

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.07.33-41>

Предиктивная диагностика муковисцидоза: результаты анкетирования врачей и родителей пациентов

Кондратьева Е.И.^{1,2}, Фатхуллина И.Р.^{1,2}, Ижевская В.Л.², Глотов А.С.³, Черных В.Б.², Полетаева О.О.⁴, Шерман В.Д.², Шадрина В.В.^{1,2}, Киян Т.А.^{1,2}, Ли Г.А.¹

1 – ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

2 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

3 – ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

4 – АНО ДПО Экзистенциально-гуманистическое образование 196006, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 107, к. 5

Введение. Сохранение репродуктивного здоровья и рождение здоровых детей в парах, где оба супруга являются носителями генетических нарушений, являются актуальными проблемами здравоохранения. Многие пары, планирующие беременность, не всегда осведомлены о рисках рождения ребенка с тяжелым генетическим заболеванием.

Цель: провести анализ осведомленности о дородовой профилактике и предиктивной диагностике муковисцидоза (МВ) родителей пациентов с МВ, являющихся здоровыми носителями патогенных вариантов гена *CFTR*, и медицинских работников (врачей различных специальностей), занимающихся проблемой МВ.

Методы. Проведено онлайн-анкетирование 108 родителей пациентов с МВ и 84 врачей.

Результаты. Родители пациентов с МВ и медицинские работники считали, что врачом, который первым должен объяснять родителям сущность генетического заболевания, является врач-генетик (42,9% и 42,8%, соответственно). Эта функция может быть возложена на лечащего врача по мнению 32,1% медицинских работников и 33,9% родителей. Нет единого мнения, касающегося специальности врача, который должен консультировать пациента относительно дородовой диагностики. 39,2% респондентов ответили, что это должен быть врач-генетик в медико-генетическом центре (МГЦ), 19,0% – акушер-гинеколог, 17,8% – лечащий врач ребенка из центра (отделения) МВ/пульмонологии, 7,1% – участковый педиатр, 9,5% – репродуктолог. Рождение больного ребенка в семье значимо повлияло на желание иметь детей: 35 родителей (32,3%) высказались об отказе от дальнейшего деторождения. Родители проинформировали всех членов своей семьи о рисках заболеваний в 78,7% случаев, только супруга/супругу – 13,9%, никого – 7,4% респондентов. Считали, что генетические технологии нужны для рождения здорового ребенка 86,1% родителей, но сами были готовы воспользоваться дородовой диагностикой только 42,5% родителей. Осведомлены о возможностях дородовой диагностики 79,6% респондентов, из них 41,6% знали о трех видах диагностики, включая генетический скрининг на этапе планирования новой беременности, скрининг эмбрионов и генетическую диагностику во время беременности. Данную информацию большинство опрошенных родителей получило из прессы/интернета – 29,6%, от врача МГЦ – 28,7%. Анкетирование показало низкий уровень осведомленности, как родителей, так и врачей о дородовой диагностике МВ.

Ключевые слова: анкетирование, муковисцидоз, планирование беременности, fertильность, генетическое консультирование, преимплантационное генетическое тестирование, предиктивная диагностика.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Фатхуллина И.Р., Ижевская В.Л., Глотов А.С., Черных В.Б., Полетаева О.О., Шерман В.Д., Шадрина В.В., Киян Т.А. Предиктивная диагностика муковисцидоза: результаты анкетирования врачей и родителей пациентов. *Медицинская генетика* 2024; 23(7): 33-41.

Автор для корреспонденции: Фатхуллина Ирина Ринатовна; **e-mail:** irina_hatmulina@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ФГБНУ МГНЦ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2024

Predictive diagnosis of cystic fibrosis: survey results from physicians and parents of patients

Kondratyeva E.I.^{1,2}, Fatkhullina I.R.^{1,2}, Izhevskaya V.L.¹, Glotov A.S.³, Chernykh V.B.¹,
Poletaeva O.O.⁴, Sherman V.D.¹, Shadrina V.V.^{1,2}, Kiyan T.A.^{1,2}

- 1 – Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region
626 Bolshaya Serpukhovskaya st., Moscow, 115093, Russian Federation
- 2 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation
- 3 – The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott
3, Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation
- 4 – Autonomous non-profit organization of additional professional education "Existential-humanistic education"
107, office 5 Moskovsky pr., St. Petersburg, 196006, Russian Federation

Background. The preservation of reproductive health and the birth of healthy children in couples where both spouses are carriers of genetic disorders are pressing healthcare issues. Many couples planning a pregnancy are not always aware of the risks of having a child with a severe genetic disease

Aim: to analyze the awareness of prenatal prevention and predictive diagnosis of cystic fibrosis (CF) among parents of CF patients who are healthy carriers of pathogenic variants of the *CFTR* gene, as well as among healthcare professionals (doctors from various specialties dealing with CF).

Methods. An online survey was conducted with 108 parents of CF patients and 84 physicians.

Results. Both parents of CF patients and healthcare professionals considered that the physician who should first explain the nature of the genetic disease to parents is a geneticist (42.9% and 42.8%, respectively). This responsibility can also be assigned to the attending physician, according to 32.1% of healthcare professionals and 33.9% of parents. There is no consensus on the specialty of the physician who should consult the patient regarding prenatal diagnosis. 39.2% of respondents believed this should be a geneticist in a medical genetic center (MGC), 19.0% – an obstetrician-gynecologist, 17.8% – the child's attending physician from the CF/pulmonology center, 7.1% – a district pediatrician, and 9.5% – a reproductive specialist. The birth of a sick child significantly impacted the desire to have more children: 35 parents (32.3%) expressed their decision to abstain from further childbearing. Parents informed all family members about the disease risks in 78.7% of cases, only their spouse in 13.9%, and no one in 7.4% of respondents. A total of 86.1% of parents believed genetic technologies are necessary for the birth of a healthy child, but only 42.5% were willing to use prenatal diagnosis themselves. Awareness of prenatal diagnosis options was present in 79.6% of respondents, with 41.6% knowing about three types of diagnosis, including genetic screening at the pregnancy planning stage, embryo screening, and genetic diagnosis during pregnancy. Most surveyed parents received this information from the press/internet (29.6%) or from a physician at the MGC (28.7%).

Conclusion. The survey revealed a low level of awareness among both parents and healthcare professionals regarding prenatal diagnosis of CF.

Keywords: survey, cystic fibrosis, pregnancy planning, fertility, genetic counseling, preimplantation genetic testing, predictive diagnosis.

For citation: Kondratyeva E.I., Fatkhullina I.R., Izhevskaya V.L., Glotov A.S., Chernykh V.B., Poletaeva O.O., Sherman V.D., Shadrina V.V., Kiyan T.A. Predictive diagnosis of cystic fibrosis: survey results from physicians and parents of patients. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(7): 33-41. (In Russian).

Corresponding author: Irina R. Fatkhullina; **e-mail:** irina_hatmulina@mail.ru

Funding. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the RCMG.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.07.2024

Введение

Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых моногенных заболеваний, широко распространен в различных регионах мира. Частоту рождения детей с МВ в среднем оценивают как 1 на 6000 новорожденных в мире [1], в Российской Федерации (РФ) она составляет в среднем 1:10000 новорожденных [2]. МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, заболевание

развивается в случае передачи ребенку от родителей двух патогенных вариантов в гене трансмембранных регуляторов МВ *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [3].

В большинстве случаев родители больного ребенка являются бессимптомными носителями одного патогенного варианта в гене *CFTR*, но важно то, что при

каждой беременности эта семья имеет высокий риск рождения ребенка с МВ (25%). Не все родители осведомлены о возможности профилактики данного заболевания. Одним из важнейших этапов профилактики рождения ребенка с МВ в семьях, где уже имеется больной МВ, является молекулярно-генетическое обследование родителей. Результаты генетического тестирования позволяют выбрать дальнейшую тактику – пренатальную диагностику с использованием инвазивных методов получения биоматериала плода во время беременности (хорион- и плацентобиопсию, амнио- и кордоцентез) или различные варианты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с проведением обязательного преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) эмбриона [4].

Для выполнения инвазивной диагностики во время беременности выполняют забор ворсин хориона, ткани плаценты, клеток амниотической жидкости или пуповинной крови плода через прокол передней брюшной стенки под контролем УЗИ. Полученный материал исследуют на носительство уже известных патогенных вариантов гена *CFTR* в данной семье. При отсутствии патогенных вариантов гена *CFTR* плод не будет иметь МВ. Если выявлен один патогенный вариант гена *CFTR*, то плод будет являться носителем без клинических проявлений заболевания. Если обнаружены два патогенных варианта гена *CFTR*, то диагноз МВ можно считать установленным и семья оказывается перед тяжелым решением сохранить беременность и воспитывать ребенка с МВ, или же прервать данную беременность. [5].

ПГТ является оптимальным вариантом дородового выявления моногенных заболеваний (ПГТ-М), в том числе МВ. ПГТ-М позволяет исследовать генетический статус эмбрионов, полученных при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), до переноса в полость матки и наступления беременности. При этом семья не будет стоять перед тяжелым выбором прерывания беременности и в то же время будет точно знать, что их будущий ребенок не будет страдать МВ. Одним из минусов данной процедуры является неопределенный правовой статус эмбрионов, особенно тех, которые остаются неиспользованными после процедуры [6].

В настоящее время нет исследований, посвященных изучению отношения лиц репродуктивного возраста, а также медицинских работников к профилактике наследственных заболеваний.

Цель исследования: провести анализ осведомленности о дородовой профилактике и предиктивной диагностике МВ родителей пациентов с МВ, являющихся

ся здоровыми носителями патогенных вариантов гена *CFTR*, и медицинских работников (врачей различных специальностей), занимающихся проблемой МВ.

Методы

Для проведения данного исследования были использованы две полуструктуренные онлайн-анкеты, включающие вопросы с выбором определенных ответов или возможностью дать развернутый ответ на вопрос. Анкеты были представлены на платформе Google Forms. Анкетирование проводилось при поддержке благотворительного фонда «Острова». Одна анкета предназначалась для медицинских работников, а другая – для родителей пациентов с МВ. Обе анкеты были анонимными, что обеспечивало конфиденциальность участников. Обе анкеты разработаны с использованием экспертных знаний в области медицины и психологии совместно врачами педиатрами, генетиками, репродуктологами и психологами. Вопросы в анкетах касались различных аспектов МВ, включая восприятие заболевания, доступность лечения, психосоциальные аспекты, а также отношение к профилактике генетических заболеваний.

Заполнение анкет проходило в период с 1 апреля по 15 мая 2023 года. Данные собирались и анализировались в соответствии с целями исследования.

В исследовании приняли участие 108 родителей пациентов с МВ разного возраста. Среди респондентов 65 человек (60,1%) проживали в крупных городах и мегаполисах, 24 (22,2%) – в небольших городах (менее 100 тысяч жителей) и 19 (17,5%) являлись сельскими жителями. В семьях опрошенных 58 (53,7%) матерей и 56 (51,8%) отцов имели высшее образование, 31 (28,7%) мать и 33 (30,6%) отца – среднее профессиональное образование, остальные респонденты данные не представили. В официальном браке состояли 77 (71,3%) человек. После рождения ребенка с МВ брак сохранили 53 (68,5%) респондента из 77 состоявших в браке, 8 семей распалось из-за рождения больного ребенка (7,4%), 16 (14,8%) – по другим причинам.

Заполнили анкеты 84 врача различных специальностей: 31 педиатр (36,9%), 25 пульмонологов (29,8%), 13 генетиков (15,5%), остальные 15 человек (17,8%) – врачи различных специальностей (терапевт, психиатр, репродуктолог, бактериолог, кардиолог, аллерголог-иммунолог, оториноларинголог, неонатолог, психолог, гастроэнтеролог, клинический фармаколог, реаниматолог) (рис. 1). 18 (21,4%) врачей имели стаж работы по специальности 30-40 лет, по 16 (19,0 %)

участников было в группах со стажем 10–15 лет и 20–30 лет, 10 врачей (11,9%) – со стажем 15–20 лет, 3 (3,6%) – более 40 лет, 20 (23,8%) – со стажем менее 10 лет.

Результаты

Результаты опроса родителей пациентов с МВ

39 родителей (36,1%) ответили, что первым врачом, который информировал их о МВ, его причинах и проявлениях, был врач-генетик медико-генетического центра/консультации (МГЦ), 37 человек (34,3%) получили данную информацию от лечащего врача ребенка из центра (отделения) МВ/пульмонологии, 22 (20,4%) родителя не получили объяснений от медицинских работников, 10 (9,2%) затруднялись ответить.

При первичном обращении к врачу 65 (60,2%) семей были направлены на медико-генетическое консультирование, 37 (34,3%) участников анкетирования не получили информацию о необходимости посещения МГЦ. На момент анкетирования ДНК-диагностика была проведена лишь 65 пациентам с установленным диагнозом МВ (60,2%). О рисках возможного повторного рождения ребенка с МВ врачи объяснили 75 (69,4%) родителям, 23 (21,3%) человека не получали данную информацию, остальные 9 (8,3%) затруднялись ответить.

Проинформировали всех своих близких родственников о возможных рисках рождения детей с МВ 85 (78,7%) родителей, 15 (13,9%) человек – только су-

пруга/супругу, не оповестили никого из членов семьи 8 (7,4%) человек.

До рождения в семье больного МВ ребенка большее количество респондентов – 51 человек (47,2%) – планировали иметь двоих детей, 28 (25,9%) участников – троих детей, 9 (8,3%) – одного ребенка, 4 (3,7%) – четверых, остальные 15 (13,8%) человек затруднялись ответить. Появление в семье ребенка с МВ у 35 (32,3%) родителей способствовало нежеланию в дальнейшем иметь детей. Решили в будущем увеличивать семью 37 (34,2%) участников исследования. На решение о дальнейшем деторождении у 20 (18,5%) человек не повлияло рождение ребенка с МВ, поскольку они не планировали иметь больше детей. Остальные 14 (12,9%) респондентов затруднялись ответить.

Считали, что применение генетических технологий для рождения здорового ребенка нужно 93 (86,1%) человека, не нужно – 6 (5,5%) ответивших на вопросы анкеты, а 9 (8,3%) родителей затруднялись ответить на данный вопрос. Были осведомлены о возможностях дородовой диагностики 86 (79,6%) респондентов, из них 45 (41,6%) интервьюируемых знали о трех видах диагностики, включая генетический скрининг на этапе планирования новой беременности, скрининг эмбрионов и генетическую диагностику во время беременности. Данную информацию большинство опрошенных – 32 (29,6%) – получило из прессы/интернета, от врача МГЦ – 31 (28,7%) человек, от врача из центра МВ/пульмонологии – 11 (10,1%) человек.

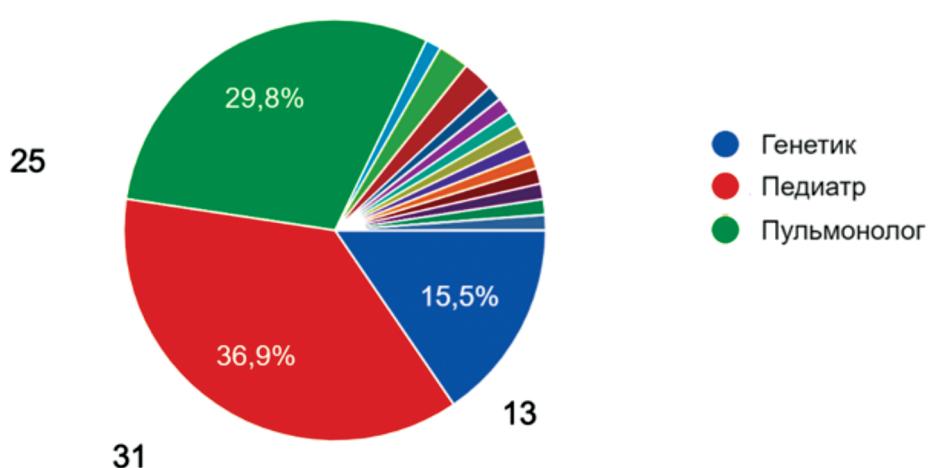


Рис. 1. Специальности врачей, заполнивших анкеты (n/%).

Fig. 1. Specialties of doctors who completed the questionnaires (n/%).

Не знал ничего о дородовой диагностике 21 (19,4%) респондент.

В необходимости дородовой диагностики врачи убеждали лишь 12 (11,1%) семей. Не получили информацию о процедуре дородовой диагностики и риске прерывания беременности от медицинских работников 54 (50,0%) человека, остальные 41 (37,9%) затруднились ответить. После беседы с врачом о дородовой диагностике, значение риска прерывания беременности запомнили лишь 11 (10,1%) участников.

После информирования о методах дородовой диагностики 26 (24,0%) родителей сообщили об изменении решения относительно дальнейшего деторождения в пользу рождения здорового ребенка, 12 (11,1%) человек ответили, что будут планировать последующие беременности и роды независимо от наличия заболевания у будущих детей, 33 (30,5%) интервьюируемых не планировали деторождение в будущем и затруднялись ответить 37 (34,2%) родителей.

На вопрос «Рассматриваете ли вы возможность воспользоваться дородовой диагностикой?» 46 (42,5%) родителей ответили положительно, 6 (5,5%) опрашиваемых ответили отрицательно т.к. «хочу родить ребенка, независимо от того, будет ли он здоров, или болен», затруднялись с ответом 46 (42,5%) человек, и 10 (9,2%) участников останавливали большие материальные затраты на данное исследование. Согласно результатам анкетирования, к моменту опроса уже воспользовались дородовой диагностикой однократно 16 (14,8%), 2 и более раз – 6 (5,5%) человек.

Выбор дородовой диагностики во время беременности несет в себе риск её прерывания при выявлении генетического заболевания плода. Возможное принятие сложного решения о прерывании беременности в случае поражения плода МВ отмечали 55 (50,9%) респондентов, решение о сохранении беременности, несмотря на 100% вероятность наличия МВ у будущего ребенка – 20 (18,5%) участников, затруднялись ответить 32 (29,6%).

Результаты опроса врачей

Ответы на вопрос «Врач какой специальности первым должен объяснять родителям о сущности генетического заболевания?» разделились: 36 (42,8%) врачей считали, что это необходимо сделать врачу-генетику в МГЦ, 27 (32,1%) участников – лечащему врачу ребенка из центра МВ или пульмонологического отделения, 18 (21,4%) человек – участковому педиатру, 3 (3,5%) врача считали, что данную информацию необходимо объяснять родителям всем перечислен-

ным выше специалистам. При этом только 30 (35,7%) из 84 опрошенных врачей всегда направляли семьи на медико-генетическое консультирование, 31 (36,9%) специалист – направлял иногда, никогда не направляли – 15 (17,8%) медицинских работников, из них 3 врача-пульмонолога, 7 педиатров, остальные 5 являлись врачами других специальностей.

Информируют обоих родителей пациента с МВ о повторном риске заболевания у потомства 49 (58,3%) врачей, 16 (19,0%) специалистов информируют только мать, 13 (15,4%) врачей не информируют никого из родителей (из них 4 педиатра и 2 пульмонолога, остальные – врачи других специальностей) (рис. 2). Возможно, это связано с тем, что врач-генетик сам консультирует пациентов и не видит необходимости направлять еще на одну подобную консультацию.

Среди медицинских работников нет единого мнения в вопросе, врач какой специальности должен первым объяснить родителям детей с МВ о дородовой диагностике. Так, 33 (39,2%) респондента ответили, что это должен быть врач-генетик в МГЦ, 16 (19,0%) – акушер-гинеколог, 15 (17,8%) – лечащий врач ребенка из центра (отделения) МВ/пульмонологии, 6 (7,1%) – участковый педиатр, 8 (9,5%) – репродуктолог и 5 (5,9%) человек считают, что это должны делать все вышеупомянутые специалисты.

К профилактике МВ, как к важной и нужной процедуре, относятся 70 (83,3%) врачей разных специальностей, а 4 (4,7%) специалиста, в числе которых врач пульмонолог и два врача-педиатра, считают, что ее не надо применять, так как современное лечение позволяет продлить жизнь больного с МВ; 9 (10,7%) респондентов затруднились ответить.

На вопрос: «Какие трудности называют родители при выборе дородовой диагностики?», 39 (46,4%) врачей отмечают, что родители не хотят прерывать беременность по разным причинам, 4 (4,7%) участника исследования считают, что родители не хотят использовать технологию ЭКО для выбора здорового эмбриона с целью дальнейшей беременности, 17 (20,2%) специалистов получают от родителей отрицательный ответ из-за отсутствия материальных возможностей.

Таким образом, данные опроса выявили разнообразные точки зрения медицинских специалистов различных областей на вопрос предиктивной диагностики МВ. Особенно следует отметить отсутствие единодушного мнения относительно необходимости обсуждения данной темы с родителями и индивидуального подхода к вопросам пренатальной диагностики.

Обсуждение

В настоящее время в РФ не существует государственной программы генетического консультирования населения, скрининга на носительство мутаций тяжелых наследственных заболеваний, в том числе МВ. Во многих регионах отсутствует возможность получить генетическое консультирование в центрах, в которых выполняют ЭКО и ПГТ. Кроме того, донорам половых клеток законодательно не обязательно проводить генетические тесты на носительство частых патогенных вариантов (мутаций) распространенных наследственных заболеваний. С другой стороны, супружеские пары, не имеющие МВ, также могут иметь репродуктивные проблемы и нуждаться в ЭКО. Но даже в специализированных репродуктивных центрах встречаются случаи рождения детей с подтвержденным диагнозом МВ, возникшим в результате процедур ЭКО с донорскими (4 случая) или собственными гаметами (один случай) [7].

Потребность в дородовой диагностике наследственных заболеваний продолжает оставаться высокой. Более того, в последнее время число инвазивных пренатальных диагностик выросло в связи с ростом частоты идентификации генов, ответственных за наследственные заболевания и по причине совершенствования методов молекулярной диагностики. Продолжает расти запрос на неинвазивный пренатальный

скрининг. Однако его основная сфера применения – это выявление анеуплоидий и микроделеций, и только в небольшом количестве случаев – при аутосомно-рецессивных заболеваниях с установленными родительскими мутациями [8].

Проведенное исследование позволило определить некоторые «точки опоры» для дальнейшего развития программ профилактического скрининга.

Во-первых, это особенности первичной консультации по результатам генетического обследования пациентов. Большинство респондентов как врачей, так и пациентов, полагает, что ключевым специалистом для объяснения причин заболевания является врач-генетик или лечащий врач. Однако не все врачи придерживаются необходимости профилактических программ обследования. Более того, только чуть больше трети специалистов отправляют семьи на медико-генетическую консультацию, что подтверждается и данными опроса родителей детей с МВ. Данный факт указывает на необходимость совершенствования образовательных программ для врачей различных специальностей.

Во-вторых, это планы на будущее. Несмотря на то, что почти 60% врачей информируют обоих родителей пациента с МВ о повторном риске заболевания у потомства, а сами пациенты активно информируют всех членов своей семьи о рисках заболеваний (79%), рождение больного ребенка значительно влияет на желание иметь еще детей в этой семье. Отказываются от дальнейшего

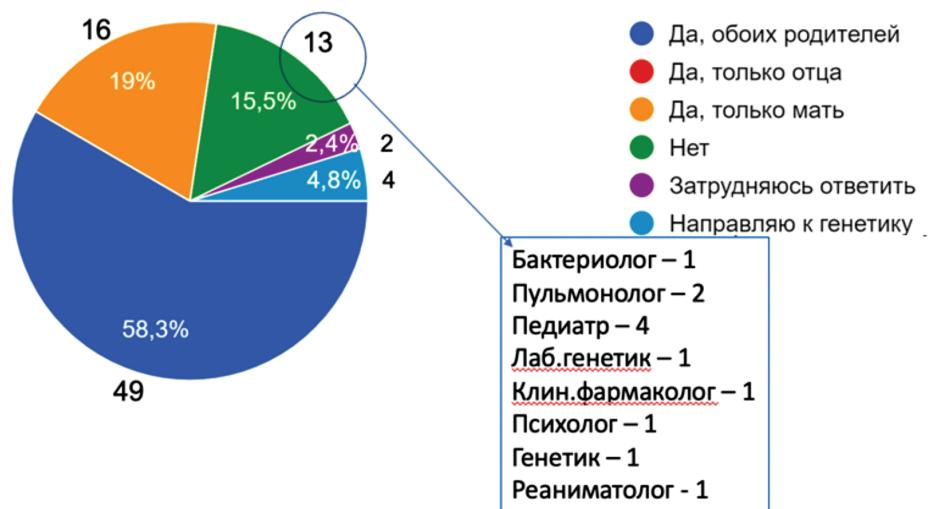


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос «Приходилось ли Вам информировать членов семьи пациента о рисках заболевания?» (n/%).

Fig. 2. Distribution of responses to the question “Have you had to inform the patient’s family members about the risks of the disease?” (n/%).

деторождения 32,3% семей. Это подчеркивает необходимость дополнительных консультаций таких семей о возможностях дородовой диагностики и значимость психологической помощи. Тем более, что согласно опросу, примерно 86% респондентов полагают, что генетические технологии для рождения здорового ребенка нужны. О возможностях дородовой диагностики осведомлены 80% респондентов, а почти 42% знают о трех видах диагностики, включая генетический скрининг на этапе планирования новой беременности, скрининг эмбрионов и генетическую диагностику во время беременности.

В-третьих, это информирование о профилактике наследственных заболеваний и дородовой диагностике. Важным этапом в дородовой диагностике является консультация семей на этапе планирования беременности. Однако в настоящее время среди медицинских работников нет консенсуса о том, кто ее должен проводить, хотя почти 40% отводят на эту роль врачу-генетику. Это косвенно подтверждает опрос родителей – информацию о возможностях генетических технологий они получают в большей степени из прессы и интернета, чем от врачей. К тому же, только 83% медицинских работников считают профилактику МВ полезной процедурой. Безусловно, полученная информация настороживает и требует более четкой позиции по этим вопросам профессионального сообщества. Интернет не должен быть основным источником «правдивой информации», а врач должен оставаться лицом, которое информирует о видах медицинской помощи.

В-четвертых, это конкретные планы семьи на рождение здоровых детей. Здесь необходимо отметить, что большинство опрошенных семей с МВ (42,5%) все-таки планирует дородовую диагностику, и лишь немногие считают ее материальным бременем (9%). Более того, если происходит дополнительное информирование родителей о возможностях и методах дородовой диагностики, то 24% меняют свое отношение к данному виду планирования рождения детей, и лишь 11% хотят родить ребенка независимо от того, будет ли он здоров или нет. Важным аспектом продолжает оставаться вопрос о прерывании беременности (в случае проведения пренатальной диагностики) – 51% его отмечают. Но, с учетом того, что более 20% респондентов уже воспользовались данным видом обследования, этот выбор уже пациентами был принят. В целом стоит отметить, что большинство семей с МВ по-прежнему более осведомлены о пренатальной диагностике, чем о ПГТ. Однако ПГТ несет гораздо меньше психологических проблем и кажется более перспективным [9].

Узнать о рисках наследования МВ, не дожидаясь рождения больного ребенка, можно, пройдя исследование на носительство патогенных вариантов в гене *CFTR* обоим родителям. Семьям, где есть ребенок с МВ, необходимо предложить консультацию генетика для получения информации о типе наследования заболевания и возможностях последующего планирования деторождения и о высоком риске (25%) того, что родившийся ребенок может быть болен МВ. Так же должны быть обследованы сибы больного, независимо от результатов неонатального скрининга, для выявления носительства и дальнейшего планирования деторождения. Скрининг на носительство МВ следует предлагать всем женщинам, планирующим беременность или уже беременным.

Анализ статей в библиотеках Cochrane и Medline, относящихся к ПГТ, показывает, что этот метод является альтернативой пренатальной диагностике для выявления генетических нарушений у пар, подверженных риску передачи генетического заболевания своему потомству [10].

В настоящее время разрабатывается метод неинвазивного ПГТ с использованием отработанной культуральной среды для эмбрионов, который может обеспечить более простой, безопасный и менее дорогостоящий подход к данному тестированию и обеспечить широкий доступ к генетическому анализу эмбрионов [11].

При проведении генетического обследования могут быть выявлены носители патогенных вариантов гена *CFTR*.

Это возможно при:

- пренатальной диагностике при желании будущих родителей узнать, являются ли они носителями патогенного варианта гена *CFTR*;
- обследовании членов семьи, где уже есть больные МВ;
- случайно при молекулярно-диагностическом обследовании на другие наследственные заболевания;
- проведении неонатального скрининга на МВ.

Поскольку гетерозиготы несут только один патогенный вариант гена *CFTR*, у них экспрессируется вдвое меньше каналов *CFTR*, чем у людей без патогенных вариантов *CFTR*, что может объяснить повышенный риск заболеваний дыхательных путей у гетерозигот [12]. Носители патогенных вариантов гена *CFTR* подвергаются повышенному риску некоторых состояний, связанных с МВ, таких как хронический панкреатит, сахарный диабет и бронхэкстазы [13], некоторые носители заражаются необычными легочными инфекциями (например, нетуберкулезными микобактериальными инфекциями) [14].

Предлагаемые рекомендации по наблюдению и обследованию гетерозиготных носителей вариантов гена *CFTR*

Suggested recommendations for medical monitoring of heterozygous *CFTR* gene variants carriers

Носитель	Наблюдение	Кратность обследований
одного патогенного варианта гена <i>CFTR</i> , ассоциированного с панкреатитами ¹	– амилаза крови – липаза крови – УЗИ ЖКТ	1 раз в год, по показаниям – чаще
одного патогенного варианта гена <i>CFTR</i> , ассоциированного с бесплодием ¹	– консультация репродуктолога; – консультация генетика; – консультация андролога/гинеколога	в возрасте 15 лет
одного патогенного варианта гена <i>CFTR</i> ^{2,3}	– консультация генетика – обследование партнера при планировании беременности/семьи	при достижении репродуктивного возраста

¹ Согласно базе данных OMIM <https://www.omim.org/>

² Согласно базе данных CFTR2 <https://cftr2.org/>

³ Согласно базе CFTR France <https://cftr.iurc.montp.inserm.fr>

При выявлении носителей патогенных вариантов *CFTR* возможно их дальнейшее динамическое наблюдение и обследование (таблица).

Заключение

Таким образом, анкетирование показало низкий уровень осведомленности как родителей, так и врачей относительно дородовой диагностики МВ. В настоящее время, когда таргетная терапия этого заболевания значительно улучшает качество жизни людей с МВ, вопросы о деторождении становятся все более актуальными для пациентов. Знание о доступных скрининговых тестах, понимание их ограничений и преимуществ имеет важное значение для всех специалистов здравоохранения. Образование в области генетической медицины должно быть улучшено, а доступ к консультациям и генетическим тестам должен быть обеспечен на более широком уровне. Имея эти знания и опыт, врачи смогут предоставлять специализированную помощь и поддержку родителям при планировании семьи и принятии обоснованных репродуктивных решений. Только путем повышения осведомленности и обеспечения доступа к соответствующей медицинской помощи можно значительно снизить риск рождения детей с наследственными заболеваниями, сохранить здоровье будущих поколений и улучшить качество жизни семей, сталкивающихся с этими проблемами.

Литература

- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Шерман В.Д., Кучев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(3): 12–19. doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19
- Муковисцидоз. Издание 2-е., переработанное и дополненное (под ред. Каширской Н.Ю., Капранова Н.И. и Кондратьевой Е.И.). М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021. 680 с.
- Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. N 15-4/И/2-1217 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/> (дата обращения 12.04.2024)
- Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Кащеева Т.К., Кузнецова Т.В. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы, 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020, 503 с.
- Курило Л.Ф. Развитие эмбриона человека и некоторые морально-этические проблемы методов вспомогательной репродукции. Проблемы репродукции. 1998; 3: 39-47.
- Yaneva N., Baycheva M., Kostova P., et al. Preventable Hazards from in Vitro Fertilization – A Case Series of CF Patients from Bulgaria. *Balkan J Med Genet.* 2023;26(1):83-88. doi: 10.2478/bjmg-2023-0001.
- Breviglieri G., D’Aversa E., Finotti A., et al. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(2):291-299. doi: 10.1007/s40291-019-00385-2
- Глотов А.С., Насыхова Ю.А., Двойнова Н.М. и др. Перспективы пренконцепционного генетического скрининга на этапе планирования беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2023;72(6):173–192. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD622752>
- Audibert F., Wilson R.D., Allen V., et al. Genetics Committee. Preimplantation genetic testing. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Aug;31(8):761-75. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34284-0.
- Lledo B., Morales R., Antonio Ortiz J., et al. Noninvasive preimplantation genetic testing using the embryo spent culture medium: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023 Aug 1;35(4):294-299. doi: 10.1097/GCO.0000000000000881.
- Shah V.S., Ernst S., Tang X.X., et al. Relationships among CFTR expression, HCO3- secretion, and host defense may inform gene-

- and cell-based cystic fibrosis therapies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 May 10;113(19):5382-7. doi: 10.1073/pnas.1604905113.
13. Miller A.C., Comellas A.P., Hornick D.B., et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jan 21;117(3):1621-1627. doi: 10.1073/pnas.1914912117.
 14. Polgreen P.M., Comellas A.P. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. *Annu Rev Med.* 2022 Jan 27; 73:563-574. doi: 10.1146/annurev-med-042120-020148.

References

1. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
2. Sherman V.D., Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Otsenka effektivnosti neonatal'nogo skrininga na mukovistisidoz v Rossiiyiskoy Federatsii [Effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii (Clinical Practice in Pediatrics).* 2022; 17(3): 12–19. (In Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-193.
3. Mukoviscidoz. Izdaniye 2-ye., pererabotannoye i dopolnennoye (pod red. Kashirskoy N.YU., Kapranova N.I. i Kondrat'yevoy Ye.I.) [Cystic fibrosis. 2nd ed., revised and enlarged (ed. by Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. and Kondratyeva E.I.)]. Moscow: MEDPRACTICA-M, 2021. 680 p. (In Russ.)
4. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 15 fevralya 2019 g. N 15-4/I/2-1217 O napravlenii klinicheskikh rekomendatsiy (protokola lecheniya) "Vspomogatel'nyye reproduktivnyye tekhnologii i iskusstvennaya inseminatsiya" [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 15, 2019 No. 15-4/I/2-1217 On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) "Assisted reproductive technologies and artificial insemination"]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/> (date of access 12.04.2024) (In Russ.)
5. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Kashcheyeva T.K., Kuznetsova T.V. Prenatal'naya diagnostika nasledstvennykh bolezney. Sostoyaniye i perspektivy, 2-ye izd., pererab. i dop. [Prenatal diagnostics of hereditary diseases. Status and prospects, 2nd ed., revised and enlarged]. St. Petersburg: Eco-Vector, 2020, 503 p. (In Russ.)
6. Kurilo L.F. Razvitiye embriona cheloveka i nekotoryye moral'no-etichekiye problemy metodov vspomogatel'noy reproduktsii [Human embryo development and some moral and ethical problems of assisted reproduction methods]. *Problemy reproduktsii [Russian Journal of Human Reproduction].* 1998; 3: 39-47. (In Russ.)
7. Yaneva N., Baycheva M., Kostova P., et al. Preventable Hazards from in Vitro Fertilization - A Case Series of CF Patients from Bulgaria. *Balkan J Med Genet.* 2023;26(1):83-88. doi: 10.2478/bjmg-2023-0001.
8. Breveglieri G., D'Aversa E., Finotti A., et al. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(2):291-299. doi: 10.1007/s40291-019-00385-2
9. Glotov A.S., Nasykhova Y.A., Dvoynova N.M., Bespalova O.N., Kogan I.Y. Perspektivy prekonseptsiyonnogo geneticheskogo skrininga na etape planirovaniya beremennosti [Prospects for preconception genetic screening at the pregnancy planning stage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of obstetrics and women's diseases].* 2023;72(6):173–192. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD622752> (In Russ.)
10. Audibert F., Wilson R.D., Allen V., et al. Genetics Committee. Preimplantation genetic testing. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Aug;31(8):761-75. English, French. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34284-0.
11. Lledo B., Morales R., Antonio Ortiz J., et al. Noninvasive preimplantation genetic testing using the embryo spent culture medium: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023 Aug 1;35(4):294-299. doi: 10.1097/GCO.0000000000000881.
12. Shah V.S., Ernst S., Tang X.X., et al. Relationships among CFTR expression, HCO3- secretion, and host defense may inform gene- and cell-based cystic fibrosis therapies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 May 10;113(19):5382-7. doi: 10.1073/pnas.1604905113.
13. Miller A.C., Comellas A.P., Hornick D.B., et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jan 21;117(3):1621-1627. doi: 10.1073/pnas.1914912117.
14. Polgreen P.M., Comellas A.P. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. *Annu Rev Med.* 2022 Jan 27; 73:563-574. doi: 10.1146/annurev-med-042120-020148.