

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-150-159>

Международный опыт первичной профилактики муковисцидоза (часть первая)

Каширская Н. Ю.^{1,2}, Петрова Н. В.¹, Гембицкая Т. Е.³, Иващенко Т. Э.⁴, Хавкин А. И.⁵, Нестерук О. Н.⁶, Гинтер Е. К.¹, Куцев С. И.¹, Зинченко Р. А.^{1,7}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М. Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1.

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Россия. Санкт-Петербург. Ул. Льва Толстого 6/8.

⁴ Научно-исследовательский институт Акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

⁵ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия

⁶ Благотворительный фонд «Острова», 197101, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Малая Монетная д. 2Г

⁷ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, строение 1

Для цитирования: Каширская Н. Ю., Петрова Н. В., Гембицкая Т. Е., Иващенко Т. Э., Хавкин А. И., Нестерук О. Н., Гинтер Е. К., Куцев С. И., Зинченко Р. А. Международный опыт первичной профилактики муковисцидоза (часть первая). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 150–159. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-150-159

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

gastropedclin@

gmail.com

Каширская Наталия Юрьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; Профессор кафедры педиатрии

Петрова Ника Валентиновна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

Гембицкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии, ORCID: 0000-0002-2293-3739

Иващенко Татьяна Эдуардовна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии

Нестерук Ольга Николаевна, исполнительный директор, магистр менеджмента

Гинтер Евгений Константинович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, научный руководитель

Куцев Сергей Иванович, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор

Зинченко Рена Абульфазовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии

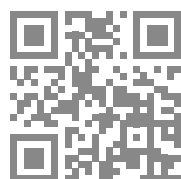
Резюме

Прекоцепционный генетический скрининг (генетическое исследование лиц на этапах планирования семьи и рождения здорового ребёнка) занимает важное место в профилактике наследственных заболеваний. Обзор посвящен первичной профилактике муковисцидоза (МВ), одного из самых частых наследственных заболеваний европеоидной расы. В первой части освещены общие принципы скрининга на наследственные заболевания, включая МВ, вопросы преимуществ и недостатков панэтнического скрининга носительства МВ, экономические обоснования программы, на примере международных исследований и рекомендаций, по данным зарубежных источников.

Ключевые слова: муковисцидоз; прекоцепционный скрининг носительства; тестирование на носительство; популяционный; обзор литературы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IKNPYW





International experience in the primary prevention of cystic fibrosis (part one)

N.Yu. Kashirskaya^{1,2}, N.V. Petrova¹, T.E. Gembitskaya³, T.E. Ivashchenko⁴, A.I. Khavkin⁵, O.N. Nesteruk⁶, E.K. Ginter¹, S.I. Kutsev¹, R.A. Zinchenko^{1,7}

¹ Research Centre for Medical Genetics. 1, Moskvorechje st., Moscow, 115522, Russia,

² Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"). 61/2, 1, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia

³ I.P. Pavlov First Federal Saint — Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia., 6/8, str. L. Tolstoy Saint-Petersburg, 197022. Russia

⁵ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russia

⁶ "Ostrova" Charitable Foundation, 2G, Malaya Monetnaya, Saint-Petersburg, 197101, Russia

⁷ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12–1, Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia

For citation: Kashirskaya N. Yu., Petrova N. V., Gembitskaya T. E., Ivashchenko T. E., Khavkin A. I., Nesteruk O. N., Ginter E. K., Kutsev S. I., Zinchenko R. A. International experience in the primary prevention of cystic fibrosis (part one). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 150–159. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-150-159

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Nataliya Yu. Kashirskaya, MD, PhD, DSc (Medicine), Laboratory of Genetic Epidemiology; Department of paediatrics; ORCID: 0000–0003–0503–6371

Nika V. Petrova, Leading Researcher, DSc (Biol), Laboratory of Genetic Epidemiology; ORCID: 0000–0001–5933–6594

Tatyana E. Gembitskaya, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor. Head of the Pulmonology Department. Research Pulmonology Institute; ORCID: 0000–0002–2293–3739

Tatyana E. Ivashchenko, DSc (Biol)

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; ORCID: 0000–0001–7308–7280

Olga N. Nesteruk, CEO Charitable Foundation, Master of Management

Eugeniy K. Ginter, Academician of the Russian Academy of Sciences, DSc (Biol), Professor, scientific supervisor

Sergey I. Kutsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Director; ORCID: 0000–0002–3133–8018

Rena A. Zinchenko, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology; ORCID: 0000–0003–3586–3458

Summary

Preconceptional genetic screening (genetic testing of individuals at the stages of family planning and birth of a healthy child) has an important place in the prevention of hereditary diseases. This review focuses on the preconceptional prevention of cystic fibrosis (CF), one of the most common hereditary diseases of the Caucasian race. The first part highlights the general principles of screening for hereditary diseases, including CF, the advantages and disadvantages of pan-ethnic screening for CF, and the economic rationale for the programme, using international studies and guidelines, as illustrated by international sources.

Keywords: cystic fibrosis; preconceptional carrier screening; carrier testing; population-based; literature review

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Наследственные болезни вносят значительный вклад в общую заболеваемость населения (около 1,5%), часто являясь тяжелыми инвалидизирующими и летальными состояниями, приводящими без лечения и профилактики к снижению качества и продолжительности жизни пациентов.

Профилактика наследственных болезней должна занимать ведущее место в системе здравоохранения. Под первичной профилактикой наследственных болезней понимают комплекс мероприятий, направленных на предупреждение рождения (зачатия) больного ребенка. Это реализуется через планирование беременности, отказа

от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии, и улучшение среды обитания человека [1].

Корректная оценка репродуктивных рисков обеспечивает своевременное информирование супругов о возможностях профилактики наследственных заболеваний. Однако до сих пор остается нерешенным до конца вопрос о том, какие гены и мутации необходимо включать в этот скрининг, чтобы сделать его наиболее эффективным.

Технологические разработки расширили возможности скрининга редких заболеваний в последние годы. В результате во всем мире

в неонатальный скрининг (по пятнам крови новорожденных) и в скрининг носительства добавился более широкий спектр болезней. Хотя увеличение информативности скрининга представляется положительным фактором, оно также способно нанести отрицательный эффект. Чтобы сбалансировать преимущества скрининга и потенциальные «подводные камни», разработчики политики традиционно предлагали программы скрининга на основе ряда определенных принципов и критериев. Однако быстрый технический прогресс изменил взгляды на скрининг редких заболеваний и вызвал дискуссии о том, как следует определять и использовать критерии скрининга, как для неонатального, так и для скрининга носительства [2].

Скрининг включает в себя медицинское обследование бессимптомных людей с целью раннего выявления или исключения какого-либо заболевания. Скрининг отличается от обычного клинического наблюдения или диагностики тем, что тест предлагается без предварительного запроса. Раннее выявление заболевания, до появления или распознавания симптомов, должно приносить больше пользы, чем вреда [3]. Поэтому в 1968 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала работу «Принципы и практика скрининга заболеваний» в качестве руководства по оценке эффективности при различных заболеваниях [4].

Скрининг на носительство генетических заболеваний выявляет пары с высоким риском рождения ребенка с рецессивным заболеванием. По оценкам экспертов, существует более 1800 рецессивно наследуемых редких заболеваний, симптомы которых варьируют от очень легких до тяжелых [5]. Когда оба партнера являются носителями одного и того же аутосомно-рецессивного заболевания, вероятность рождения ребенка с такой же болезнью при каждой беременности составляет 1 к 4. Если женщина является носителем X-сцепленного заболевания, вероятность поражения сыновей составляет 1 к 2, и вероятность дочерей быть носительницами – 1 к 2.

Примерно 1 из 100 пар во всем мире сталкивается с риском рождения ребенка, пораженного рецессивным наследственным заболеванием [6]. В некоторых регионах или этнических группах риск наследственных болезней выше среднего вследствие географической изолированности субпопуляций, или высокого инбридинга в результате брачной ассортативности [5].

Поскольку статус носителя рецессивного варианта обычно не влияет на собственное здоровье, большинство носителей не знают о своем статусе. В результате чего рождение больного ребенка обычно происходит неожиданно.

За последние 50 лет достижения в области молекулярно-генетического тестирования сделали доступным выявление носительства при многочисленных генетических заболеваниях. Одни из первых программ скрининга носителей включали болезнь Тея-Сакса в популяции евреев ашкеназов в США, серповидно-клеточную болезнь в Греции и β -талассемию на Кипре в 1960–1970-х годах [4,7]. Эти программы привели к заметному снижению

распространенности этих заболеваний при рождении. Основной целью программы часто называют профилактику редких, но тяжелых клинических состояний, чтобы защитить семьи и/или общество от бремени физических, социальных и финансовых последствий [8]. Однако из-за этических проблем, связанных с репродуктивным генетическим обследованием, во многих странах было начато обследование носителей с целью повышения репродуктивной автономии и информирования о принятии репродуктивных решений для (будущих) родителей, имеющих высокий риск рождения ребенка с соответствующим заболеванием [5, 8, 9]. Варианты изменения репродуктивного поведения включают отказ от рождения (большого количества) детей, использование донора гамет (спермы или яйцеклеток), преимплантационную генетическую диагностику (выбор эмбриона), пренатальную диагностику с возможностью прерывания беременности, если плод поражен заболеванием, и избегание брака с другим носителем [10]. Доступность и принятие этих вариантов варьируют из-за культурных различий консультируемых [7].

В отличие от неонатального скрининга, который всегда предлагается вскоре после рождения, скрининг на носительство проводится на разных этапах жизни. Он может быть предложен отдельным лицам или парам до беременности (преконцепция), до вступления в брак (добрачный или в старших классах школы) или пренатально. Скрининг на носительство до зачатия может быть предпочтительнее пренатального скрининга на носительство, поскольку дает больше возможностей для выбора репродуктивного поведения [9]. Однако скрининг на носительство до зачатия не всегда возможен; например, помощь до зачатия может не предлагаться систематически. Скрининг носительства не был упомянут в первоначальных принципах W&J, опубликованных в 1968 году, которые в основном были направлены на выявление досимптоматических или ранних стадий заболевания [11]. Скрининг носительства не связан с тестированием на уже имеющееся заболевание; скорее, он направлен на выявление здоровых гетерозиготных носителей, которые подвержены риску рождения больного ребенка, если партнер также является носителем того же заболевания. Кроме того, репродуктивный выбор, о котором идет речь, может быть этически чувствительным, что не позволяет юрисдикциям предлагать скрининг носительства в качестве государственной программы скрининга [9,12].

Как сказано выше, скрининг носителей начался со скрининга заболеваний, которые имеют высокую распространенность в определенных расовых/этнических группах (например, болезнь Тея-Сакса у евреев-ашкеназов; серповидно-клеточная болезнь у коренного африканского населения). Муковисцидоз (МВ) – первое заболевание, для которого был рекомендован панэтнический скрининг, за МВ последовала спинальная мышечная атрофия. Одновременно рос и потребительский спрос на информацию о риске возникновения у потомства наследственного заболевания. Соответственно менялось и отношение к программам скрининга на носительство того или иного

заболевания, в частности к программам скрининга носительства МВ.

Национальные институты здравоохранения США, Американский колледж акушеров-гинекологов и Американский колледж медицинской генетики рекомендуют широкомасштабное генетическое обследование пар, планирующих беременность или находящихся на ранних стадиях беременности [13, 14, 15]. В связи с этим значительно увеличивается общее количество тестов на носительство МВ, проводимых в США и, в меньшей степени, в Европе [15, 16, 17].

Распространение региональных и пилотных программ скрининга носительства МВ в Европе побудило Европейское общество муковисцидоза (www.ecfs.eu) организовать специальную консенсусную конференцию. Европейское общество генетики человека (www.eshg.org), EuroCareCF (www.eurocarecf.eu) и сеть EU EuroGentest (www.eurogentest.org) выступили спонсорами встречи, которая состоялась в г. Гарда, Италия, 20–21 марта 2009 года. Целью встречи было создание консенсусного документа по скринингу носительства МВ [18].

В документе изложены преимущества и недостатки скрининга носительства МВ, представлены

стандарты для эффективной, безопасной и этической практики таких программ. Разработаны рекомендации для согласования существующих и будущих программ скрининга носительства с предыдущими заявлениями по данному вопросу, например, Европейского общества генетики человека [19], консорциума EuroGentest [20], Организации Экономического сотрудничества и развития [21] и Европейской конвенции по правам человека и биомедицине Совета Европы [22], а также с дополнительным Протоколом по генетическому тестированию в медицинских целях [23]. Данный документ не означал, что скрининг на носительство МВ должен быть обязательно внедрен. В нем подчеркивалось, что это должно оставаться решением отдельных стран или регионов в соответствии с местным законодательством. Скорее, его следует рассматривать как шаблон для стимулирования размышлений и дискуссий среди тех, кто планирует такую программу, что позволит провести ее как можно более комплексно, эффективно и результативно. Хотя рекомендации относились в первую очередь к скринингу носительства МВ, многие из них также могут быть применимы к тестированию на носительство.

Стратегия скрининга носительства МВ

МВ является наиболее распространенным наследственным заболеванием, укорачивающим жизнь, поражающим детей и взрослых во всем мире, чаще в европейских популяциях. Оно возникает в результате мутаций в гене, кодирующем белок – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR) [24], который регулирует транспорт ионов на поверхности эпителия, в частности, в дыхательных путях, протоках поджелудочной железы, кишечнике, желчных и потовых протоках [25]. На сегодняшний день в гене *CFTR* выявлено более 2100 мутаций или, как принято называть с недавнего времени, генетических вариантов, которые могут быть патогенными, вероятно патогенными, нейтральными и с неясной клинической значимостью [26, 27].

Большинство больных детей рождаются от родителей, не имеющих семейного анамнеза заболевания, и диагностируются либо при рождении в рамках программ неонатального скрининга [28], либо в младенчестве по симптомам. Хотя у некоторых пациентов болезнь протекает в более легкой форме, у подавляющего большинства наблюдаются типичные клинические признаки хронического заболевания легких, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и повышенная концентрация хлоридов в потовой жидкости [27, 29]. Факторы окружающей среды и гены-модификаторы обуславливают вариабельность тяжести заболевания [30, 31].

МВ – прогрессирующее заболевание, которое приводит к заметному снижению качества жизни (КЖ), особенно в подростковом и взрослом возрасте. Режимы лечения являются сложными, включают медикаментозные и немедикаментозные составляющие, требующие скрупулёзного исполнения и отнимают много времени у пациентов

и их семей. Средний прогнозируемый возраст выживания зависит от многих факторов и различается по странам. Так за 2015–2019 гг. в России по данным Регистра больных МВ в РФ ожидаемая продолжительность жизни составляла 33,8 лет (доверительный интервал – 30,2–37,4 лет) [32], что соответствует показателю Североамериканского Регистра 2007 года [33]. По данным Регистра 2020 года в США ожидаемая продолжительность жизни больных муковисцидозом увеличилась уже до 59 лет (доверительный интервал 56,4–65,1 лет) [34]. Не вызывает сомнений, что ранняя диагностика и лечение, особенно новыми таргетными препаратами – модуляторами CFTR позволят еще больше увеличить выживаемость и улучшить качество жизни при МВ [27, 35].

К настоящему моменту в мире зарегистрировано более 100 000 людей с муковисцидозом [36], однако, МВ распространен неравномерно. Например, частота МВ варьирует в Европе – от 1/1350 в Ирландии до 1/25000 новорожденных в Финляндии [37]. Тем не менее, принято считать, что средняя распространенность в Европе при рождении составляет 1/3500 [38]. В России частота муковисцидоза по данным Регистра составляет 1/7000–1/10000 новорожденных и ежегодно впервые диагностируется примерно у 150 человек [27]. МВ – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором у гетерозигот болезнь не развивается. Частота носительства патологического гена (гетерозигот) варьирует от 1/20 до 1/80 фенотипически здоровых лиц [37]. Тестирование на мутации гена МВ доступно в настоящее время практически во всех странах мира и может быть использовано для информирования людей о риске рождения у них больного ребенка.

Цель и общие принципы скрининга носительства МВ

Скрининг носительства МВ определяется как выявление патогенных вариантов, вызывающих МВ, у лиц, не имеющих a-priori повышенного риска рождения ребенка с МВ. Тогда как тестирование на МВ определяется как выявление этих вариантов у лиц, у которых a-priori повышен риск рождения ребенка с МВ на основании личной или семейной истории.

Таким образом, целью скрининга на носительство МВ является выявление патогенных вариантов, вызывающих МВ, у лиц без МВ или связанных с МВ расстройств, у которых нет семейной истории МВ или семейной истории носительства МВ, или у которых нет партнера, который является носителем, имеет МВ или семейную историю МВ или носительства МВ [18].

Знание о статусе носителя МВ позволяет сделать осознанный выбор в пользу деторождения. Репродуктивные возможности, доступные паре, которые являются носителями МВ, включают: отказ от рождения детей; принятие риска рождения ребенка с МВ; усыновление; проведение пренатальной диагностики (с возможностью прерывания или продолжения беременности); зачатие с использованием яйцеклеток и спермы доноров или ЭКО с ПГТ (преимплантационное генетическое тестирование или как его ранее называли, преимплантационная генетическая диагностика – ПГД) [15, 18].

Полный спектр репродуктивных возможностей доступен лишь до зачатия, в то время как при сохранении беременности выбор ограничен. Некоторые из этих действий могут в конечном итоге привести к снижению заболеваемости МВ [51]. Решение о начале программы скрининга на носительство должно оцениваться как с индивидуальной, так и с социальной, и экономической точек зрения. Для того чтобы гарантировать справедливый и равноправный подход в отношении индивидуальных прав человека, следует применять следующие принципы:

- Обследование на носительство МВ должно быть добровольным и гарантировать конфиденциальность.
- Принятие предложения о скрининге на носительство МВ должно быть основано на осознанном процессе принятия решения и должным образом задокументировано.
- Что касается этапа пре-скрининга, то организация, предоставляющая программу скрининга на носительство МВ (далее именуемая «организация, проводящая скрининг»), обязана обеспечить адекватную информацию для отдельных лиц или супружеских пар. После скрининга генетическое консультирование должно быть доступно тем, у кого выявлено носительство, и настоятельно рекомендовано парам с носительством.
- Спектр патогенных вариантов, вызывающих МВ, и их распространенность должны быть известны в обследуемой популяции, чтобы достичь максимально возможной частоты выявления вариантов [16]. Если эта информация недоступна или не относится к конкретным людям (например, представителям этнических меньшинств), необходимо эффективно донести до них информацию об ограничениях программы скрининга на носительство.
- Генетический анализ для скрининга носительства МВ должен проводиться своевременно, в соответствии с последними рекомендациями, в аккредитованной лаборатории [21, 40].
- Участники должны быть проинформированы о результатах скрининга. Остаточный риск носительства должен быть объяснен на понятном языке.
- Скрининг на носительство МВ, как правило, не рекомендуется проводить несовершеннолетним и предлагать лицам, не способным дать информированное согласие [41].
- Скрининг на носительство не должен заменять собой оказание высококачественной медицинской помощи пациентам с МВ.

Преимущества и недостатки скрининга носительства МВ

К преимуществам программ скрининга носительства МВ относятся:

- Пары, входящие в группу риска, получают возможность выбора репродуктивных возможностей [42,43].
- Информация о риске носительства может быть предоставлена другим членам семьи после выявления носительства (т.е. «каскадный» эффект программы скрининга) [44, 45].
- Повышение осведомленности населения о МВ и генетике в целом [46].
- Отрицательный результат может снизить беспокойство по поводу рождения ребенка с МВ [47].
- Результаты скрининга расширяют возможности человека [48].
- Программы скрининга обеспечивают равенство между всеми гражданами и позволяют избежать дискриминации при предоставлении услуг [18].

К недостаткам скрининга относятся:

- Идентификация человека как носителя вызывает тревогу, хотя она часто рассеивается, если у партнера – отрицательный тест, и, обычно, не является длительной [49, 50].
- Дискриминация в результате идентификации носительства: создание трудностей при поиске партнера, если тестирование проводилось до вступления в брак; ограничение возможностей страхования здоровья и жизни; или ограничение репродуктивных возможностей [51].
- Носитель, чей партнер получил отрицательный анализ, может иметь более высокий риск патологической беременности, чем до проведения скрининга, из-за остаточного риска невыявленного статуса носительства у партнера.
- Скрининг на носительство ставит в невыгодное положение женщин, которые не указывают

- отца, если тест проводится на ранних сроках беременности.
- Некоторые считают скрининг на носительство одной из форм евгеники, что может изменить отношение к людям, живущим с МВ, и заставить пациентов чувствовать себя униженными.
- Потенциальный риск неправильного понимания результатов теста некоторыми людьми, напри-

мер, носителями, которые думают, что они «отрицательные» и, таким образом, предполагают, что риск для их потомства отсутствует [47,48,52].

- Принятие решения может быть сложным и иногда запутанным.
- Родственники, не решившие проводить тестирование, могут столкнуться с нежелательной информацией [18].

Сроки информирования о скрининге носительства

Информация о доступности скрининга на носительство МВ может распространяться по разным каналам (например, на визитах к врачу для взрослых пациентов или гинекологами для женщин, планирующих беременность). Хотя такой скрининг наиболее актуален для лиц или пар, планирующих беременность или уже беременных [53], преимущества и недостатки, с которыми можно столкнуться, должны быть тщательно рассмотрены на каждом из следующих ниже временных этапов.

Скрининг до зачатия (преконцепционный) является идеальным сроком, поскольку он позволяет сделать полный выбор репродуктивных возможностей и предоставить достаточное время для принятия решения. Охват может быть значительно ниже, чем при пренатальном скрининге [54, 55].

Пренатальный скрининг является наиболее распространенной точкой предложения скрининга на носительство МВ в существующих программах, поскольку пары проходят дородовое наблюдение и обычно проявляют большой интерес к здоровью своего потомства [53]. В зависимости

от статуса носительства у пары, это позволяет либо провести стандартную пренатальную диагностику в первом или втором триместре, либо не тестировать плод вообще. Последующие беременности имеют полный спектр репродуктивных возможностей.

Скрининг в учебных заведениях (например, выпускных классах школ, колледжей, и в университетах) – обеспечить свободный доступ для предоставления информации перед тестированием группам, которые находятся в *пререпродуктивном периоде* своей жизни [56]. Вопросы согласия, конфиденциальности, давления со стороны сверстников и долгосрочного запоминания предоставленной информации и результатов должны быть тщательно продуманы [57]. Этот подход может быть наиболее подходящим для программ скрининга в конкретных сообществах [58].

Доноры спермы и яйцеклеток. При беременностях, наступивших в результате донорства яйцеклеток или спермы, применяются те же принципы, что и при пренатальном скрининге пары [18].

Индивидуальный скрининг в сравнении со скринингом пары

Скрининг на носительство МВ может быть предложен и проведен как отдельным людям, так и супружеским парам. Скрининг отдельных лиц является единственным вариантом, если нет выявленного партнера. Риск носительства может быть рассчитан, но вероятность рождения больного ребенка будет зависеть от статуса носительства партнера. Скрининг лиц, не состоящих в отношениях, может повлиять на их выбор партнера, самовосприятие или самооценку [56] и поэтому не рекомендуется. Не рекомендуется проводить скрининг беременных, не относящихся к группе повышенного риска, с помощью инвазивных методов забора образцов тканей плода, таких как забор образцов ворсин хориона или амниоцентез.

Скрининг супружеских пар можно проводить, рассматривая пару как «единое целое» или как отдельных людей. В первом случае они совместно информируются о своем статусе риска: «высоком», если оба партнера являются носителями, или «низком», если ни один из них не является носителем или если только один из них показал положительный результат. Этот метод является эффективным и экономически выгодным [59]. Однако одним из основных недостатков является то, что такой тип скрининга в паре нарушает

принципы конфиденциальности, когда человек имеет право получить свои результаты независимо от результатов своего партнера. Кроме того, в паре «положительный-отрицательный» носитель не будет осведомлен о своем статусе и, соответственно, не сможет проинформировать членов своей семьи, что сводит на нет одно из основных преимуществ каскадного скрининга. Потребуется повторное тестирование, если один или оба человека выберут другого партнера.

Альтернативой является рассмотрение партнеров как индивидуумов при последовательном или одновременном отборе проб [60]. При последовательном отборе образец берется у одного индивидуума, а партнер обследуется только в том случае, если изначально определен статус носительства. Для партнера может быть использована либо та же панель скрининга мутаций, либо расширенная. Однако такой подход может временно усилить беспокойство пары. За одновременным отбором проб может последовать либо одновременный скрининг с использованием одной и той же панели мутаций, либо последовательный скрининг, при котором сначала тестируется один партнер, а второй – только в том случае, если у первого обнаружена мутация. Затем для партнера используется

либо та же панель мутаций CF, либо расширенная. Преимущество одновременного отбора проб и тестирования заключается в сокращении времени работы лаборатории, что гарантирует своевременное предоставление результатов. Это может быть важно, если скрининг проводится близко

к сроку беременности, установленному законом для её прерывания. Одновременный отбор проб с последующим последовательным тестированием позволяет на 50% сократить число пар, в которых один из партнеров оказывается носителем, а другой – отрицательным [18].

Экономическое обоснование

В случае принятия решения о включении скрининга носительства МВ в перечень услуг, покрываемых медицинским страхованием, экономическая оценка здравоохранения может быть использована для сравнения экономической эффективности различных потенциальных стратегий скрининга. Помимо определения стратегий скрининга (например, последовательное или одновременное тестирование пар), экономическая оценка также может быть использована для определения целевых групп, для которых скрининг отвечает требованиям экономической эффективности, предъявляемым лицом, принимающим решение [18]. В любую экономическую оценку необходимо включать данные обо всех затратах и всех параметрах, влияющих на экономическую эффективность. Это, например, затраты на обращение и информирование целевой группы населения, вероятность использования теста, чувствительность и специфичность для выявления действительно «подверженного риску» человека в повседневной практике (которая может отличаться от аналитической чувствительности и специфичности ДНК-теста) или вероятность того, что пары носителей выберут пренатальную диагностику [61].

Принимая решение о включении скрининга на носительство МВ в каталог возмещения расходов и используя экономические данные о здоровье для обоснования этого решения, рекомендуется провести анализ, специально ориентированный на особенности конкретной системы здравоохранения. В экономических оценках, представленных Radhakrishnan et al. [62], затраты на выявление одной пары носителей варьировали от 33 504 \$ США до 295 121 \$ США (результаты в местной валюте, пересчитанные по паритету покупательной способности в доллары США, 2005 год).

В работе С. М. Avram с соавторами, опубликованной в 2021 году [63] изучалась экономическая эффективность трех последовательных стратегий пренатального скрининга носительства МВ: генотипирование обоих партнеров, генотипирование одного партнера, затем секвенирование второго, и секвенирование обоих партнеров.

Аналитическая модель принятия решений сравнивала эти стратегии в теоретической когорте из четырех миллионов беременных пар населения США и пяти расовых/этнических субпопуляций. Исходные данные были получены из литературы и варьировали в ходе анализа чувствительности. Результаты включали стоимость одного года жизни с поправкой на качество (QALY), пропущенные пары-носители, заболевших новорожденных, ложноотрицательные пренатальные диагнозы, прерывание беременности и потери, связанные

с процедурами. Порог экономической эффективности был принят авторами в \$100 000/QALY.

В обсуждении результатов работы было отмечено, что большинство опубликованных литературных данных свидетельствует о том, что скрининг на МВ до беременности или пренатальный скрининг носительства является экономически эффективным в США [63, 64, 65]. Причем, большинство этих исследований проводилось уже более двух десятилетий назад, до принятия рекомендаций Американского колледжа акушеров-гинекологов и Американского колледжа медицинской генетики (ACMG/ACOG) и до периода, когда метод секвенирования стал коммерчески доступным и относительно недорогим. Основное преимущество данного исследования заключается в том, что предоставлен первичный анализ затрат и основа для оценки затрат и преимуществ наиболее сопоставимых стратегий скрининга с помощью технологий, доступных в настоящее время (в 2020 году). Для реалистичного описания характеристик скрининговых тестов авторы использовали популяционные данные. Кроме того, были включены в оценку коммунальные услуги, связанные с различными вариантами результатов тестирования на носительство, чтобы отразить психологическое воздействие этого процесса на супружеские пары [66].

В результате исследования секвенирование обоих партнеров выявило 1099 пар с носительством, которые были пропущены при генотипировании обоих партнеров, что привело к уменьшению числа пропущенных пренатальных диагнозов на 273, увеличению числа прерываний беременности на 152 и уменьшению числа новорожденных с МВ на 152. Аналогичная тенденция наблюдалась и в стратегии генотипирования с последующим секвенированием. Дополнительный коэффициент экономической эффективности генотипирования с последующим секвенированием по сравнению с генотипированием обоих партнеров составил \$180 004/QALY, а дополнительный коэффициент экономической эффективности секвенирования обоих партнеров по сравнению с генотипированием с последующим секвенированием составил \$17,6 млн/QALY. Секвенирование обоих партнеров было экономически эффективным при цене ниже 339 долларов США за тест, генотипирование/секвенирование – от 340 до 1837 долларов США, а генотипирование обоих партнеров – выше 1838 долларов. Авторами не выявлена экономическая эффективность секвенирования среди пяти основных расовых/этнических субпопуляций США (non-Hispanic Caucasian, Ashkenazi Jewish, Hispanic, African-American и Asian-American) [66].

Интересно, что используемая модель была чувствительна к нескольким исходным данным. Генотипирование/секвенирование становилось экономически эффективным при определенных правдоподобных условиях, таких как стоимость секвенирования от 340 до 1837 долларов за тест и, когда частота использования амниоцентеза превышала 81%, предположительно потому, что у большего количества пар с носительством появлялась возможность последующего прерывания беременности. Это также было экономически эффективным, когда ежегодные или пожизненные медицинские расходы на МВ превышали 95 122 доллара и 2,3 миллиона долларов соответственно.

За последнее десятилетие новые методы лечения улучшили клинические результаты и выживаемость при МВ [67]. Например, Трикафта – это тройная комбинированная терапия, которая была одобрена FDA для лечения МВ в 2019 году и стоит \$23 896 в месяц или \$311 503 в год [68]. Медицинские расходы при МВ могут продолжать расти благодаря новым методам лечения, смещая маятник экономической эффективности в сторону скрининга на основе секвенирования. Важно отметить, что генотипирование/секвенирование представляет собой пример того, как последовательное обследование с помощью теста, обладающего относительно более высокой чувствительностью, может повысить

общую чувствительность протокола обследования без значительного увеличения стоимости по сравнению с обследованием всех пациентов с помощью наиболее чувствительного, но дорогого теста первой линии [63].

В заключение, на момент проведения исследования в работе Avram С. с соавторами было показано, что несмотря на улучшение результатов, секвенирование для пренатального скрининга носительства МВ не оказалось экономически эффективным по сравнению с генотипированием. Клиническое значение дополнительной экономической эффективности скрининга на носительство МВ должно являться предметом обсуждения в рамках государственной политики [63].

Учитывая, что экономические оценки обычно не включают все элементы, имеющие значение для лиц, принимающих решения, некоторые авторы считают, что результаты экономических оценок сами по себе не могут быть использованы для обоснования программы скрининга [18,19,69]. Например, лица, принимающие решения, могут испытывать сильные опасения по поводу тестов, которые могут привести к прерыванию беременности, поэтому преконцепционный или пренатальный скрининг не предлагается, независимо от того, является ли он экономически выгодным для системы здравоохранения.

Мониторинг и направления исследований

Любая программа скрининга носительства МВ должна адекватно отслеживать результаты. В идеале можно было бы создать надежную базу данных или реестр, включающий информацию о количестве протестированных людей, соотношении полов протестированных людей (ожидаемое преобладание женщин), сроке беременности, на котором был начат скрининг беременных женщин, количестве проведенных пренатальных или преимплантационных диагностик МВ и их результатах, об инициаторе информации о программе скрининга (например, через врача, консультанта генетика, акушерку), количество выявленных носителей и пар носителей, все ли носители прошли тестирование своих партнеров, спектр репродуктивных решений, принятых после скрининга, ложноотрицательные и ложноположительные результаты.

Хотя уже имеется много информации для начала качественных программ скрининга носительства МВ, необходимы дальнейшие исследования для их улучшения. По мнению С. Castellani с соавторами [18] основные области исследований должны охватывать:

- психологические, социальные и консультационные аспекты, касающиеся барьеров и факторов, способствующих принятию информированных решений: новые информационные технологии

для предоставления информации перед тестированием (например, <http://comex.presentation.it/>); беспокойство среди носителей и понимание остаточного риска теми, у кого тест отрицательный; улучшение сохранения информации теми людьми, которые получили консультацию.

- сравнение экономической эффективности программ скрининга
- новые технологии, позволяющие повысить частоту выявления мутаций гена *CFTR* в популяции и увеличить чувствительность или надежность используемых методов.

В заключение, выделяем следующие положения, предложенные Европейскими экспертами и рассмотренные в вышеизложенном материале: скрининг на носительство МВ должен быть добровольным, доступным и обеспечивать точной предтестовой информацией; скрининг на носительство МВ должен предлагаться будущим родителям, в идеале до зачатия, но допустимо и на ранних сроках беременности; прямой скрининг плода (без выяснения того, что оба родителя являются носителями) должен быть отменен; несовершеннолетние и другие лица, не способные дать согласие, должны быть исключены из скрининга [18].

Литература | References

- Ginter E.K. Medical genetics. Ed. «Medicine», Moscow. 2003. 448 P.
Гинтер Е.К. Медицинская генетика. Изд. «Медицина», Москва. 2003. 448 стр.
- Cornel, M.C., Rigter, T., Jansen, M.E., et al. Neonatal and carrier screening for rare diseases: how innovation challenges screening criteria worldwide. *J Community Genet.* 2021;12:257–265. doi: 10.1007/s12687-020-00488-y
- Raffle A.E., Grey J.A.M. Screening: Evidence and Practice. Oxford University Press, Oxford. 2007. doi: 10.1093/acprof:oso/9780199214495.001.0001.
- Wilson J.M., Jungner Y.G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization, Geneva. 1968. Available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>. Accessed 01 May 2022.
- Antonarakis S.E. Carrier screening for recessive disorders. *Nat Rev Genet.* 2019 Sep;20(9):549–561. doi: 10.1038/s41576-019-0134-2. PMID: 31142809.
- Haque I.S., Lizarin G.A., Kang H.P., et al. Modeled Fetal Risk of Genetic Diseases Identified by Expanded Carrier Screening. *JAMA.* 2016 Aug 16;316(7):734–42. doi: 10.1001/jama.2016.11139.
- Delatycki M.B., Alkuraya F., Archibald A., et al. International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening. *Prenatal Diagnosis.* 2020;40(3):301–310. doi: 10.1002/pd.5611.
- van der Hout S., Dondorp W., de Wert G. The aims of expanded universal carrier screening: Autonomy, prevention, and responsible parenthood. *Bioethics.* 2019;33(5):568–576. doi:10.1111/bioe.12555
- Henneman L., Borry P., Chokoshvili D., et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6): e1–e12. doi: 10.1038/ejhg.2015.271.
- Godard B., ten Kate L., Evers-Kiebooms G., Aymé S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet.* 2003;11 Suppl 2: S49–87. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201113.
- Wilson J.M.G., Jungner G. & World Health Organization. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization. 1968. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>. (Accessed April 29, 2022)
- Public Health England (2014) The UK NSC recommendation on Tay Sachs disease screening in pregnancy (archived). Available from <https://legacyscreening.phe.org.uk/taysachs>. (Accessed April 29, 2022)
- Genetic testing for cystic fibrosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. *Arch Intern Med.* 1999 Jul 26;159(14):1529–39. PMID: 10421275.
- Grody W.W., Cutting G., Klinger K., et al. Subcommittee on Cystic Fibrosis Screening. Accreditation of Genetic Service Committee, ACMG American College of Medical Genetics. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med.* 2001;3:149–54. doi: 10.1097/00125817-200103000-00010.
- 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;23:1793–1806. doi: 10.1038/s41436-021-01203-z.
- Grody W.W., Cutting G.R., Watson M.S. The Cystic Fibrosis mutation “arms race”: when less is more. *Genet Med.* 2007;9:739–44. doi: 10.1097/gim.0b013e318159a331.
- Morea A., Cameran M., Rebuffi A.G., et al. Gender-sensitive association of CFTR gene mutations and 5T allele emerging from a large survey on infertility. *Molecular Human Reproduction.* 2005;11:607–14. doi: 10.1093/molehr/gah214.
- Castellani C., Macek M. Jr, Cassiman J.J., et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros.* 2010 May;9(3):165–78. doi: 10.1016/j.jcf.2010.02.005. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20363197.
- Godard B., Ten Kate L., Evers-Kiebooms G., Aymé S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet* 2003;11(Suppl 2): S49–87. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201113.
- National Regulations of Genetic counselling – EuroGentest http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit3/final_recommendations_genetic_counselling.xhtml. (Accessed April 29, 2022)
- OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN MOLECULAR GENETIC TESTING. <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>. (Accessed April 29, 2022)
- Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>. (Accessed April 29, 2022)
- Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes (CETS No. 203) <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/203.htm>. (Accessed April 29, 2022)
- Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A., et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073–80. doi: 10.1126/science.2570460.
- Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B., et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153: S4–S14. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.
- Cystic Fibrosis mutation database <http://www.genet.sickkids.on.ca> (Accessed April 29, 2022)
- Kashirskaya N. Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I. Mucoviscidosis (cystic fibrosis). 2nd edition, revised and expanded. Moscow. Publishing House «MEDPRAKTIKA-M», 2021, 680 p. (in Russ.) ISBN 978-5-98803-450-6.
Муковисцидоз. Издание 2-е., переработанное и дополненное (под редакцией Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова и Е. И. Кондратьевой). – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 680 с. ISBN 978-5-98803-450-6
- Castellani C., Southern K.W., Brownlee K., et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009;8:153–73. doi: 10.1016/j.jcf.2009.01.004.
- ECFS patient registry annual reports. <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports> (Accessed April 29, 2022)
- Sepahzad A., Morris-Rosendahl D.J., Davies J.C. Cystic Fibrosis Lung Disease Modifiers and Their Relevance in the New Era of Precision Medicine. *Genes.* 2021; 12(4):562. doi: 10.3390/genes12040562.
- Costello A., Abbas M., Allen A., et al. Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. *Lancet.* 2009;373:1693–733. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60935-1.
- Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019. https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf (Accessed April 29, 2022)
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf (Accessed April 29, 2022)
- <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> (Accessed April 29, 2022)
- Patient registry 2020 annual data report. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf (Accessed April 29, 2022)

36. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M., Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003 2. *Eur Respir J*. 2007;29:522–6. doi: 10.1183/09031936.00099506.
37. Shteinberg M., Haq I. J., Polineni D., Davies J. C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2195–2211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
38. Farrell P.M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7:450–3. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007.
39. Southern K.W., Munck A., Pollitt R., et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007;6:57–65. doi: 10.1016/j.jcf.2006.05.008.
40. Castellani C., Picci L., Tamanini A., et al. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302:2573–9. doi:10.1001/jama.2009.1758.
41. Dequeker E., Stuhmann M., Morris M.A., et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders—updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:51–65. doi: 10.1038/ejhg.2008.136.
42. European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:720–1. doi: 10.1038/ejhg.2009.26.
43. Sawyer S.M., Cerritelli B., Carter L.S., et al. Changing their minds with time: a comparison of hypothetical and actual reproductive behaviours in parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2006;118: e649–56. doi: 10.1542/peds.2005–2551.
44. Dudding T., Wilcken B., Burgess B., et al. Reproductive decisions after neonatal screening identifies cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82: F124–7. doi:10.1136/fn.82.2.f124.
45. Clausen H., Brandt N. J., Schwartz M., Skovby F. Psychological impact of carrier screening for cystic fibrosis among pregnant women. *Eur J Hum Genet*. 1996; 4: 120–3. doi: 10.1159/000472181.
46. Super M., Schwarz M.J., Malone G., et al. Active cascade testing for carriers of cystic fibrosis gene. *BMJ*. 1994;308:1462–7. doi: 10.1136/bmj.308.6942.1462.
47. Massie J., Petrou V., Forbes R., et al. Population-Based Carrier Screening for Cystic Fibrosis in Victoria: the first three years experience. *Aust J Obstet Gynaecol*. 2009;49:484–9. doi: 10.1111/j.1479–828X.2009.01045.x.
48. Levenkron J.C., Loader S., Rowley P.T. Carrier screening for cystic fibrosis: test acceptance and one year follow-up. *Am J Med Genet*. 1997;73:378–86. doi: 10.1002/(sici)1096–8628(19971231)73:4%3C378::aid-ajmg2%3E3.0.co;2-k.
49. Ioannou L., Massie J., Collins V., et al. Population Based Genetic Screening for Cystic Fibrosis: Attitudes and Outcomes. *Public Health Genomics*. 2010;13(7–8):449–56. doi: 10.1159/000276544.
50. Delvaux I., van Tongerloo A., Messiaen L., et al. Carrier screening for cystic fibrosis in a prenatal setting. *Genet Test*. 2001;5:117–25. doi: 10.1089/109065701753145574.
51. Grody W.W., Dunkel-Schetter C., Tatsugawa Z. H., et al. PCR-based screening for cystic fibrosis carrier mutations in an ethnically diverse pregnant population. *Am J Hum Genet*. 1997;60:935–47. PMID: 9106541.
52. Axworthy D., Brock D. J., Bobrow M., Marteau T. M. Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. UK Cystic Fibrosis Follow-Up Study Group. *Lancet*. 1996 May 25;347(9013):1443–6. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91683-9. PMID: 8676627.
53. Mennie M.E., Axworthy D., Liston W.A., Brock D. J. Prenatal screening for cystic fibrosis carriers: does the method of testing affect the longer-term understanding and reproductive behaviour of women? *Prenat Diagn*. 1997;17:853–60. doi: 10.1002/(sici)1097–0223(199709)17:9%3C853::aid-pd151%3E3.0.co;2-3
54. Witt D.R., Schaefer C., Hallam P., et al. Cystic fibrosis heterozygote screening in 5,161 pregnant women. *Am J Hum Genet*. 1996;58:823–35. PMID: 8644747.
55. McClaren B.J., Delatycki M.B., Collins V., et al. 'It is not in my world': an exploration of attitudes and influences associated with cystic fibrosis carrier screening. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:435–44. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201965.
56. Henneman L., Bramsen I., van Kempen L., et al. Offering preconceptional cystic fibrosis carrier couple screening in the absence of established preconceptional care services. *Community Genet*. 2003;6:5–13. doi: 10.1159/000069540.
57. Wake S.A., Rogers C. J., Colley P. W., et al. Cystic fibrosis carrier screening in two New South Wales country towns. *Med J Aust*. 1996;164(8):471–4. doi: 10.5694/j.1326–5377.1996.tb122123.x.
58. Durfy S.J., Page A., Eng B., et al. Attitudes of high school students toward carrier screening and prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Genet Couns*. 1994;3:141–55. PMID: 1640429.
59. Kornreich R., Ekstein J., Edelmann L., Desnick R. J. Premarital and prenatal screening for cystic fibrosis: experience in the Ashkenazi Jewish population. *Genet Med*. 2004;6:415–20. doi: 10.1097/01.gim.0000139510.00644.f7.
60. Brock D. J. Prenatal screening for cystic fibrosis: 5 years' experience reviewed. *Lancet*. 1996;347:148–50. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90340-2
61. ten Kate L. P., Verheij J. B., Wildhagen M. F., et al. Comparison of single-entry and double-entry two-step couple screening for cystic fibrosis carriers. *Hum Hered*. 1996;46:20–5. doi: 10.1159/000154320. PMID: 8825458.
62. Rogowski W. Current impact of gene technology on healthcare. A map of economic assessments. *Health Policy*. 2007;80:340–57. doi: 10.1016/j.healthpol.2006.03.009
63. Radhakrishnan M., van Gool K., Hall J., et al. Economic evaluation of cystic fibrosis screening: a review of the literature. *Health Policy*. 2008;85:133–47. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.07.007
64. Avram C.M., Dyer A. L., Shaffer B. L., Caughey A. B. The cost-effectiveness of genotyping versus sequencing for prenatal cystic fibrosis carrier screening. *Prenat Diagn*. 2021; 41(11): 1449–1459. doi:10.1002/pd.6027
65. Norman R., van Gool K., Hall J., et al. Cost-effectiveness of carrier screening for cystic fibrosis in Australia. *J Cyst Fibros*. 2012;11(4):281–287. doi: 10.1016/j.jcf.2012.02.007
66. Rowley P.T., Loader S., Kaplan R. M. Prenatal screening for cystic fibrosis carriers: an economic evaluation. *Am J Hum Genet*. 1998;63(4):1160–1174. doi: 10.1086/302042.
67. Cairns J., Shackley P., Hundley V. Decision making with respect to diagnostic testing: a method of valuing the benefits of antenatal screening. *Med Decis Mak*. 1996;16(2):161–168. doi: 10.1177/0272989x9601600208.
68. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015 Annual Data Report. <https://www.cff.org/our-research/cf-patient-registry/2015-patient-registry-annual-data-report.pdf> (Accessed July 31, 2019)
69. United States Securities and Exchange Commission. Vertex Pharmaceuticals Incorporated 2019. <https://www.sec.gov/ix?doc=/Archives/edgar/data/875320/000087532019000048/triple.htm> (Accessed 01 May 2022)
70. EUROGAPPP PROJECT 1999–2000 Public and Professional Policy Committee (PPPC)* Population genetic screening programmes: Proposed recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2000 Dec;8(12):998–1000. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200587.