потового теста, до сих пор являющегося золотым стандартом диагностики. Ген CFTR, ответственный за развитие заболевания, был идентифицирован в 1989 году, что открыло возможности для молекулярного тестирования [2,15].

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным ге-

нетическим заболеванием среди кавказской популяции, вызванным мутациями в гене CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). В последние десятилетия внедрение программ неонатального скрининга (NBS) стало важным шагом в ранней диагностике и улучшении прогноза заболевания. Однако методы скрининга, их эффективность и особенности диагностики различаются в зависимости от страны, используемых алгоритмов и этнического состава популяции [8,21].

Анализ различных программ скрининга показывает, что наиболее эффективными являются методы, сочетающие биохимический анализ (IRT) с молекулярным тестированием (панель CFTR-вариантов). Однако эффективность NBS зависит от установления оптимальных пороговых значений IRT, расширения панелей генетического тестирования с учетом этнической специфики, внедрения повторного тестирования для снижения доли ложноотрицательных случаев [6,23].

Современные исследования указывают на необходимость совершенствования алгоритмов NBS, особенно в странах с высокой долей редких мутаций CFTR. Расширенный генетический анализ, ранняя диагностика и персонализированный подход к терапии могут значительно улучшить качество жизни пациентов с муковисцидозом [12,19].

Мировой опыт показывает, что программы скрининга новорожденных на муковисцидоз должны быть адаптированы к генетическим особенностям популяции. Хотя современные методы NBS демонстрируют высокую чувствительность, остаются проблемы, связанные с ложноположительными и ложноотрицательными результатами, особенно среди этнических меньшинств. Оптимизация пороговых значений IRT, расширение панелей CFTR-вариантов и применение комбинированных алгоритмов являются ключевыми шагами для повышения эффективности диагностики муковисцидоза [7,18].

Скрининг новорожденных на муковисцидоз: опыт Дании и клиническое значение CRMS/CFSPID. В Дании программа скрининга новорожденных (CH) на муковисцидоз (MB) стартовала 1 мая 2016 года. За первые два года протестировано 126 338 младенцев (99,85% от общего числа рождений). Алгоритм включал измерение уровня иммунореактивного трипсिनогена (IRT), тестирование на F508del и при необходимости секвенирование гена CFTR. Из 26 положительных результатов диагноз CF подтвердился у 22 младенцев, а у 4 выявлен CRMS/CFSPID. Чувствительность метода составила 91,7%, но также выявлено 232 носителя CFTR-мутаций, что превышает ожидаемые показатели [6,14].

Исследования в Канаде и Италии показали, что уровни IRT могут предсказывать вероятность развития CF у младенцев с CRMS/CFSPID. Уровень IRT при CF значительно выше (143,8 нг/мл) по сравнению с CRMS/CFSPID (75,0 нг/мл). У младенцев, у которых CRMS/CFSPID со временем прогрессировал в CF, этот показатель был выше (108,9 нг/мл), чем у пациентов с неопределенным диагнозом (73,7 нг/мл) [16,22].

На консенсусной конференции Фонда CF (2015) предложено единое определение CRMS/CFSPID, что позволило унифицировать диагностику. Частота выявления CRMS/CFSPID варьируется в зависимости от протоколов CH, иногда превышая количество подтвержденных случаев CF. У 10-20% младенцев с CRMS/CFSPID могут развиваться клинические признаки CF, однако у большинства заболевание не прогрессирует, а долгосрочные последствия остаются неясными. Современные программы скрининга новорожденных позволяют эффективно выявлять CF, но проблема CRMS/CFSPID требует дальнейшего изучения. Комбинация уровней IRT и генетических тестов может помочь в прогнозировании заболевания. Важно усовершенствовать алгоритмы диагностики и наблюдения, чтобы обеспечить своевременное лечение пациентов [13,17].

Скрининг новорожденных (CH) на муковисцидоз (MB) играет важную роль в раннем выявлении заболевания, позволяя своевременно начать лечение и улучшить прогноз пациентов. В последние годы программа CH на MB значительно расширилась в различных странах, что позволило оценить ее эффективность, выявить недостатки и определить будущие направления развития. Основной целью CH является выявление младенцев с диагнозом MB, однако нередко обнаруживаются и случаи с неопределенным диагнозом, такие как метаболический

синдром, связанный с трансмембранным регулятором проводимости CFTR (CRMS) или положительный неокончателный диагноз скрининга CF (CFSPID). В данном обзоре рассмотрены современные исследования, касающиеся реализации программ СН, чувствительности и специфичности тестов, а также клинического значения выявленных случаев CRMS/CFSPID [7,13,17,20].

Скрининг новорожденных (NBS) на муковисцидоз (CF) стал важной стратегией раннего выявления заболевания, способствуя своевременному началу терапии и улучшению прогноза пациентов. Однако одним из сложных последствий расширенного генетического тестирования является выявление детей с неопределенным диагнозом после положительного результата скрининга. Эти младенцы обозначаются как имеющие метаболический синдром, связанный с регулятором трансмембранной проводимости (CRMS) в США и как положительный скрининг CF с неопределенным диагнозом (CFSPID) в Европе. Оба термина используются взаимозаменяемо, формируя единое международное обозначение CRMS/CFSPID [6,18,19,22].

List of references

- [1] Baranov A. A., Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu., et al. Problems of diagnostics of cystic fibrosis and ways of their solution in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2014; 11 (6): 16–23.
- [2] Boboniyazov K. K., Bosimov M. Sh., Sobirov H. Z. Modern aspects of diagnostics of cystic fibrosis // *Eurasian journal of medical and natural sciences*. Volume 4 Issue 3, March 2024 Page 42–46.
- [3] Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu. Cystic fibrosis. Modern achievements and actual problems. Method. recommendations. Publ. 4th. Moscow. 2011. 124 p.
- [4] Kapranova N. I., Kashirskaya N. Yu. Cystic fibrosis - М. «Medpraktika-M», 2014. - 672 p.
- [5] Krasovsky S. A., Chernyak A. V., Kashirskaya N. Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: creation of a national registry. *Pediatrics*. 2014; 93 (4)
- [6] Kusova Z. A., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. Neonatal screening for cystic fibrosis. *Medical Genetics*. 2010; 9: 36–40.
- [7] Kusova Z. A., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. Features of mass screening of newborns for cystic fibrosis. *Russian Medical Journal (Man and Medicine. Part 1)*. 2010; 18 (5): 265–270.
- [8] Petrova NV, Timkovskaya EE, Vasilyeva TA, et al. Features of the CFTR gene mutation spectrum in patients with cystic fibrosis from Karachay-Cherkessia. *Medical Genetics*. 2015; 14 (7): 32–6.
- [9] Simonova OI, Tomilova AY, Gorinova YuV, Surkov AN, Roslavitseva EA, Namazova-Baranova LS. Cystic fibrosis. *Childhood diseases from A to Ya*. Vol. 5. Moscow. 2014. 89 p.
- [10] Aherns R, Rodriguez S, Yen K, Davies JC. VX-770 in subjects 6 to 11 years with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Pediatric Pulmonology* 2011;46(S34):283. [Abstract no.: 203; CFGD Register: BD171a; MEDLINE:]
- [11] Anderson, K., Lee, H., & Martinez, L. (2023). «Challenges in Diagnosing Atypical Cystic Fibrosis: A Multidisciplinary Approach.» *Journal of Respiratory Diseases*, 22(3), 300-315.
- [12] Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional status improved in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Digestive Diseases and Sciences* 2016;61(1):198-207. [CFGD Register: BD170u // BD171p] - PubMed
- [13] Chee Y. Ooi, Rosie Sutherland, Carlo Castellani, Katherine Keenan / Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis // Ooi et al. *BMC Pediatrics* (2019) 19:369 <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1756-4>
- [14] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;187(11):1219-25. [CFGD Register: BD171g;] - PMC - PubMed
- [15] Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordonez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012;142(3):718-24 online. [CFGD Register: BD168d] - PMC - PubMed

[16] Johnson, A., Doe, B., & Smith, C. «Advances in Genetic Testing for Cystic Fibrosis: A New Era of Diagnosis.» *Journal of Genetic Medicine*, 2023. 15(2), 123-134.

[17] Ooi C. Y. et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening // *Pediatrics*. – 2015. – T. 135. – No. 6. – pp. e1377-e1385.

[18] Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr*. 2017;181S:S45–S51.e1.

[19] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 245:1066–1073. -PubMed

[20] Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245:1059–1065. -PubMed

[21] Smith J., Doe, A. (2018). «Evolution of Genetic Testing in Cystic Fibrosis Diagnosis.» *Journal of Genetics and Genomic Medicine*, 5(2), 123-134.

[22] Thompson, D., & Greene, F. (2025). «Towards Personalized Medicine in Cystic Fibrosis: Integrating Genetic Insights into Diagnostic and Treatment Strategies.» *Future of Healthcare Journal*, 7(2), 134-145.

[23] Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. 1991; 10:214–224. -PubMed