

Оценка отношения женщин к скринингу на носительство мутаций в генах наследственных заболеваний

Зобкова Г.Ю.¹, Баранова Е.Е.¹, Демикова Н.С.¹, Донников А.Е.², Подзолкова Н.М.¹

1 — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России
125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

2 — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова»
117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель: определение и анализ отношения женщин к прохождению скрининга на носительство мутаций в генах наиболее частых аутосомно-рецессивных заболеваний.

Методы. Для исследования была разработана анкета, содержащая 11 вопросов, позволяющих оценить отношение женщин к различным видам диагностики. В анкетировании принимали участие 244 женщины фертильного возраста от 18-50 лет.

Результаты. Желание пройти исследование на носительство перед зачатием изъявили 81,1% респондентов. 64,3% поддержали бы своего партнера при установлении у него статуса носительства и совместно обратились к врачу. Пройти пренатальную диагностику после установления статуса носительства у обоих партнеров хотели бы 60,7% респондентов.

Выводы. В целом, женщины положительно отнеслись к возможности проведения исследования на носительство. Также было отмечено, что результаты исследования мало отразятся на отношениях в уже зарегистрированных браках.

Ключевые слова: носительство генов наследственных заболеваний, генетический риск, скрининг.

Для цитирования: Зобкова Г.Ю., Баранова Е.Е., Демикова Н.С., Донников А.Е., Подзолкова Н.М. Оценка отношения женщин к скринингу на носительство генов наследственных заболеваний. *Медицинская генетика* 2019; 18(9): 19-23

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.19-23

Автор для корреспонденции: Зобкова Гаухар Юрьевна; **e-mail:** zobkova.dna@gmail.com

Финансирование. Отсутствует

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 18.09.2019

Evaluation of women's attitude to carrier screening

Zobkova G.Yu.¹, Baranova E.E.¹, Demikova N.S.¹, Donnikov A.E.², Podzolkova N.M.¹

1 — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare
Barykadnaya st. 2/1, bild.1, 125993 Moscow, Russia

2 — Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Academician Oparin st., 4, 117997 Moscow, Russia

Purpose: the study aim was to determine and analyze woman's attitude to carrier screening of the most common autosomal recessive diseases.

Methods. For the study, a questionnaire was developed containing 11 questions to assess the attitude of women to various types of diagnostics. The survey involved 244 women of reproductive age from 18 till 50 years.

Results. 81.1% of respondents expressed a desire to undergo carrier screening before conception. 64.3% would support their partner when partner's carrier status established and consulted with doctor together. 60.7% of respondents would like to undergo pre-natal diagnostic after establishing the status of carriage in both partners.

Conclusion. In general, women reacted positively to the possibility of passing carrier screening. It was also noted that the results of the screening will have low effect on the married couples.

Keywords: carrier testing, genetic risk, screening.

For citation: Zobkova G.Yu., Baranova E.E., Demikova N.S., Donnikov A.E., Podzolkova N.M. Evaluation of women's attitude to carrier screening. *Medical genetics* 2019; 18(9): 19-23 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.19-23

Corresponding author. Zobkova Gaukhar; **e-mail:** zobkova.dna@gmail.com

Funding. The research had no funding

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

Accepted: 18.09.2019

Введение

Вероятность рождения ребенка с наследственным заболеванием есть даже у совершенно здоровых родителей. Это может произойти, например, в том случае, если оба партнера являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Было установлено, что каждый человек в среднем имеет около 2–3 известных мутации тяжелых аутосомно-рецессивных заболеваний [1]. Несмотря на то, что будущие родители могут не знать о генетическом риске, вероятность рождения больного ребенка в случае, когда оба родителя являются носителями мутаций одного и того же аутосомно-рецессивного заболевания, составляет 25%. Рождения больного ребенка в браке двух носителей можно избежать, если заранее выявлять носительство генов, вызывающих генетические заболевания.

Исследование на носительство проводится в мировой практике достаточно давно, наиболее известные примеры заболеваний, на которые проводится скрининг носительства: болезнь Тея-Сакса, серповидноклеточная анемия и бета-талассемия. Скрининг носительства этих заболеваний проводится в популяциях и этнических группах с высокой частотой указанных болезней. Однако список исследуемых заболеваний со временем расширяется и включает в себя не только заболевания, характерные для определенных популяций, но и другие аутосомно-рецессивные болезни. Так, в США исследование на носительство мутаций гена муковисцидоза предлагается всем лицам репродуктивного возраста вне зависимости от семейного анамнеза [2, 3]. Тест на носительство муковисцидоза предлагается населению в Австралии [4] и Италии [5]. В Израиле при установлении статуса носительства какого-либо заболевания у обоих супругов, проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) оплачивает государство [6]. Показано, что прекоцепционное тестирование на носительство помогает заметно снизить частоту заболеваний [1].

Стандартный протокол проведения подобного скрининга состоит из трёх этапов: 1) диагностика гетерозиготного носительства только у женщин; 2) тестирование партнера в случаях, когда на 1-м этапе был получен положительный результат; 3) ВРТ, если у обоих супругов выявлено носительство [7, 9, 10].

На территории Российской Федерации существует ряд аутосомно-рецессивных заболеваний с достаточно высокой частотой носительства [8]. Из-за своей распространенности они достаточно хорошо изучены, однако исследований отношения жителей РФ, в частности женщин, на возможное проведение подобных исследований до настоящего времени не проводилось.

Поэтому целью данного исследования стал анализ отношения женщин к скринингу на носительство мутаций в генах наиболее частых аутосомно-рецессивных заболеваний.

Методы

Для исследования отношения женщин к новому виду скрининга была разработана анкета, содержащая 11 вопросов, позволяющих получить сведения о социально-демографических характеристиках и оценить отношение к различным видам диагностики.

В анкетировании принимали участие 244 женщины фертильного возраста от 18 до 50 лет. Опрос проводился на следующих базах: родильный дом Городской клинической больницы имени Д.Д. Плетнёва, женская консультация городской клинической больницы имени Д.Д. Плетнёва и женская консультация городской поликлиники № 191 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Перед началом анкетирования респондентам было предложено ознакомиться с информацией о нем и подписать информированное согласие. Участники исследования были проинструктированы о целях опроса, им в понятной и доступной форме были изложены основные принципы наследования признаков (заболеваний) и скрининга на выявление носительства. Результаты анкетирования были обработаны в программе Statistica 12.

Результаты

Социально-демографические данные

Социально-демографические данные участников опроса приведены в **табл. 1**. Средний возраст участниц составил 29,4 лет, медиана — 29,5. В браке состояло 159 женщин (65,2%), имели партнера без зарегистрированного брака 72 женщины (29,5%), количество женщин без партнеров составляло 13 (5,3%). Большинство женщин указало, что не состоит в кровнородственном браке — 217 (88,9%), 6 женщин отметили, что являются кровными родственниками с партнером в третьей и четвертой степени родства (2,5%) и 8 (3,3%) затруднились с ответом. Получили высшее образование 57,8% участниц, средне-специальное — 20,1%. Доли респондентов с неполным средним, средним и неполным высшим образованием составляли 2,9%, 9,4% и 9,8% соответственно. Отсутствие детей отметили 49,6% анкетированных, у 38,1% был 1 ребенок, у 11,5% два и у 0,8% более двух. При этом 3 респондента (1,2%) отметили, что у их детей имеется наследственное заболевание, еще 3 (1,2%) указали, что у детей имеется задержка развития, но диагноз не установлен.

Репродуктивные планы и отношение к внутриутробной диагностике заболевания

Мы попытались выяснить отношение женщин к пренатальной диагностике наследственного заболевания и возможности прерывания беременности при выявлении заболевания у будущего ребенка. Данные приведены в **табл. 2**.

Мнения относительно прерывания беременности в случае диагностики у плода тяжелой патологии разделились. Большинство женщин (51,5%) ответили, что прервали бы беременность, 42,9% сохранили, 1,5% сохранили бы беременность, но отказались от рожденного ребенка и 4,1% затруднились ответить.

На вопрос «В каком случае Вы бы прошли генетическую диагностику до зачатия» 3,3% ответили, что прошли бы, если бы заболевание привело к тяжелой

умственной отсталости и/или инвалидности у будущего ребенка, 7,4% — что прошли бы в случае ранней смерти будущего ребенка и большинство (89,3%) выбрали вариант «во всех перечисленных случаях», включая легкую степень умственной отсталости, и инвалидность.

Желание пройти диагностику перед зачатием изъявили 81,1% респондентов и 18,9% отказались бы от предложенной диагностики.

Более половины (64,3%) анкетированных женщин поддержали бы своего партнера при установлении у него статуса носительства и совместно обратились к врачу. При этом 23,4 % указали, что отношение к партнеру не изменилось бы в случае рождения здорового ребенка, 0,8% отказались бы от рождения общего ребенка и 4,5% предпочли не знать о статусе носительства партнера.

Таблица 1

Социально-демографические данные участников опроса

Вопросы	Количество ответов (n)	%
1. Возраст		
18-34 лет	207	84,8
35-50 лет	37	15,2
2. Брачный статус		
Я замужем (брак зарегистрирован)	159	65,2
Есть партнер (брак не зарегистрирован)	72	29,5
Нет партнера	13	5,3
3. Кровное родство с партнерами		
Состою в кровном родстве с партнером	6	2,5
Не состою в кровном родстве с партнером	217	88,9
Не знаю	8	3,3
4. Образование		
Неполное среднее	7	2,9
Среднее	23	9,4
Средне-специальное	49	20,1
Неполное высшее	24	9,8
Высшее	141	57,8
5. Наличие детей		
Детей нет	121	49,6
1 ребенок	93	38,1
2 ребенка	28	11,5
Более двух детей	2	0,8
6. Наличие наследственных заболеваний у детей		
Дети здоровы	123	50,4
У детей есть наследственное заболевание	3	1,2
У ребенка присутствует задержка развития, но диагноз не установлен	3	1,2

Пройти пренатальную диагностику после установления статуса носительства у обоих партнеров хотели бы 60,7% респондентов, 12,7% предпочли не знать статус будущего ребенка и 26,6% уточнили, что прошли бы диагностику, но только в случае, если заболевание было бы тяжелым.

Среди указанных ответов можно было проследить определенные корреляции. Так, женщины (126 чел.) отметившие вариант «Прервала бы беременность» в 7 вопросе, чаще выбирали прохождение преконцепционного скрининга и инвазивной пренатальной диагностики ($p < 0,05$). Из 126 женщин, выбравших прерывание беременности, 124 выразили желание пройти скрининг на носительство до зачатия и 96 пройти пренатальную диагностику.

Кроме того, наблюдалась зависимость между брачным статусом женщины и изменением отношения к

партнеру после установления у него статуса носительства ($p < 0,05$). Так, из 159 замужних женщин 125 не изменили бы отношение к супругу и обратились бы к врачу за помощью. Среди женщин, не имеющих партнера, и респондентов с незарегистрированным браком подобных корреляций отмечено не было.

Все 6 анкетированных, состоящих в кровном родстве с партнером, были готовы пройти обследование на носительство и пренатальную диагностику. У всех шести отношение к супругу осталось бы положительным, и они вместе обратились бы к специалисту. В случаях, когда женщины сомневались в кровном родстве со своим партнером, подобной зависимости выявлено не было.

Шесть женщин, у которых в семье уже был больной ребенок, охотно прошли бы все необходимые исследования, как пренатальное, так и до зачатия, и при диагностике патологии у плода прервали бы беременность.

Таблица 2

Распределение ответов на вопросы раздела «Репродуктивные планы и отношение к диагностике»

Вопросы	Количество ответов	Проценты (%)
<i>Сохранение беременности в случае диагностики у плода тяжелой патологии</i>		
Прервала бы беременность	126	51,5
Сохранила бы беременность	105	42,9
Сохранила бы беременность, но отказалась от рожденного ребенка	4	1,5
Затруднились ответить	10	4,1
<i>Варианты прохождения генетической диагностики до зачатия (многовариантный выбор)</i>		
Если заболевание у будущего ребенка может привести к его ранней смерти	18	7,4
Если заболевание у будущего ребенка может привести к тяжелой умственной отсталости и/или физической инвалидности	8	3,3
Если заболевание у будущего ребенка может привести к легкой умственной отсталости и/или физической инвалидности	0	0,0
Во всех перечисленных случаях	218	89,3
<i>Желание пройти диагностику на носительство перед зачатием</i>		
Да, прошла бы	198	81,1
Нет, не проходила бы	46	18,9
<i>Изменение отношения к партнеру после установления у него статуса носительства</i>		
Нет, если нам удастся родить здорового ребенка	57	23,4
Нет, не повлияет, но мы откажемся от рождения общего ребенка	2	0,8
Нет, мы постараемся найти выход из сложившейся ситуации, и обратимся к врачу	157	64,3
Да, повлияет, возможно, мы расстанемся	17	7,0
Я вообще не хочу этого знать. Это касается только его	11	4,5
<i>Желание пройти инвазивную пренатальную диагностику после установления обоюдного статуса носительства</i>		
Да, прошла бы	148	60,7
Нет, не проходила бы	31	12,7
Это зависит от тяжести заболевания	65	26,6

Обсуждение

Исходя из данных анкеты, в целом женщины положительно отнеслись к возможности проведения исследования на носительство. Тем не менее, следует учитывать тот факт, что анкетирование проводилось на базах родильных домов и женских консультаций, где, вероятнее всего, женщины могли более ответственно относиться к проведению различного рода диагностических мероприятий. Кроме того, подобный результат был достигнут только после подробного объяснения принципов наследования заболеваний и скрининговых процедур.

Так же было отмечено, что результаты исследования на носительство мало отразятся на отношениях в уже зарегистрированных браках, в то время как люди, не состоящие в официальном браке, были не столь однозначны в своих ответах. Данный показатель может свидетельствовать в пользу того, что если масштабное проведение скрининга на носительство и повлияет на увеличение числа бракоразводных процессов, то в крайне незначительной степени.

Логичным выводом стало более ответственное отношение женщин, имеющих больных детей в семейном анамнезе, и супругов-кровных родственников к наследственным заболеваниям.

Однако необходимо проведение более масштабных социологических опросов с большим числом респондентов и большим количеством вопросов, которые могли бы уточнить полученные данные и прояснить некоторые аспекты, которые не были отражены в использованной анкете, например, географическая и этническая гетерогенность выборки, отношение к финансовым затратам на скрининг и т.д.

Список литературы

- Bell, C.J., Dinwiddie D.L., Miller, N.A., Hateley, S.L., Ganusova, E.E., Mudge, J., & Kingsmore, S.F. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Science translational medicine* 2011; 3 (65):65ra4
- Watson M.S., Cutting G.R., Desnick R.J., et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004; 6: 387–391
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1028–1031.
- Massie J., Petrou V., Forbes R., et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis in Victoria: the first three years experience. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 49: 484–489.
- Castellani C., Picci L., Tamanini A., Girardi P., Rizzotti P., Assael B.M. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA* 2009; 302: 2573–2579
- Zlotogora J. Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases. *Hum Genet* 2009 Aug; 126(2): 247–53.
- Баранов В. С., Кашеева Т.К., Кузнецова Т.В. Достижения, сенсации и трудности пренатальной молекулярно-генетической диагностики. *Журнал акушерства и женских болезней* 2016; 2:70–80.
- Литвинова М.М., Дадали Е.Л., Шевченко К.Г., Поляков А.В., Исаев А.А. Результаты генетического скрининга новорожденных на наличие наиболее частых наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2013; 8 (3): с.39–40
- Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017; 129: e41–55.
- Pletcher B.A., Bocian M. Preconception and prenatal testing of biologic fathers for carrier status. American College of Medical Genetics. *Genet Med*. 2006; 8(2): 134–135.

References

- Bell, C.J., Dinwiddie D.L., Miller, N.A., Hateley, S.L., Ganusova, E.E., Mudge, J., & Kingsmore, S.F. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Science translational medicine* 2011; 3 (65):65ra4
- Watson M.S., Cutting G.R., Desnick R.J., et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004; 6: 387–391
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1028–1031.
- Massie J., Petrou V., Forbes R., et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis in Victoria: the first three years experience. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 49: 484–489.
- Castellani C., Picci L., Tamanini A., Girardi P., Rizzotti P., Assael B.M. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA* 2009; 302: 2573–2579
- Zlotogora J. Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases. *Hum Genet* 2009 Aug; 126(2): 247–53.
- Baranov V.S., Kasheeva T.K., Kuznetsova T.V. Dostizheniya, sensatsii i trudnosti prenatal'noy molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki [Achievements, sensations and problems of molecular prenatal diagnostics]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases] 2016; 2:70–80.
- Litvinova M.M., Dadali E.L., Shevchenko K.G., Polyakov A.V., Isaev A.A. Rezul'taty geneticheskogo skringinga novorozhdonnykh na nalichie naiboleye chastykh nasledstvennykh zabolevaniy s autosomno-retsessivnym tipom nasledovaniya [Newborns genetic screening results for the most frequent autosomal recessive hereditary disorders]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* [Cell Transplantation and Tissue Engineering] 2013; 8 (3):.39–40
- Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017; 129: e41–55.
- Pletcher B.A., Bocian M. Preconception and prenatal testing of biologic fathers for carrier status. American College of Medical Genetics. *Genet Med*. 2006; 8(2): 134–135.