



DOI: 10.31550/2712-8598-2025-4-9-ZhZiR

ПРОВЕДЕНИЕ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОГО СКРИНИНГА СРЕДИ ПАР, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

О.Е. Талантова ✉, Т.Б. Постникова, А.А. Басипова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме

Цель. Разработать методические рекомендации врачам акушер-гинекологам по направлению пар, планирующих беременность, на прееонцепционный медико-генетическое консультирование.

Основные положения. В методических рекомендациях представлены современные представления о прееонцепционном скрининге, истории его создания, разновидностях, критериях включения в скрининговые программы, преимуществах данного скрининга и существующих проблемах при его проведении, а также даны рекомендации практическим врачам, которые могут рекомендовать проведение скрининга носительства пациентам.

Заключение. Методические рекомендации предназначены для врачей акушеров-гинекологов первичного звена, работающих в женских консультациях, медицинских центрах; врачей общей практики, к которым обращаются пациенты, планирующие беременность.

Ключевые слова: методические рекомендации, прееонцепционный скрининг, планирование беременности, прееагидарная подготовка, наследственные заболевания.

Для цитирования

Талантова О.Е., Постникова Т.Б., Басипова А.А. Проведение прееонцепционного скрининга среди пар, планирующих беременность. Женское здоровье и репродукция. 2025. № 4 (69). DOI: 10.31550/2712-8598-2025-4-9-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/provedenie-prekonceptcionnogo-skrininga-sredi-par-planirujushhih-beremennost/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

Талантова Ольга Евгеньевна ✉ — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики и цитогеномики репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 9845-1631. <https://orcid.org/0000-0003-3520-599X>. E-mail: olga_talantova@mail.ru

Постникова Татьяна Борисовна — младший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 5354-4640. <https://orcid.org/0000-0002-8227-2629>. E-mail: ptb20@mail.ru

Басипова Анастасия Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории геномики ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2675-5857. <https://orcid.org/0000-0002-5020-9561>. E-mail: anamikhajlova@gmail.com

Источник финансирования: исследование проведено в рамках выполнения поисковой-научной темы - № 1022040700843-5-3.2.2 «Разработка методических рекомендаций врачам акушер-гинекологам по направлению пар, планирующих беременность, на прееонцепционное медико-генетическое консультирование, с целью повышения его востребованности и эффективности».

CONDUCTING PRECONCEPTION SCREENING AMONG COUPLES PLANNING PREGNANCY

Talantova O.E. ✉, Postnikova T.B., Basipova A.A.

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology; Russia, St. Petersburg

Abstract

Aim. To develop guidelines for obstetrician-gynecologists on referring couples who are planning a pregnancy to preconception genetic counseling.

Key Points. These guidelines present current understanding of preconception screening, its history, types, inclusion criteria in screening programs, the benefits of this screening, and the challenges associated with its implementation. They also provide recommendations for practicing physicians who may recommend carrier screening to patients.

Conclusion. These guidelines are intended for primary care obstetricians and gynecologists working in antenatal clinics and medical centers, as well as general practitioners who see patients planning a pregnancy.

Keywords: guidelines, preconception screening, pregnancy planning, preconception care, hereditary diseases.

Современные представления о преконцепционном скрининге

Несмотря на общепринятое мнение, что генетические заболевания встречаются редко, суммарный генетический груз популяции приводит к тому, что с наследственной патологией рождается каждый сотый ребёнок. Появление в семье больного ребенка, как правило, является неожиданностью и наносит сильную психологическую травму родителям и близким родственникам. Снизить этот груз можно только посредством внедрения программ первичной профилактики, среди которых наиболее значимой является преконцепционный скрининг или скрининг носительства [1; 2].

Скрининг — медицинское обследование бессимптомных людей с целью раннего выявления или исключения какого-либо заболевания.

Преко́нцепционный скрининг (Скрининг носительства) — комплекс мероприятий, направленных на предоставление обследуемым гражданам информации о наличии у них генетических вариантов, ответственных за развитие наследственных заболеваний, не представляющих риска для здоровья самих обследуемых, но несущих потенциальные риски для потомства [3].

Скрининг носительства относят к мерам первичной профилактики. Результаты данного скрининга могут быть использованы для осуществления индивидуального информированного репродуктивного выбора, направленного на снижение риска рождения детей с наследственными заболеваниями.

Основная теоретическая цель скрининга носительства — рождение здорового ребенка или осознанное родительство с пониманием всех генетических рисков [1].

Основная практическая цель скрининга носительства — выявление пар с высоким риском рождения больного ребенка, информирование их о возможных рисках генетических заболеваний у будущего потомства и наличии у них репродуктивного выбора для рождения здоровых детей [4].

В настоящее время возможности молекулярно-генетических технологий позволяют значительно расширить спектр исследуемых патогенных вариантов в рамках преконцепционного скрининга. Стали доступны расширенные панели генетического скрининга. В эти панели включено большое количество различных заболеваний, что позволяет выявлять их носительство у всех лиц, независимо от этнической принадлежности. Методика такого скрининга позволяет партнерам еще до зачатия оценить вероятность рождения

ребенка с тяжелым наследственным заболеванием, помогая принимать соответствующие меры и правильные репродуктивные решения.

Показания к проведению скрининга:

- 1) планирование деторождения — лицам, планирующим рождение ребенка естественным путем или с помощью программ ВРТ (потенциальным родителям: мужчинам и женщинам, как состоящим, так и не состоящим в браке, одиноким женщинам);
- 2) донорство репродуктивного материала (спермы, ооцитов);
- 3) отягощенный семейный анамнез по наследственным заболеваниям — потенциальным родителям, имеющим детей с наследственными заболеваниями или отягощенный генетический анамнез; потенциальным родителям, родственниками 1–2-й степени родства которых являются лица с установленным наследственным заболеванием; потенциальным родителям, среди которых хотя бы один является носителем наследственного заболевания.
- 4) беременность — информация о возможности проведения генетического скрининга на носительство обязательно должна быть предоставлена каждой беременной женщине (этот вид скрининга носительства уже не является пренатальным, а относится к пренатальному скринингу) [18].

Скрининг должен включать следующие этапы:

- дотестовое консультирование (желательно, чтобы такая консультация была проведена врачом генетиком, но в текущей реальности чаще всего это делают акушеры-гинекологи, репродуктологи и семейные врачи);
- информированное добровольное согласие на тестирование;
- непосредственно лабораторное генетическое исследование;
- послетестовое медико-генетическое консультирование (осуществляется врачом генетиком) при выявлении у потенциальных родителей высокого риска рождения ребенка с наследственными заболеваниями [3].

Генетические основы преконцепционного скрининга

Наследственные болезни возникают и развиваются по причине изменений в наследственном аппарате клеток, в геноме человека. В их основе лежат патогенные варианты.

Патогенные варианты (мутации – устаревший термин) — это изменения в наследственном аппарате клетки, возникшие под воздействием каких-либо внешних или внутренних факторов.

Они могут быть хромосомными, генными и митохондриальными. Соответственно болезни, возникающие в результате этих вариантов можно разделить на хромосомные, моногенные, митохондриальные, а также мультифакториальные.

Любой ген в человеческом организме представлен в двух копиях, наследующихся по одной от

матери и от отца, соответственно. Всего в нашем организме около 22 тысяч генов, расположенных на 46 хромосомах, из которых две – половые (XX у женщин, XY у мужчин), остальные 22 пары хромосом называются аутосомами и имеют порядковый номер (их можно обозначить как «числовые хромосомы»).

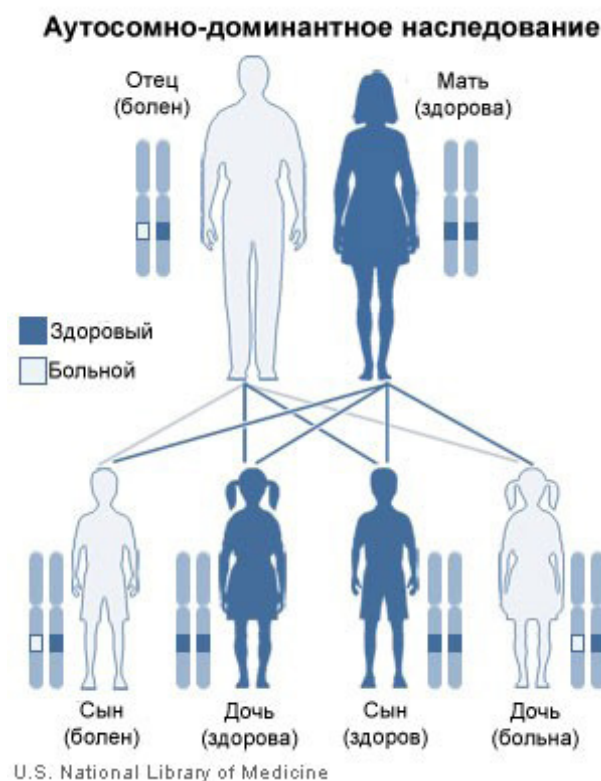
Моногенные заболевания — заболевания, вызванные патогенными вариантами («поломками») в одном гене (от греческого «монос»– один). Они могут приводить к изменениям или дисфункции в белковом продукте гена, что в свою очередь вызывает широкий спектр признаков и симптомов. Заболевания могут наследоваться аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, либо X-сцепленным образом.

Аутосомно-доминантное наследование — тип наследования, при котором генетически обусловленная болезнь проявляется в том случае, когда у человека есть хотя бы один соответствующий ей «дефектный» ген, унаследованный от любого из родителей (наследует одну копию мутировавшего гена). Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой (рис.1). Примеры аутосомно-доминантных состояний: хорea Хантингтона, синдром Марфана, нейрофиброматоз I типа.

Аутосомно-рецессивное наследование — тип наследования, при котором генетически обусловленная болезнь проявляется только в том случае, когда соответствующий ей «дефектный» ген унаследован от обоих родителей (человек наследует две копии мутировавшего гена, по одной от каж-

Рисунок 1

Аутосомно – доминантное наследование



дого родителя). Как правило, родители человека с аутосомно-рецессивным заболеванием являются носителями измененного гена, то есть каждый из них имеет одну копию измененного гена, но не проявляет никаких симптомов заболевания. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой (рис.2). Примеры аутосомно-рецессивных состояний: муковисцидоз (МВ), серповидно-клеточная анемия, спинальная мышечная атрофия (СМА) и болезнь Тея-Сакса.

Х-сцепленное наследование — один из видов сцепленного с полом наследования, когда «дефектный» ген локализуется на половой Х-хромосоме, и проявляется только тогда, когда другой Х-хромосомы с нормальной копией такого же гена у человека нет. Чаще болеют мальчики, поскольку у них только одна Х-хромосома. Девочки могут заболеть только в том случае, когда такие гены унаследованы и от отца, и от матери (рис.3). Примеры Х-сцепленных состояний: синдром хрупкой Х-хромосомы (FXS), гемофилия А и В, мышечная дистрофия Дюшенна.

Носительство — это наличие у человека рецессивной копии гена с полиморфным вариантом (гетерозиготное носительство), отвечающей за развитие заболевания, однако оно не проявляется, поскольку этот ген подавляется здоровым доминантным геном. Каждый человек является носителем как минимум 2 патогенных вариантов, приводящих к развитию подобных заболеваний [5].

Итак, аутосомно-рецессивные моногенные заболевания развиваются из-за патогенных вариантов на уровне одного гена. Ребенок должен унаследо-

вать две измененные копии одного и того же гена от каждого из родителей, в этом случае он будет болен. Если ребенок получает только одну измененную копию гена от одного из родителей, он становится здоровым носителем измененного гена, и может передать болезнь своим детям только в случае, если партнер также окажется здоровым носителем.

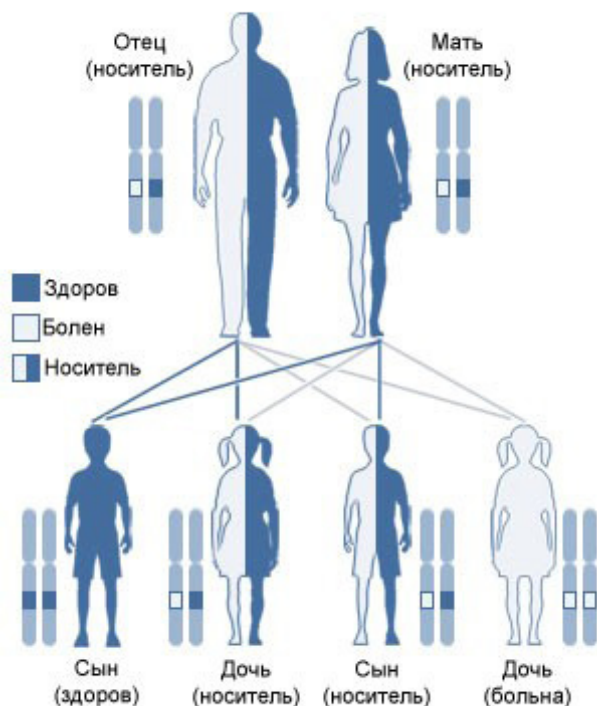
В тех случаях, когда два носителя патогенных вариантов в одном и том же рецессивном гене планируют ребенка, важно, чтобы они осознавали, что вероятность рождения ребенка, который унаследует оба этих рецессивных гена и, соответственно, будет страдать аутосомно-рецессивным заболеванием, составляет 25%. Вероятность рождения ребенка с генами без патогенных вариантов составляет 25%, а вероятность рождения носителя одного рецессивного гена с патогенным вариантом — 50%. При этом с помощью современных медицинских технологий даже у носителей патогенных вариантов может родиться здоровый ребенок, в связи с чем очень важно знать о самом факте носительства, чтобы владеть информацией о своих репродуктивных возможностях, увеличивающих шанс рождения здорового ребенка [6].

На данный момент зарегистрировано более 1900 заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. Хотя каждое из этих заболеваний встречается довольно редко, в совокупности они затрагивают миллионы людей во всем мире и составляют почти 20% в структуре детской смертности [7]. По статистике моногенные заболевания

Рисунок 2

Аутосомно-рецессивное наследование

Аутосомно-рецессивное наследование

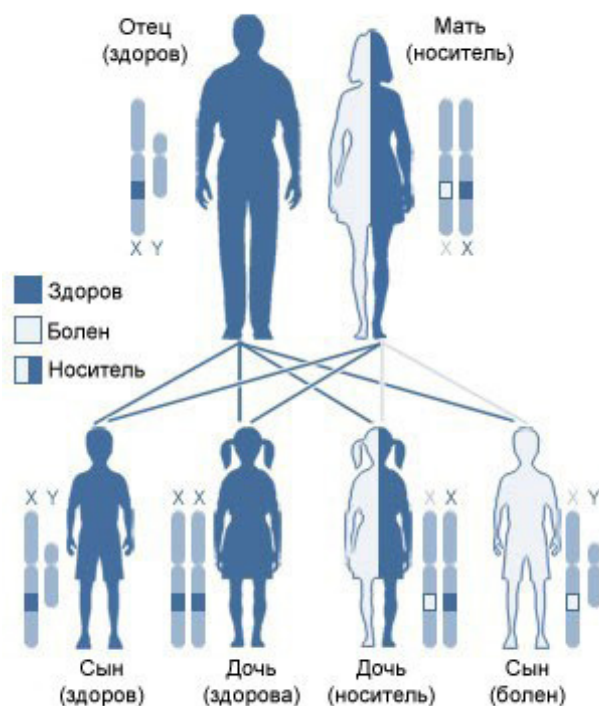


U.S. National Library of Medicine

Рисунок 3

Х-сцепленное наследование

Х-сцепленное рецессивное наследование



U.S. National Library of Medicine

угрожают 2% новорожденных. Несмотря на редкость, такие наследственные патологии отличаются тяжелым течением, ранней инвалидизацией и смертностью, дороговизной или отсутствием эффективного лечения [8]. Их вклад в детскую смертность составляет около 10%, они служат причиной 20% госпитализаций детей [9].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить скрининг носительства наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний.

Для жителей Российской Федерации (РФ) характерна высокая распространенность муковисцидоза, фенилкетонурии, галактоземии, спинальной мышечной атрофии и нейросенсорной тугоухости. Несмотря на частоту встречаемости этих заболеваний, тяжелые последствия их течения и наличие доступной диагностики, в настоящее время в России исследование на носительство этих патологий является прерогативой, в первую очередь, коммерческих организаций. На государственном же уровне на сегодняшний день программа генетического скрининга для профилактики частых наследственных заболеваний в РФ отсутствует. Врачи акушеры - гинекологи могут посоветовать женщине обратиться вместе с партнером в частную лабораторию для проведения скрининга на носительство. Однако единой системы взаимодействия генетической и акушерской служб на данный момент нет [8].

Распространённые моногенные заболевания

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — заболевание, обусловленное изменениями в гене CFTR, регулирующем обмен хлоридов и воды в клетках. В результате этого появляется склонность к повышенной вязкости секрета, вырабатываемого железами, и закупорки им различных протоков в организме, вследствие чего поражаются лёгкие, печень и потовые железы, возникает недостаточность поджелудочной железы и дисфункция тонкой кишки. В итоге возникает мультисистемная недостаточность, которая ведет к снижению качества и продолжительности жизни. Почти все мужчины с муковисцидозом бесплодны из-за врожденного двустороннего отсутствия семявыводящих протоков.

Средняя частота встречаемости – 1:2000-1:3000, средняя частота носительства – 1:25-1:30.

Входит в скрининг новорождённых: анализ крови из пятки.

Лечение: симптоматическое, таргетная (избирательно влияющая на неправильно сформированный белок) терапия при некоторых патогенных вариантах.

Фенилкетонурия (ФКУ, гиперфенилаланинемия) — заболевание, обусловленное изменениями в гене PAH, который отвечает за превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин. В результате нарушения экспрессии гена возникает аномальное накопление фенилаланина, приводящее

к его повышенному переносу в мозг, для которого избыток этой аминокислоты является токсичным. Дети с фенилкетонурией, как правило, выглядят здоровыми при рождении и нормально развиваются до момента накопления критического уровня фенилаланина в мозговой ткани. При отсутствии диагностики и лечения у них может развиться поражение центральной нервной системы с отставанием в развитии.

Средняя частота встречаемости – 1:7000-1:10000, средняя частота носительства – 1:50-1:55.

Входит в скрининг новорождённых: анализ крови из пятки.

Лечение: диета, патогенетическая (направленная на механизм заболевания) терапия при некоторых формах заболевания.

Нейросенсорная тугоухость (сенсоневральная глухота) — заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене GJB2, участвующем в обеспечении функции и выживании клеток внутреннего уха. Нейросенсорная глухота возникает при невозможности преобразования звуковых волн в электрические нервные импульсы, она не связана с невозможностью уловить звуковую волну. Патогенные варианты в GJB2 ассоциированы с потерей слуха ещё до формирования речи у пациента, что сопряжено с задержкой речевого и общего развития при отсутствии коррекции состояния. Степень нарушения слуха варьирует от лёгкой до тяжёлой и может потребовать не только использования наружного слухового аппарата, но и постановки импланта во внутреннее ухо.

Средняя частота встречаемости — 1:500-1:1000, средняя частота носительства — 1:20-1:80.

Входит в скрининг новорождённых: аудиологическое тестирование.

Лечение: постановка слухового аппарата или кохлеарного импланта.

Врождённая гиперплазия коры надпочечников (ВГКН, адреногенитальный синдром, дефицит 21-гидроксилазы) — заболевание, обусловленное изменениями в гене CYP21A2, вследствие чего развивается дефицит фермента 21-гидроксилазы и нарушение выработки гормонов в надпочечниках, прежде всего, кортизола, а также альдостерона и половых гормонов. При неклассической форме заболевания постановка диагноза может быть отсрочена до подросткового или даже взрослого возраста, характерны могут быть нарушения менструального цикла, оволосение по мужскому типу, акне, бесплодие. При тяжёлых формах ВГКН отмечаются дисбаланс натрия и калия и обезвоживание, приводящие к сольтеряющему кризу – смертельно опасному состоянию с резким снижением давления. Другие формы заболевания характеризуются аномалиями развития и опухолями половых органов, гипертензией.

Средняя частота встречаемости – 1:10000-1:15000, средняя частота носительства – 1:55-1:60.

Входит в скрининг новорождённых: анализ крови из пятки.

Лечение: патогенетическая гормональная терапия.

Спинальная мышечная атрофия (спинальная амиотрофия, СМА 5q, болезнь Верднига-Гоффмана) — заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене выживания двигательных нейронов спинного мозга SMN1. Классическими симптомами являются снижение тонуса и рефлекторной активности мышц, их атрофия и симметричная слабость с преимущественным поражением нижних конечностей. Иногда могут быть затронуты нейроны, контролирующие мышцы, участвующие, в том числе, в глотании и дыхании. Самая распространённая форма СМА проявляется на первом году жизни и, при отсутствии специфического лечения, ребёнок обычно не доживает до двухлетнего возраста. На прогноз и возможности лечения заболевания влияет количество копий «запасного» гена SMN2, который почти не функционирует, но может быть активирован некоторыми видами генотерапии СМА.

Средняя частота встречаемости – 1:6500-1:8000, средняя частота носительства – 1:40-1:50.

Входит в скрининг новорождённых: анализ крови из пятки.

Лечение: генотерапевтическое лечение.

Галактоземия (классическая, 1 типа, связанная с дефицитом трансферазы) – заболевание, обусловленное изменениями в гене GALT – фермента, ответственного за расщепление молочного сахара галактозы. В отсутствие фермента галактоза накапливается в различных тканях и органах, оказывая токсическое действие. Галактоза содержится в молоке (в том числе, грудном) и молочных продуктах, в универсальных детских смесях. При отсутствии лечебной диеты заболевание ведет к опасным для жизни осложнениям в период новорождённости, развитию печёночной и почечной недостаточности, ранней катаракты, умственной отсталости, задержки роста и речи в детском возрасте. У девочек также отмечается задержка полового созревания, нарушение менструального цикла и бесплодие.

Средняя частота встречаемости — 1:30000-1:50000, средняя частота носительства — 1:100-1:125.

Входит в скрининг новорождённых: анализ крови из пятки.

Лечение: диета. [10].

История создания преконцепционного скрининга

История скрининга носительства наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний началась около 50 лет назад. Изначально, в 1970-х годах прошлого века он был нацелен на группы риска, которые традиционно определяли как этнические группы, географически или культурно изолированные, что ограничивало случайное заключение браков (евреи – ашкенази, амиши, гуттериты) [11]. Скрининг коснулся заболеваний, наиболее распространенных среди этих популяций – различных форм гемоглобинопатий. Скрининг носителей этих состояний был возмо-

жен, поскольку у носителей параметры крови отличаются от показателей крови неносителей (т.е. отклонения при электрофорезе гемоглобина). Первая популяционная программа скрининга на носительство бета-талассемии на Кипре была начата в 1978 г. [12]. Первый опыт скрининга на носительство бета-талассемии в Италии также относится к 1970-м годам, когда негенетические тесты начали предлагать школьникам в средней школе, а затем и молодым парам. Выявление пар-носителей привело к резкому сокращению рождения больных детей [13].

Несмотря на то, что скрининг был направлен на наследственные заболевания, первоначально для его проведения использовали косвенные биохимические или метаболические маркеры.

В Израиле существует две программы скрининга носительства. Первая программа «Дор Йешарим» (существует с 1983 г.) подразумевает скрининг молодых людей старшего школьного возраста из ультраортодоксальных еврейских общин. Вторая программа, «стандартная» (для остальных граждан), начатая в 1980г, включает пренатальный скрининг и скрининг новорождённых, а также генетический скрининг групп высокого риска [14,15].

Саудовская Аравия относится к странам с очень высоким уровнем близкородственных браков (родство среди саудовских родителей превышает 50 %), там действует программа добрачного скрининга (с 2004 г.), но она ограничена серповидно-клеточной анемией и талассемией [16].

Только с конца 90-х годов прошлого века, как только патогенные варианты в генах были идентифицированы как причина генетических нарушений, стали применять молекулярно-генетические методы исследования [1].

Первым заболеванием, для которого стал доступен широкомасштабный скрининг посредством генетического тестирования, был муковисцидоз. Изначально проводился целевой скрининг на распространенные патогенные варианты *CFTR*. В последние годы стало возможным устанавливать последовательность ДНК сразу многих генов (массово-параллельное секвенирование или секвенирование следующего поколения) и, соответственно, выявлять носителей не только распространенных, но и редких патогенных вариантов. Итогом внедрения массового параллельного секвенирования стало то, что скрининг на несколько сотен вариантов по стоимости сопоставим со скринингом на несколько патологий. Эта форма скрининга называется расширенным скринингом носителей и в настоящее время доступна для широкого населения. В некоторых странах ряд компаний в настоящее время предлагает расширенный скрининг носителей более 100 генетических заболеваний. Например, программа генетического скрининга «Миссия Маккензи» в Австралии — одна из наиболее известных и детально проработанных программ и включает исследование более чем 1200 генов, связанных с более чем 750 серьезными генетическими заболеваниями, дебютирующими в детском возрасте [17].

Критерии включения в программу преконцепционного скрининга. Рекомендации по проведению преконцепционного скрининга

В связи с актуальностью скрининга возникло много вопросов относительно того, кому необходимо предлагать скрининг, на каком жизненном этапе, какие именно заболевания нужно включать в панель обследования.

В США и Европе были выпущены рекомендации Американского колледжа медицинской генетики и геномики (*англ.* American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Европейского общества генетики человека (*англ.* European Society of Human Genetics, ESHG), в которых освещены ключевые вопросы проведения преконцепционного скрининга [4,19]. Согласно этим рекомендациям в настоящее время определены критерии для включения заболеваний в программу преконцепционного скрининга:

- частота носительства 1:100 и выше;
- четко идентифицируемый фенотип;
- тяжесть течения – значительное снижение качества жизни, выраженное нарушение когнитивной или физических функций;
- возможность пренатальной диагностики;
- дебют в раннем возрасте

Также ACMG была предложена четырехуровневая система проведения преконцепционного скрининга, определяющая объем проводимых исследований (*табл. 1*).

На данный момент ни в России, ни в других странах нет четкого перечня генов и патогенных вариантов, которые необходимо включать в скрининг, чтобы сделать его наиболее эффективным. Большинство генетиков рекомендуют начинать с тестирования на два самых распространенных заболевания для европейской популяции — спинальную мышечную атрофию и муковисцидоз [20].

Для людей с неотягощенным анамнезом целесообразно исследование частых патогенных вариантов в генах четырех аутосомно-рецессивных заболеваний — фенилкетонурии, муковисцидоза, нейросенсорной тугоухости и спинальной мышечной атрофии [2].

Основанием для исследования именно на эти заболевания послужили высокая распространенность, а также частота гетерозиготного носительства этих патологий на территории Российской Федерации, подтвержденная большим количеством популяционных исследований и данными

неонатального скрининга. Анализ самых частых патогенных вариантов в этих генах является основой преконцепционного скрининга [21].

Классификация преконцепционного скрининга

На сегодня существуют две основные модели преконцепционного скрининга: популяционный и таргетный.

Популяционный скрининг — нацелен на определение патогенных вариантов и может предлагаться 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 – нацелен на определение только конкретных известных патогенных вариантов у отдельных лиц или пар, 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. Этот метод не дает возможности идентифицировать все патогенные редкие варианты генов.

При проведении популяционного скрининга можно использовать универсальный подход (общие панели на общие гены) и тестировать широкие массы населения, начиная со школьников и заканчивая беременными на ранних сроках, а можно расширить этот подход за счет дополнительных этноспецифических маркеров.

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

Обе модели скрининга носителей имеют свои преимущества и ограничения (*таблица 2*), 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 скри-

Таблица 1

Уровни проведения преконцепционного скрининга [4]

Уровень 1 (минимальный)	Скрининг на муковисцидоз, спинальную мышечную атрофию, а также наследственные заболевания с учетом индивидуальной стратификации риска.
Уровень 2	Скрининг на аутосомно-рецессивные заболевания с частотой носительства $\geq 1/100$.
Уровень 3	Скрининг на аутосомно-рецессивные заболевания с частотой носительства $\geq 1/200$ и X-сцепленные заболевания
Уровень 4	Скрининг на наследственные заболевания с частотой $< 1/200$ – дополнительный выбор генов/заболеваний на усмотрение лаборатории.

Таблица 2

Преимущества и недостатки разных моделей ПС

Тип скрининга	Преимущества	Недостатки
Таргетный	• Экономически более выгоден (скринингу подвергается меньшее количество людей). • Высокий уровень выявляемости патогенных вариантов в группах повышенного риска	• Не дает достаточной информации о риске рождения больного ребенка при отсутствии частых патогенных вариантов. • Не дает достаточной информации о носительстве наследственных заболеваний в популяции. • Способствует этнической стигматизации
Популяционный	• Высокий уровень выявляемости носительства наследственных заболеваний в популяции. • Избегает этнической стигматизации	• Требуется больших экономических затрат. • Требуется квалификации медицинских работников. • Требуется больших организационных затрат

нинг носителей может быть более эффективным для выявления носителей распространенных генетических заболеваний в группах высокого риска (табл. 2) [22].

Существуют два основных способа проведения скрининга: последовательный и парный (табл. 3) [22].

Появившиеся в 2008 г. методики NGS (Next-generation sequencing), позволили быстро секвенировать нуклеотидную последовательность ДНК, РНК и другие биополимерные молекулы. Методы NGS отличаются небольшой стоимостью (за 15 лет стоимость секвенирования ДНК снизилась в 100 тысяч раз) и высокой точностью по сравнению

Таблица 3

Способы проведения преемупреконцепционного скрининга

Последовательный	Сначала тестируют одного партнера, а второго — только в том случае, если первый является носителем аутосомно-рецессивного заболевания	Обычно, в первую очередь тестируют женщину, поскольку именно ее результат важен для Х-сцепленных состояний, таких как синдром ломкой Х-хромосомы.	Является более экономичным вариантом обследования, поскольку большинству пар потребуется тестирование только одного партнера, если у тестируемого не будет установлено носительство того или иного заболевания. Позволяет проводить скрининг носительства у близких родственников (каскадное тестирование) с повышенным риском носительства генетического заболевания в семье.
Парный	Оба партнера проходят тестирование одновременно.	Два возможных результата: • повышенный риск рождения ребенка с генетическим заболеванием, если оба являются носителями одного и того же аутосомно-рецессивного заболевания или женщина является носителем Х-сцепленного заболевания • низкий риск, если пара не является носителями того же аутосомно-рецессивного заболевания, и женщина не является носителем Х-сцепленного заболевания.	Позволяет сократить время обследования, что необходимо, например, если скрининг проводится уже при беременности.

с прежними технологиями — благодаря этому генетические исследования стали доступны для врачей-клиницистов разных специальностей и для широкого круга пациентов [23].

В настоящее время доступны к использованию следующие панели молекулярно-генетического тестирования (табл. 4).

Преимущества скрининга носительства:

- Положительные результаты (с выявлением риска патологии) преконцепционного скрининга дают возможность осуществить правильный репродуктивный выбор;
- принять риск возможного рождения ребенка с наследственным заболеванием;
- вступить в естественную беременность с проведением инвазивной пренатальной диагностики в 1 триместре;
- воспользоваться методами ВРТ (в том числе, с применением ПГТ или использованием донорского биоматериала);
- полностью отказаться от беременности в пользу усыновления/удочерения ребенка;
- Правильный репродуктивный выбор ведет к снижению количества перинатальных потерь. Отрицательные результаты (без риска патологии) скрининга позволяют снизить уровень тревожности по поводу рождения ребенка с наследственной патологией.
- В рамках программ ВРТ дает возможность своевременно запланировать:
 - донорство гамет;

– проведение ПГТ.

- Положительные результаты скрининга уже при наступившей беременности дают возможность оптимизировать алгоритм ее ведения:
- осуществить грамотное медико-генетическое консультирование пары с выбором;
- оптимальных диагностических процедур для молекулярно-генетического;
- обследования плода;
- дать возможность своевременного прерывания беременности по медицинским;
- показаниям в случае выявления у плода ауто-сомно-рецессивных или Х-сцепленных;
- наследственных заболеваний.
- Положительные результаты (с выявлением риска патологии) преконцепционного скрининга позволяют понять причины потерь беременностей и тем самым уменьшить психологический груз среди тех, кто столкнулся с самопроизвольным прерыванием беременности.
- Выполнение скрининга является безопасной и простой процедурой для пациентов [4].

Проблемы внедрения преконцепционного скрининга

На пути успешной реализации расширенных программ преконцепционного скрининга существует ряд проблем.

Таблица 4

Панели молекулярно-генетического тестирования

Технология	Особенности	Плюсы	Минусы
Таргетное NGS	Включает только выбранные варианты генов, выявляемые данным методом (SNP)	• Быстрый и дешевый метод • 100% эффективность	• Отсутствуют распространённые варианты генов, характерные для той или иной популяции • Не позволяет выявлять CNV, мини и микросателлитные последовательности
Секвенирование экзона «полный экзом» «клинический экзом»	Включает более 20 тыс. генов (практически все моногенные заболевания)	• Идеально подходит для близкородственных пар • Не чувствителен к популяционным особенностям	• Высокая стоимость • 50% эффективность • Не позволяет выявлять CNV, мини и микросателлитные последовательности • Требуется наличия биоинформатической обработки данных
Секвенирование генома («геном»)	Включает весь геном человека	• Позволяет устанавливать молекулярную природу практически всех заболеваний • Не чувствителен к популяционным особенностям	• Высокая стоимость • Неизвестная эффективность • Требуется наличия биоинформатической обработки данных
Комплексный подход (секвенирование по Сэнгеру, MLPA, ПЦР)	Включает выбранные варианты генов	• Низкая стоимость • 100% эффективность	• Чувствителен к популяционным особенностям

- Основная проблема – отсутствие государственной поддержки программ расширенного скрининга носителей, и соответственно отсутствие четких алгоритмов его проведения.
- Генетическое тестирование носительства и последующее консультирование по результатам проводится лишь в нескольких специализированных центрах Российской Федерации.
- Недостаточная осведомленность медицинского сообщества о «генетических», в том числе аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных болезнях. Во многих странах, в том числе и в России, предпочтение мерам профилактики перед мерами лечения закреплено законодательно. Однако, у врачей первичного звена недостаточно информации по маршрутизации пациентов, желающих пройти обследование на эту патологию и с выявленными рисками патологии. В их компетенцию не входит консультирование по данному вопросу.
- Недостаточная информированность населения о причинах и последствиях многих генетических состояний, в том числе аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных заболеваний, и соответственно отсутствие готовности воспринимать себя как возможного носителя этих патологий, что ведет к непониманию необходимости и пользы от проведения скрининга носительства. Распространенным заблуждением является то, что скрининг не требуется, если у пары нет известной семейной истории генетического заболевания. Однако, почти 90% носителей распространенных аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных заболеваний не имеют известной семейной истории этого заболевания. При менее распространенных заболеваниях вероятность того, что семейный анамнез позволит выявить пары из группы риска, еще меньше.
- Существует проблема стигматизации в обществе. Зачастую люди не готовы к результатам скрининга носительства. Идентификация человека как носителя вызывает тревогу, хотя она часто рассеивается, если у партнера – отрицательный тест, но некоторым необходима психологическая поддержка для правильного понимания своего статуса носителя.
- Проблема осознанного выбора. Крайне важно, чтобы скрининг предлагался как вариант, а не как «рутинный тест», проводимый до беременности или на ее ранних стадиях, и чтобы люди осознанно выбирали проходить скрининг или нет. Лица и пары, планирующие пройти скрининг, должны понимать, что его результаты могут привести к непростым решениям относительно настоящих и будущих репродуктивных возможностей.

Основные репродуктивные варианты для пар с повышенным риском рождения ребенка с аутосомно-рецессивным или Х-сцепленным заболеванием

Некоторые люди опасаются, что при выявлении высокого риска развития заболевания для потомства и при подтверждении в дальнейшем наличия генетической патологии у плода их будут принуждать к прерыванию беременности. Поэтому необходимо разъяснять пациентам, что, несмотря на наличие нескольких вариантов репродуктивных решений, результаты, полученные по итогу тестирования, они могут использовать лишь как дополнительную информацию о здоровье будущего ребенка, и не обязаны предпринимать в связи с этим какие-либо меры [24].

- 1) Принятие информации о риске возможного рождения ребенка с наследственным заболеванием с отказом от каких-либо дополнительных диагностических мероприятий.
- 2) Естественная беременность с проведением инвазивной пренатальной диагностики в первом или втором триместре беременности (биопсия ворсин хориона/плаценты или амниоцентез).
- 3) Применение методик ВРТ с использованием донорской яйцеклетки, спермы или эмбриона или с проведением преимплантационной генетической диагностики (ПГД).
- 4) Полный отказ от деторождения в пользу усыновления/удочерения ребенка.

Все эти варианты доступны парам, которые узнали о своем статусе носительства до наступления беременности.

В случае получения положительных результатов скрининга уже при беременности, единственным доступным вариантом является инвазивное тестирование, что увеличивает преимущества именно пренатального скрининга на носительство.

Принятие решения после получения положительных результатов скрининга носителей может быть очень непростым.

Практические рекомендации врачам, предлагающим скрининг носительства

Конечно, обсуждение проведения скрининга носительства с возможными преимуществами и недостатками метода оптимально с врачом генетиком. И это может происходить во время медико-генетического консультирования, проводимого по другим показаниям. Поэтому необходимо направлять пациентов на консультацию к генетику при наличии показаний (приложение 1).

Однако, в настоящее время пары, планирующие беременность, редко обращаются к врачам генетикам, поэтому скрининг носительства может быть рекомендован врачами акушерами-гинекологами первичного звена (в женских консультациях или медицинских центрах) или врачами репродуктологами в центрах репродукции.

Таблица 5

Рекомендации для практикующих врачей, предлагающих скрининг носительства

Кому рекомендовать?	Всем лицам, планирующим в ближайшем или отдаленном будущем беременность, независимо от наличия или отсутствия семейного генетического анамнеза.
Когда рекомендовать?	• Идеальное время проведения скрининга – перед зачатием, так как по результатам его может быть предложен широкий спектр репродуктивных возможностей. • Возможно проведение скрининга на ранних сроках беременности (например, в рамках расширенного НИПТ)
Какой вид скрининга рекомендовать?	• При проведении обследования перед зачатием оптимальным является последовательный скрининг • При проведении обследования на ранних сроках беременности предпочтительным является парный скрининг
Какую панель скрининга рекомендовать?	Панель состояний для проведения скрининга может быть выбрана индивидуально, с учетом особенностей региона и этнической принадлежности, а также экономических возможностей пациентов. В настоящее время в РФ целесообразно включать в панель следующие патологические варианты: • Муковисцидоз • Фенилкетонурия • Спинальная мышечная атрофия • Врожденная дисфункция коры надпочечников • Нейросенсорная тугоухость Также доступны расширенные панели проверки носителей, обеспечивающие проверку большого количества вариантов.
Куда направлять для проведения скрининга?	Тестирование на статус генетического носителя должно проводиться в специализированных генетических лабораториях: • в составе государственных учреждений • в коммерческих центрах

Примечание: Объем исследования может быть различным и зависит от решения и возможностей супружеской пары. В условиях ограниченного бюджета рекомендовано начать обследование с тестирования на два самых распространенных для европейской популяции заболевания – спинальной мышечной атрофии и муковисцидоза.

При рекомендации проведения скрининга носительства, с целью гарантии соблюдения индивидуальных прав человека, необходимо соблюдение следующих принципов [20; 25; 26]:

Существует ряд вопросов, с которыми может столкнуться любой практикующий врач, предлагающий скрининг носительства (табл. 5).

1. Обследование на носительство должно быть добровольным.

2. На этапе перед проведением скрининга лица или пары должны получить полную и адекватную информацию по поводу цели, методах и возможных вариантах результатов данного обследования — дотестовое консультирование.

3. После проведения скрининга лица и пары с выявленным носительством патогенных вариантов, должны в обязательном порядке быть направлены к врачу генетику – послетестовое консультирование.

4. Данные дотестового и послетестового консультирования при проведении скрининга должны быть конфиденциальными.

5. Генетический анализ для скрининга носительства должен проводиться своевременно,

в соответствии с современными рекомендациями и в аккредитованной лаборатории (государственной или коммерческой).

6. Скрининг носительства не должен заменять собой медицинскую помощь (консультативную, клинко-диагностическую, лечебную) пациентам с уже выявленным носительством патологических вариантов.

Дотестовое и послетестовое консультирование

Дотестовое и послетестовое консультирование с соблюдением этических норм являются важнейшими компонентами скрининга носителей, позволяющими гарантировать, что отдельные лица и пары будут полностью информированы о предстоящем обследовании и о возможных последствиях результатов тестов и смогут прини-

мать обоснованные решения о своем репродуктивном здоровье.

Консультирование по скринингу носительства должно проводиться компетентными и подготовленными медицинскими работниками. В рамках проведения его во время рутинного приема целесообразно использование различных моделей предоставления информации пациентам, таких как информационные буклеты, видеоматериалы и т.д.

Дотестовое консультирование

Без проведения дотестового консультирования даже, если пациент подписывает информированное согласие на проведение генетического тестирования, это не всегда означает, что он действительно адекватно осведомлен об определенном генетическом тесте [10].

Направлено на разъяснение сути теста, его преимуществ, рисков и потенциальных результатов.

Цель:

Объяснить, что такое скрининг на носительство, как он работает и зачем проводится.

Преимущества и риски:

Подробное описание потенциальных преимуществ знания статуса носительства, таких как планирование будущих беременностей с возможностью репродуктивного выбора, а также любых ограничений или потенциальных рисков теста.

Возможные результаты:

Положительный – когда выявлено носительство
Отрицательный – когда носительство не выявлено

Информированное согласие:

Убедиться, что пациент понимает информацию и имеет возможность отказаться от теста.

Какая информация должна быть предоставлена:

1. Скрининг на носительство не является обязательным и может быть проведён в любое время.
2. Преконцепционный скрининг на носительство предпочтителен по отношению к пренатальному скринингу, поскольку он может быть менее стрессовым для пациентов с положительными результатами и позволяет в полной мере принять решение о репродуктивном здоровье. На этом этапе возможно проведение как последовательного, так и парного вида скрининга. При проведении скрининга уже во время беременности целесообразно предложить парное тестирование.
3. Скрининг на носительство не заменяет скрининг новорожденных.
4. Отрицательный результат теста снижает вероятность рождения больного ребенка, но полностью не исключает риск.
5. У носителей аутосомно-рецессивного заболевания клинические признаки или симптомы этого заболевания проявляются редко.
6. Скрининг на носительство не является тестом на все генетические заболевания.
7. У близкородственных пар риск носительства одних и тех же заболеваний повышен.
8. При проведении скрининга возможно выявление вариантов неизвестного клинического значения (CNV) — это изменения в гене, которые могут быть как связаны, так и не связаны с заболеванием. При получении таких результатов обязательной является консультация генетика.

Послетестовое консультирование

Направлено на разъяснение результатов тестирования. Должно проводиться врачом-генетиком.

Цель:

Четко объяснить результаты теста и их значения с точки зрения генетического риска с выработкой дальнейшего алгоритма обследования в случае положительных результатов

Оценка риска:

При положительных результатах - информирование по поводу заболевания, риски которого были выявлены; обсуждение дальнейших репродуктивных возможностей; оказание психологической поддержки. Обсуждение конкретных рисков рождения ребёнка с генетическим заболеванием, если оба партнёра являются носителями.

Оценка риска:

При положительных результатах - информирование по поводу заболевания, риски которого были выявлены; обсуждение дальнейших репродуктивных возможностей; оказание психологической поддержки. Обсуждение конкретных рисков рождения ребёнка с генетическим заболеванием, если оба партнёра являются носителями.

Репродуктивные варианты:

Информирование пары о доступных ей репродуктивных вариантах.

Какая информация должна быть предоставлена:

1. Информирование о заболевании, носительство которого показали результаты теста.
2. Рекомендация проведения последовательного скрининга партнеру с анализом того же патогенного варианта, что уже выявлен.
3. В случае проведения скрининга при беременности, отказе партнера от тестирования или его недоступности для тестирования, рекомендуется проведение инвазивной пренатальной диагностики.
4. Отрицательный результат теста у партнера не исключает риск рождения ребенка с данным заболеванием. Остаточный риск количественно точно оценить невозможно для большинства состояний, но он снижается.
5. Возможность получения «ложноположительных» результатов и их причины (сниженная пенетрантность известных патогенных и потенциально патогенных вариантов; противоречивая интерпретация вариантов; несовершенное компьютерное моделирование экспрессии вариантов).

В случае выявления риска носительства у обоих партнеров до зачатия

Обсуждение рисков и преимуществ различных репродуктивных методов:
- Использование ВРТ с ПГТ, донорством гамет или эмбрионов;
- Проведение ИПД при наступлении спонтанной беременности (биопсия ворсин хориона или амниоцентез);
- Полный отказ от деторождения в пользу усыновления/удочерения

В случае выявления риска носительства у обоих партнеров при беременности

Рекомендации по проведению инвазивной пренатальной диагностики (например, биопсии ворсин хориона или амниоцентеза) для определения наличия у плода заболевания, риск которого выявлен в ходе скрининга на носительство.

Показания к проведению инвазивной пренатальной диагностики в случае выявления риска носительства у одного из партнеров:

- второй партнер недоступен для тестирования;
- второй партнер отказывается от проведения последовательного тестирования;
- результаты тестирования партнера не будут готовы к моменту принятия решения о репродуктивном выборе;
- стоимость последовательного тестирования слишком высока для данной пары;
- диагностическая процедура уже запланирована по другим показаниям.

Ключевые принципы консультирования

Чёткий и недирективный подход: врач должен предоставлять информацию чётко, объективно и недирективно, чтобы дать пациентам возможность принимать самостоятельные решения;

Соблюдение автономии пациента: пациенты имеют право на осознанный выбор в отношении своего генетического здоровья и репродуктивного будущего;

Партнёрский подход: целесообразно консультирование обоих партнёров для обеспечения полного понимания и совместного принятия решений [27].

Заключение

Скрининг носительства аутосомно-рецессивных заболеваний, не является новым профилактическим методом, однако до сих пор не получил достаточного распространения.

Современные методы генетического скрининга носительства дают принципиально новые возможности для профилактики наследственных

заболеваний, как на индивидуальном, так и на государственном уровне. На индивидуальном уровне такой скрининг дает возможность проводить осознанное планирование семьи парам с высоким риском рождения больного ребенка. На государственном уровне подобный скрининг позволит снизить бремя наследственных заболеваний в популяции, сократить экономические затраты, связанные с лечением тяжелых инвалидирующих заболеваний.

На данный момент скрининг носительства в группе популяционного риска проводят на добровольной основе в рамках формирования концепции ответственного родительства за счет средств граждан и/или юридических лиц. В такой скрининг могут быть включены обязательные и дополнительные заболевания. Скрининг на обязательные заболевания, такие как муковисцидоз, СМА, ФКУ, врожденная гиперплазия коры надпочечников и нейросенсорная тугоухость, следует осуществлять во всех субъектах РФ, на всех федеральных территориях и для всех этнических групп. Скрининг же на дополнительные заболевания следует выполнять с учетом этнической принадлежности и региональных особенностей.

В программах ВРТ скрининг носительства должен быть обязательным для доноров репродуктивного материала, и проводить его следует за счет средств граждан, желающих воспользоваться донорским материалом, и/или юридических лиц, предоставляющих такие материалы.

Скрининг носительства в группе высокого риска (пациенты, имеющие больных детей или близких родственников) следует внести в перечень медицинских услуг и финансировать в рамках программы обязательного медицинского страхования. Он должен включать тестирование заболевания, носительство которого (или болезнь) установлено ранее. Скрининг на иные заболевания в этом случае может быть рекомендован только в качестве концепции ответственного родительства [1].

Приложение 1

Показания для медико-генетического консультирования

наличие в семье больного ребёнка (генное, хромосомное заболевание, ВПР, умственная отсталость);

близкородственный брак;

привычное невынашивание беременности;

неэффективные протоколы ЭКО (отдельные группы пациентов);

бесплодие неясного генеза;

тяжёлые нарушения сперматогенеза;

донорство гамет;

отдельные этнические группы;

перед проведением ЭКО;

перед вступлением в брак;

по желанию человека;

Приложение 2

Риск рождения больного ребенка при различных видах наследования



Приложение 3

Алгоритм маршрутизации при обследовании пар, планирующих беременность

Семьи с отягощенным генетическим анамнезом

- рождение детей с генетической патологией
- рождение детей с задержкой развития неустановленного генеза
- рождение детей с врожденными аномалиями развития
- установленное носительство мутаций генов в семье

↓
направление на консультацию к генетику

↓
проведение диагностических исследований при беременности согласно рекомендациям врача генетика

↓
при установленной генетической патологии – направление в центры ВРТ для планирования программ ЭКО с проведением ПГТ или использованием донорства гамет

Семьи с неотягощенным генетическим анамнезом

общее клинико-лабораторное обследование

↓
направление на консультацию к генетику:

- близкородственный брак
- привычное невынашивание беременности
- бесплодие неясного генеза
- неэффективные протоколы ЭКО (отдельные группы пациентов)
- тяжелые нарушения сперматогенеза у партнера
- отдельные этнические группы
- перед проведением ЭКО

↓
обсуждение возможности проведения преконцепционного скрининга

Приложение 4

Вид и объем скрининга в зависимости от финансовых возможностей пациентов



Литература

1. Глотов А.С., Насыхова Ю.А., Двойнова Н.М., Беспалова О.Н. и др. Перспективы прекоцепционного генетического скрининга на этапе планирования беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2023;72(6):173–92. Glotov A.S., Nasykhova Yu.A., Dvoinova N.M., Bepalova O.N. et al. Perspectives of preconception genetic screening at the pregnancy planning stage. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2023;72(6):173–92. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD622752
2. Ревазян К.З., Мешков А.Н., Ершова А.И., и др. Генетический скрининг на гетерозиготное носительство мутаций, вызывающих развитие моногенных рецессивных заболеваний. Профилактическая медицина. 2020;23(6):111–7. Revazyan K.Z., Meshkov A.N., Ershova A.I. et al. Genetic screening for heterozygous carriage of mutations causing the development of monogenic recessive diseases. Profilakticheskaya Meditsina (Preventive Medicine). 2020;23(6):111–7. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed202023062111
3. Резолюция экспертов в области медицинской генетики, членов Российского общества медицинских генетиков. Круглый стол «Определение четких критериев отбора заболеваний для скрининга носительства в Российской Федерации и критериев для определения круга лиц высокого риска, для которых такое тестирование показано»; 23 июня, 2023. Санкт-Петербург. Resolution of experts in the field of medical genetics, members of the Russian Society of Medical Genetics. Round table "Development of clear criteria for the selection of diseases for carrier screening in the Russian Federation and criteria for identifying high-risk groups for which such testing is indicated"; June 23, 2023. Saint Petersburg. (in Russian)
4. Henneman L., Borry P., Chokoshvili D., Cornel M.C. et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur. J. Hum. Genet. 2016;24(6):e1–e12. DOI: 10.1038/ejhg.2015.271
5. Gao Z., Waggoner D., Stephens M., et al. An estimate of the average number of recessive lethal mutations carried by humans. Genetics. 2015;199(4):1243–54. DOI: 10.1534/genetics.114.173351
6. Condò I. Rare Monogenic Diseases: Molecular Pathophysiology and Novel Therapies. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(12):6525. DOI: 10.3390/ijms23126525
7. Antonarakis S.E. Carrier screening for recessive disorders. Nat. Rev. Genet. 2019;20(9):549–61. DOI: 10.1038/s41576-019-0134-2
8. Талантова О.Е., Постникова Т.Б., Михайлова А.А., Беспалова О.Н. Современный взгляд на прекоцепционный скрининг. Журнал акушерства и женских болезней. 2024;73(1):14–56. Talantova O.E., Postnikova T.B., Mikhailova A.A., Bepalova O.N. Modern view on preconception screening. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2024;73(1):14–56. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD623670
9. Зинченко Р.А., Васильева Т.П., Коновалов О.Е., Комаров И.А. и др. Инвалидность и летальность при редких (орфанных) заболеваниях среди детского населения Российской Федерации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020;99(4):271–8. Zinchenko R.A., Vasilyeva T.P., Konovalov O.E., Komarov I.A. et al. Disability and mortality from rare (orphan) diseases among children in the Russian Federation. Pediatria. Journal named after G.N. Speransky. 2020;99(4):271–8. (in Russian)
10. Fridman H., Yntema H.G., et al. The landscape of autosomal-recessive pathogenic variants in European populations reveals phenotype-specific effects. Am. J. Hum. Genet. 2021;108(4):608–19. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.02.004
11. Gregg A.R., Aarabi M., Klugman S., et al. 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). Genet. Med. 2021;23(10):1793–806. DOI: 10.1038/s41436-021-01203-z
12. Kountouris P., Kousiappa I., Papasavva T., et al. The molecular spectrum and distribution of haemoglobinopathies in Cyprus: a 20-year retrospective study. Sci. Rep. 2016;6:26371. DOI: 10.1038/srep26371
13. Amato A., Cappabianca M.P., Lerone M., et al. Carrier screening for inherited haemoglobin disorders among secondary school students and young adults in Latium, Italy. J. Community Genet. 2014;5(3):265–8. DOI: 10.1007/s12687-013-0171-z
14. Ministry of Health, State of Israel. Recommendations for screening tests in the population aimed at identifying couples at risk of bearing children with severe genetic diseases. 2023. URL: <https://www.health.gov.il/English/Topics/Genetics/checks/Pages/GeneticTestingRecommendations.aspx> (дата обращения: 25.10.2023).
15. Zlotogora J. The Israeli national population program of genetic carrier screening for reproductive purposes. How should it be continued? Isr. J. Health Policy Res. 2019;8(1):73. DOI: 10.1186/s13584-019-0345-1
16. Delatycki M.B., Alkuraya F., Archibald A., et al. International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening. Prenat. Diagn. 2020;40(3):301–10. DOI: 10.1002/pd.5611
17. Archibald A.D., McClaren B.J., Caruana J., et al. The Australian Reproductive Genetic Carrier Screening Project (Mackenzie's Mission): design and implementation. J. Pers. Med. 2022;12(11):1781. DOI: 10.3390/jpm12111781
18. Romero S., Rink B., Biggio J.R. Jr., Saller D.N. Jr. Carrier screening in the age of genomic medicine. Obstet. Gynecol. 2017;129(3):e35–e40. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001951
19. ACOG Committee Opinion No. 690. Carrier screening in the age of genomic medicine. Obstet. Gynecol. 2017;129(3):e35–e40.
20. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Гембицкая Т.Е., и др. Международный опыт первичной профилактики муковисцидоза (часть вторая). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(8):160–70. Kashirskaya N.Yu., Petrova N.V., Gembitskaya T.E. et al. International experience in primary prevention of cystic fibrosis (part two). Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology). 2022;(8):160–70. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-160-170
21. Шубина Е.В., Павлова Н.С., Донников А.Е., и др. Использование экзомного секвенирования для проведения неонатального скрининга: возможности и ограничения. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022;10(4):40–6. Shubina E.V., Pavlova N.S., Donnikov A.E. et al. Using exome sequencing for newborn screening: opportunities and limitations. Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie (Neonatology: News, Opinions, Training). 2022;10(4):40–6. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-40-46
22. Rowe C.A., Wright C.F. Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service. J. Community Genet. 2020;11:21–38. DOI: 10.1007/s12687-019-00443-6
23. Eissenberg J.C. Direct-to-Consumer Genomics: Harmful or Empowering. Mo. Med. 2017;114(1):26–30.

24. Dive L., Newson A.J. Ethical issues in reproductive genetic carrier screening. *Med. J. Aust.* 2021;214(4):165–7.e1. DOI: 10.5694/mja2.50789
25. OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing. OECD Publishing. 2007. URL: <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf> (дата обращения: 29.04.2022).
26. Castellani C., Picci L., Tamanini A., et al. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA.* 2009;302(23):2573–9. DOI: 10.1001/jama.2009.1758
27. Ижевская В.Л. Этические и правовые аспекты генетического тестирования и скрининга. В кн.: Майленова Ф.Г., ред. Биоэтика и гуманитарная экспертиза: Проблемы геномики, психологии и виртуалистики. М.: Институт философии РАН; 2008. Izhevskaya V.L. Ethical and legal aspects of genetic testing and screening. In: Maylenova F.G., ed. Bioethics and humanitarian expertise: Problems of genomics, psychology and virtualistics. M.: Institute of Philosophy, Russian Academy of Sciences; 2008. (in Russian) ■



Статья на
journalgynecology.ru



URL:
<https://journalgynecology.ru/statyi/provedenie-prekonceptcionnogo-skrininga-sredi-par-planirujushhih-beremennost/>