

Обзор литературы

УДК 616-079.3

EDN: <https://elibrary.ru/GPENQW>

Генетический скрининг на носительство рецессивных заболеваний: значение и ценность в преконцепционной подготовке

София Романовна Плетенская¹, Илья Вячеславович Канивец²,
Тамара Александровна Гапич³✉

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Медико-генетический центр «Геномед», Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

✉ gapichta@mail.ru

Аннотация. В рамках преконцепционной подготовки в арсенале врача используется ряд генетических исследований: кариотип и тестирование на носительство наследственных моногенных заболеваний. В настоящее время доказано, что каждый человек является носителем моногенных заболеваний. Благодаря таким исследованиям семьи получают возможности определить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием на этапе планирования беременности и избежать вероятную передачу наследственного заболевания будущим детям. Варианты обследования, модель и объем могут различаться. Преимущества и недостатки различных моделей скрининга представлены в настоящей статье. Ценность и значимость скрининга на носительство наследственных моногенных заболеваний высока.

Ключевые слова: скрининг, моногенные заболевания, рецессивные заболевания, преконцепционная подготовка, модели скрининга

Для цитирования: Плетенская С. Р., Канивец И. В., Гапич Т. А. Генетический скрининг на носительство рецессивных заболеваний: значение и ценность в преконцепционной подготовке // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 48–57. EDN: <https://elibrary.ru/GPENQW>.

Genetic Screening for Carriage of Recessive Diseases: The Meaning and Value of Preconception Preparation

Sofia R. Pletenskaya¹, Ilya V. Kanivets², Tamara A. Gapich³✉

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

² Medical Genetic Center “Genomed”, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education, Moscow, Russia

³ Clinical and Diagnostic Center “Maternal and Child Health”,
Ekaterinburg, Russia

✉ gapichta@mail.ru

Abstract. As part of preconception preparation, a doctor uses a number of genetic studies: karyotype and carrier testing for hereditary monogenic diseases. Every person is a carrier of monogenic diseases. With these studies families have the opportunity to determine the risk of having a child with a hereditary disease at the stage of pregnancy planning and the opportunity to avoid the likely transmission of the hereditary disease to future children. Survey options: model and scope may vary. The advantages and disadvantages of various screening models are presented in this article. The value and significance of screening for carriage of hereditary monogenic diseases is high.

Keywords: screening, monogenic diseases, recessive diseases, preconception preparation, screening models

For citation: Pletenskaya SR, Kanivets IV, Gapich TA. Genetic screening for carriage of recessive diseases: The meaning and value of preconception preparation. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):48–57. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/GPENQW>.

Актуальность. Согласно оценкам за 2020 г., 3,5–5,9% населения подвержено редким наследственным заболеваниям, значительную часть из которых составляют аутосомно-рецессивные заболевания [1]. Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний оказывает влияние не только на здоровье и качество жизни больного человека, но и на здоровье и качество жизни их семей.

Прекоцепционное тестирование на носительство наследственных заболеваний — это генетическое обследование супружеских пар, проводимое до наступления беременности, направленное на определение тех пар, в которых повышен риск рождения ребенка с наследственным заболеванием. Такое тестирование включает в себя проведение анализа кариотипов супру-

гов, скрининг на наследственные заболевания (исследование кодирующих участков клинически значимых генов методом высокопроизводительного секвенирования), а также использование таргетных исследований на распространенные заболевания [2].

Прекоцепционное тестирование на носительство наследственных заболеваний позволяет выявить супружеские пары, в которых повышен риск рождения ребенка с наследственным заболеванием. По статистике, носительство сбалансированных хромосомных аномалий встречается у 1 из 500 человек, а примерно в 1 из 100 супружеских пар оба родителя являются носителями патогенных мутаций в одном и том же гене, связанном с аутосомно-рецессивным заболеванием [3]. В этом случае значительно повышается риск рождения ребенка с наследственным заболеванием или невынашивания беременности. Информация о носительстве наследственных заболеваний может помочь в принятии обоснованных решений относительно репродуктивных возможностей и планирования семьи. С помощью прекоцепционного тестирования на носительство наследственных заболеваний возможно избежать потенциальной передачи наследственного заболевания будущим детям.

Важно понимать, что проведение прекоцепционного тестирования на носительство наследственных заболеваний не исключает рождения ребенка с наследственным заболеванием. Ввиду особенностей причин генетических заболеваний, а также разнообразия исследований, используемых для прекоцепционного тестирования на носительство наследственных заболеваний, имеющих разную эффективность при выявлении супружеских пар, имеющих высокий риск рождения больного ребенка, перед проведением обследования рекомендована консультация врача-генетика.

Цель работы — уточнение понятия «скрининг на наследственные моногенные заболевания» и обсуждение преимуществ и недостатков различных моделей скрининга.

Материалы и методы. Проведен обзор научной литературы. В обзор включены источники, в которых рассматриваются вопросы тестирования на наследственные заболевания при планировании беременности

Результаты и обсуждение. Скрининг на наследственные моногенные заболевания — это генетическое исследование, которое выполняется для поиска у будущих родителей генетических вариантов, связанных с высоким риском рождения ребенка с моногенным заболеванием [4].

Моногенные заболевания — это заболевания, развивающиеся вследствие наличия в одном гене одно- или мультинуклеотидных вариантов, имеющих значимые признаки патогенности [5]. Моногенные заболевания могут иметь аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленные с половыми хромосомами типы наследования. Высокая частота носительства гетерозиготных вариантов в генах, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями, характерна для ряда моногенных заболеваний: несиндромальной

тугоухости с частотой носительства — $1/27$ [6], спинальной мышечной атрофии — $1/40$ [7], муковисцидоза — $1/40$ [8], фенилкетонурии — $1/50$ [9]. Это является причиной высокой распространенности этих заболеваний в популяции, которая является следствием браков двух носителей клинически значимых вариантов в генах аутосомно-рецессивных заболеваний. Аутосомно-доминантные заболевания могут быть следствием как спонтанных (*de novo*), так и наследуемых генетических вариантов, когда в семье существует высокий риск передачи патологии от больного родителя детям. Важно отметить, что ряд аутосомно-доминантных заболеваний имеет позднее начало. Ярким примером аутосомно-доминантного заболевания с поздней манифестацией является хорея Гентингтона. Для нее характерно поражение нервной системы, которое обычно проявляется в возрасте 30–50 лет. Среди коренных жителей Европы распространенность заболевания составляет около 3–7 случаев на 100 тысяч человек [10]. Еще одно наследственное заболевание — миотоническая дистрофия — описано как частая наследственная мышечная болезнь взрослых, манифестирующая в большинстве случаев в возрасте 20–30 лет. Ее средняя частота составляет 3 случая на 100 тысяч человек [11].

Скрининг супружеских пар на наследственные моногенные заболевания позволяет определять генетические варианты в генах, связанных как с аутосомно-рецессивными, так и с аутосомно-доминантными и сцепленными с половыми хромосомами заболеваниями.

Кому показан скрининг на наследственные моногенные заболевания?

Исходя из наших знаний о распространенности генетической патологии и частотах носительства отдельных моногенных заболеваний, скрининг их носительства должен быть рекомендован всем супружеским парам, планирующим беременность. Также о возможностях скрининга должны быть проинформированы и те пары, которые уже ожидают ребенка, поскольку результаты обследования могут помочь в определении прогноза для жизни и здоровья будущего ребенка и стать основанием для принятия решения о прерывании беременности при негативном прогнозе.

Особое внимание при обсуждении проведения скрининга важно обратить на пары, у которых есть родственники с наследственным заболеванием или которые принадлежат к популяции с более высоким риском по определенным наследственным заболеваниям, или пары, в которых супруги являются кровными родственниками. Например, евреи-ашкеназы имеют более высокий риск рождения ребенка с болезнью Тея — Сакса [12]. Периодическая болезнь чаще всего наблюдается у народов Средиземноморья, таких как евреи, арабы, турки и армяне [13]. Серповидно-клеточная анемия имеет большую распространенность у народов Африки, Центральной Индии и Аравийского полуострова [14].

Важное значение результаты скрининга на моногенные заболевания имеют для пар, планирующих экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), в т. ч.

с использованием донорских половых клеток. Скрининг на наследственные заболевания может быть рекомендован донорам.

Существует две основные модели скрининга носителей: популяционный и таргетный.

Вопрос о том, какая модель скрининга лучше, является обсуждаемым и зависит от различных факторов, включая личные предпочтения пациентов, наличиеотягощенного семейного анамнеза, и непосредственно самого перечня генетических нарушений, на которые есть возможность провести скрининг.

Популяционный скрининг на носительство включает в себя проведение скрининга на носительство всем отдельным лицам или парам в популяции, независимо от их личной или семейной истории. Этот подход направлен на повышение эффективности выявления носителей широкого спектра генетических заболеваний.

Таргетный скрининг на носительство включает в себя проведение скрининга отдельным лицам или парам, которые имеют повышенный риск носительства генетического заболевания, основанный на таких факторах, как отягощенный наследственный анамнез, этническая принадлежность или географическое происхождение. Этот подход призван повысить выявляемость носителей специфических генетических нарушений, которые чаще встречаются в определенных популяциях.

Обе модели скрининга носителей имеют свои преимущества и ограничения (таблица), и наиболее подходящая модель будет зависеть от конкретных обстоятельств. Например, популяционный скрининг носителей может быть более эффективным для выявления носителей редких генетических заболеваний, в то время как целевой скрининг носителей может быть более эффективным для выявления носителей распространенных генетических заболеваний в группах высокого риска [15].

Таблица

Преимущества и недостатки различных моделей прекоцепционного скрининга

Тип скрининга	Преимущества	Недостатки
Таргетный (проводится в группах пациентов, в которых имеется высокий риск рождения детей с определенными наследственными заболеваниями)	<ul style="list-style-type: none"> • Экономически более выгоден (поскольку скринингу подвергается меньшее количество людей). • Высокий уровень выявляемости в группах повышенного риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Не дает достаточной информации о риске рождения больного ребенка при отсутствии частых мутаций. • Не дает достаточной информации о носительстве наследственных заболеваний в популяции. • Способствует этнической стигматизации

Продолжение табл.

Тип скрининга	Преимущества	Недостатки
Популяционный (скрининг предлагается всем, независимо от существования рисков)	<ul style="list-style-type: none"> • Высокий уровень выявляемости носительства наследственных заболеваний в популяции. • Избегает этнической стигматизации 	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется больших экономических затрат. • Требуется квалификации медицинских работников. • Требуется больших организационных затрат

Также важно обсуждение преимуществ и ограничений различных моделей скрининга на носительство на консультации с врачом-генетиком, чтобы определить наилучший подход для определенного человека или пары.

Экономическая эффективность прекоцепционного скрининга зависит от различных факторов, включая спектр генетических нарушений (заболеваний), скрининг которых проводится, группы населения, подлежащие скринингу, и особенности используемых скрининговых тест-систем.

С целью обосновать экономическую эффективность скрининга на носительство проведены исследования, на основе которых определены критерии включения наследственного заболевания в прекоцепционный скрининг. Согласно критериям Европейского общества генетики человека (*англ.* European Society of Human Genetics, ESHG) и Американского колледжа медицинской генетики и геномики (*англ.* American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG), наследственное заболевание, включенное в прекоцепционный скрининг, должно иметь частоту носительства в популяции 1: 100 или более, четко определенный фенотип, оказывать негативное влияние на качество жизни, вызывать когнитивные или физические нарушения, требующие хирургического или медицинского вмешательства или проявляющиеся в раннем возрасте [4; 5].

Предсказуемо, что чем больше заболеваний включено в скрининг, тем больше носителей и пар носителей будет идентифицировано. Каждый человек является носителем по крайней мере одного аутосомно-рецессивного заболевания.

В целом прекоцепционный скрининг может быть более эффективным с точки зрения затрат, чем неонатальный скрининг, в случае наследственных заболеваний, которые являются распространенными в популяции и имеющими тяжелое течение. Это связано с тем, что выявление носительства при проведении прекоцепционного скрининга может быть основанием для использования привлечения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) в рамках ЭКО, а также проведения пренатальной диагностики или же рассмотрения альтернативных методов построения семьи.

С одной стороны, неонатальный скрининг часто более эффективен с точки зрения затрат для выявления некоторых менее распространенных или ме-

нее тяжелых распространенных наследственных заболеваний. Это связано с тем, что неонатальный скрининг может быть проведен всем новорожденным, независимо от их семейного анамнеза, и может обеспечить быстрое и эффективное установление диагноза [6].

С другой стороны, неонатальный скрининг, несмотря на свою неоспоримую пользу в отношении быстрого и эффективного установления диагноза, не уменьшает число больных с наследственными заболеваниями, а следовательно, не может значительно снизить бремя наследственной патологии и экономические затраты, связанные с ним.

В каких странах проводится скрининг на наличие носительства наследственных заболеваний для всех пар?

Доступность скрининга на носительство для всех пар варьируется в зависимости от страны. Во многих странах скрининг на носительство наследственных заболеваний может быть проведен в качестве платной услуги по желанию пациента.

В некоторых странах скрининг на носительство предлагается как часть рутинного дородового обследования или как популяционная программа скрининга на носительство. В этих случаях все пары могут иметь право на скрининг на носительство наследственных заболеваний, независимо от их личного или семейного анамнеза.

В США, в практическом пособии ACMG на 2021 г., представлены рекомендации по скринингу на носительство 112 заболеваний, вне зависимости от этнической принадлежности [16].

В Великобритании, где национальная система здравоохранения, финансируемая государством, обслуживает многоэтническое и многокультурное население, повсеместно проводится скрининг на бета-талассемию и серповидно-клеточную анемию в рамках обычной дородовой помощи (Public Health England 2017–2018). Скрининг на другие наследственные заболевания, такие как муковисцидоз и болезнь Тея — Сакса, предлагается только определенным группам высокого риска на основе происхождения и семейного анамнеза (UK Genetic Testing Network).

В Израиле действует национальная программа генетического скрининга на носительство, обеспечивающая бесплатное генетическое тестирование на муковисцидоз, синдром ломкой X-хромосомы, спинальную мышечную атрофию и ряд других наследственных заболеваний [17].

В некоторых странах, например, Объединенных Арабских Эмиратах, Бахрейне, Катаре и Иране, проведение скрининга на носительство является обязательным при вступлении в брак [18].

Как проводится скрининг на носительство наследственных заболеваний?

Скрининг носителей проводится путем тестирования на наличие определенных генетических мутаций, которые вызывают наследственные нарушения. Тест обычно проводится с использованием образца крови, для полу-

чения результатов может потребоваться несколько недель. Если выяснится, что человек является носителем наследственного заболевания, рекомендуется обсудить результаты скрининга с врачом-генетиком.

В настоящее время скрининг на наследственные заболевания преимущественно выполняются методами секвенирования нового поколения (*англ.* Next Generation Sequencing, NGS). Методы NGS имеют большую производительность, позволяют выполнять одновременное считывание миллиардов коротких фрагментов нуклеиновых кислот.

Скрининг на носительство наследственных заболеваний может быть предложен в разном объеме в зависимости от используемой панели: от скрининга только на частые мутации частых наследственных заболеваний до полноэкзомного или полногеномного секвенирования. Однако расширенные варианты скрининга имеют большую эффективность в выявлении носителей по сравнению с целевыми панелями [19].

Заключение. Скрининг на носительство является ценным инструментом, который может помочь отдельным лицам и супружеским парам принимать обоснованные решения относительно своих репродуктивных возможностей. Выявление клинически значимого носительства наследственных заболеваний до рождения ребенка позволяет супружеским парам принимать обоснованные репродуктивные решения, такие как использование вспомогательных репродуктивных технологий или прерывание беременности. Это позволит сократить показатели младенческой и детской смертности и снизить нагрузку на здравоохранение.

Список источников

1. Estimating Cumulative Point Prevalence of Rare Diseases: Analysis of the Orphanet Database / S. Nguengang Wakap, D. M. Lambert, A. Olry [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. 2020. Vol. 28. P. 165–173. URL: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
2. Кудрявцева Е. В. Философские, медицинские и юридические аспекты репродуктивной генетики // *Уральский медицинский журнал*. 2018. № 13 (168). С. 54–57. EDN: <https://elibrary.ru/kpcsoz>.
3. Ropers H. H. On the Future of Genetic Risk Assessment // *Journal of Community Genetics*. 2012. Vol. 3, Iss. 3. P. 229–236. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12687-012-0092-2>.
4. Carrier Screening // *American College of Obstetricians and Gynecologists*. Washington: ACOG, 2018. URL: <https://clck.ru/37H3E7> (date of access: 01.10.2019).
5. Condò I. Rare Monogenic Diseases: Molecular Pathophysiology and Novel Therapies // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, Iss. 12, Art. No. 6525. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126525>.

6. Частота носительства в российской популяции мутаций в генах *GJB2* и *GALT*, ассоциированных с развитием нейросенсорной тугоухости и галактоземии / Д. Д. Абрамов, М. В. Белоусова, В. В. Кадочникова [и др.] // Вестник РГМУ. 2016. № 6. EDN: <https://elibrary.ru/xh1jbn>.
7. Pearn J. Classification of Spinal Muscular Atrophies // *The Lancet*. 1980. Vol. 1, Iss. 8174. P. 919–922. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90847-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90847-8).
8. Высокая частота носительства в российской популяции мутаций гена *CFTR*, ассоциированных с муковисцидозом, и мутаций гена *PAH*, ассоциированных с фенилкетонурией / Д. Д. Абрамов, В. В. Кадочникова, Е. Г. Якимова [и др.] // Вестник РГМУ. 2015. № 4. С. 32–35. EDN: <https://elibrary.ru/vhvgqn>.
9. Screening for Autosomal Recessive and X-linked Conditions During Pregnancy and Preconception: A Practice Resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) / A. R. Gregg, M. Aarabi, S. Klugman [et al.] // *Genetics in Medicine*. 2021. Vol. 23, Iss. 10. P. 1793–1806. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01203-z>.
10. Prevalence and Incidence of Huntington’s Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis/A. Medina, Y. Mahjoub, L. Shaver, T. Pringsheim // *Movement Disorders*. 2022. Vol. 37, Iss. 12. P. 2327–2335. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.29228>.
11. Global Prevalence of Myotonic Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis/Q. Liao, Y. Zhang, J. He, K. Huang // *Neuroepidemiology*. 2022. Vol. 56, Iss. 3. P. 163–173. DOI: <https://doi.org/10.1159/000524734>.
12. Ramani P. K., Parayil Sankaran B. Tay-Sachs Disease // *StatPearls*. 2023. January 25.
13. Periodic Fever: A Review on Clinical, Management and Guideline for Iranian Patients — Part I / Z. Ahmadinejad, S. Mansori, V. Ziaee [et al.] // *Iranian Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 24, Iss. 1. P. 1–13.
14. Global Epidemiology of Sickle Haemoglobin in Neonates: A Contemporary Geostatistical Model-Based Map and Population Estimates / F. B. Piel, A. P. Patil, R. E. Howes [et al.] // *The Lancet*. 2013. Vol. 381, Iss. 9861. P. 142–151. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61229-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61229-X).
15. Rowe C. A., Wright C. F. Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service // *Journal of Community Genetics*. 2020. Vol. 11. P. 21–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12687-019-00443-6>.
16. Neonatal and Carrier Screening for Rare Diseases: How Innovation Challenges Screening Criteria Worldwide / M. C. Cornel, T. Rigter, M. E. Jansen [et al.] // *Journal of Community Genetics*. 2021. Vol. 12. P. 257–265. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12687-020-00488-y>.

17. Singer A., Sagi-Dain L. Impact of a national Genetic Carrier-Screening Program for Reproductive Purposes // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. Vol. 99, Iss. 6. P. 802–808. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13858>.
18. Carrier Screening for Beta-Thalassaemia: A Review of International Practice / N. E. Cousens, C. L. Gaff, S. A. Metcalfe, M. B. Delatycki // *European Journal of Human Genetics*. 2010. Vol. 18, Iss. 10. P. 1077–1083. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.90>.
19. Carrier Screening by Next-Generation Sequencing: Health Benefits and Cost Effectiveness / M. Azimi, K. Schmaus, V. Greger [et al.] // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2016. Vol. 4, Iss. 3. P. 292–302. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.204>.

Информация об авторах

София Романовна Плетенская — врач-ординатор кафедры медицинской генетики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия). E-mail: s.pletenskaya@genomed.ru.

Илья Вячеславович Канивец — кандидат медицинских наук, руководитель отдела генетики, Медико-генетический центр «Геномед» (Москва, Россия); доцент кафедры медицинской генетики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия). E-mail: dr.kanivets@genomed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>.

Тамара Александровна Гапич — врач-генетик, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка (Екатеринбург, Россия). E-mail: gapichta@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9344-7635>.

Information about the authors

Sofia R. Pletenskaya — Resident Doctor of the Department of Medical Genetics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia). E-mail: s.pletenskaya@genomed.ru.

Ilya V. Kanivets — Candidate of Sciences (Medicine), Head of Genetics Department, Medical Genetic Center “Genomed” (Moscow, Russia); Associate Professor of the Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia). E-mail: dr.kanivets@genomed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>.

Tamara A. Gapich — Geneticist, Clinical and Diagnostic Center “Maternal and Child Health” (Ekaterinburg, Russia). E-mail: gapichta@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9344-7635>.