

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-160-170>

Международный опыт первичной профилактики муковисцидоза (часть вторая)

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 вторая). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 160–170. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-160-170

✉ 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

Представленный текст является продолжением обзора международных исследований и руководств/рекомендаций в области первичной профилактики муковисцидоза (МВ). В этом разделе рассматриваются вопросы выбора патогенных вариантов для различных программ скрининга носительства МВ мутаций для формирования панелей, с учетом географических и этнических особенностей пар, проходящих скрининг, описываются особенности наблюдения за парами с промежуточным риском носительства, представлены взаимосвязи между скринингом на носительство и неонатальным скринингом, освещена важность своевременного информирования, включая медико-генетическое консультирование заинтересованных сторон, с учетом психосоциального статуса носителей. Отдельно представлены работы, выявившие снижение частоты рождения больных МВ во Франции, Италии и Израиле после внедрения скрининга на носительство МВ.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GGKMLR





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

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 two). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 160–170. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-160-170

✉ **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

This text is a continuation of a review of international studies and guidelines/recommendations for primary prevention of cystic fibrosis (CF). This section reviews the selection of pathogenic variants for different CF mutation carrier screening programmes to form panels, taking into account the geographical and ethnic characteristics of the couples being screened, describes the monitoring of couples at intermediate risk of carrier, presents the relationship between carrier screening and neonatal screening, highlights the importance of timely information, including medical and genetic counselling for stakeholders, taking into account the psychosocial status. Separately, we present studies that have found a reduction in the rate of CF births in France, Italy and Israel after the introduction of CF carrier screening.

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

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Обоснование выбора мутаций

Выбор панели патогенных вариантов для любого протокола скрининга носительства МВ является ключом к точности и общему успеху программы. Необходимо тщательно учитывать многообразие и многочисленность вариантов гена *CFTR* и их клиническое значение [1, 2], этнический состав населения, подлежащего скринингу, и надлежащий охват малочисленных народов, устойчивость повышенной рабочей нагрузки генетической лаборатории/компаний, проводящих тест, а также доступность и точность расширенных панелей ана-

лиз и платформ. Вопросы возмещения расходов, связанных с генетическим тестированием, также являются важным аспектом любой национальной или региональной стратегии скрининга МВ.

Аллельная гетерогенность – На сегодняшний день в гене *CFTR* выявлено более 2100 генетических вариантов [3, 4]. Наиболее распространенным вариантом является с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del), который составляет приблизительно две трети всех аллелей гена *CFTR* у пациентов с МВ, с уменьшением распространенности от

Северо-Западной до Юго-Восточной Европы [5]. Остальные аллели распространены существенно неоднородно: менее 20 мутаций встречаются в мире с частотой более 0,1% [1, 4]. Некоторые варианты могут достигать более высокой частоты в отдельных популяциях в результате эффекта «основателя» [3, 5, 6]. Из-за географического градиента F508del стандартные панели мутаций, используемые в современных коммерческих анализах, достигают наивысшей чувствительности в северо- и западноевропейских популяциях, в то время как в южно-европейских популяциях необходимо тестировать больше мутаций для достижения приемлемого уровня информативности.

Варианты, вызывающие МВ, составляют менее чем 10–15% среди всех, зарегистрированных в исследованиях с использованием функциональных методов [3, 7]. Эти патогенные варианты составляют подавляющее большинство клинически значимых и называются «вызывающими МВ». Обнаружение двух мутаций, вызывающих МВ, позволяет диагностировать МВ у людей с постоянными клиническими проявлениями или у новорожденных с положительным неонатальным скринингом [5, 7]. Менее половины оставшихся мутаций могут быть эмпирически предсказаны как влияющие на сплайсинг, сдвигающие рамку считывания или образующие преждевременные терминирующие кодоны, и, следовательно, могут привести к серьезному снижению функции CFTR, вызывая заболевание. Клиническую роль других вариантов, в основном миссенс, в возникновении заболевания оценить очень сложно. Миссенс-вариант, выявленный у одного человека или в нескольких случаях, не позволяет понять, имеет ли он какой-либо клинический эффект и в какой степени. Некоторые варианты могут лишь частично влиять на функцию CFTR или вообще не влиять на нее, будучи доброкачественными вариациями последовательности.

CFTR-зависимые заболевания – Известно, что некоторые мутации гена *CFTR* связаны с легкими клиническими проявлениями, похожими на МВ, которые не соответствуют диагностическим критериям МВ [5, 7, 8]. Такая ассоциация может привести к «CFTR-связанному заболеванию» – состоянию, которое часто затрагивает отдельные органы (например, врожденное отсутствие семявыносящего протока [CBAVD]; рецидивирующий или хронический панкреатит) и не связано с тяжелым, укорачивающим жизнь заболеванием легких [3, 9, 10].

Более того, некоторые мутации гена *CFTR* могут быть связаны с различными клиническими исходами и приводить к легкой форме заболевания МВ, CFTR-ассоциированному заболеванию или вообще к отсутствию заболевания, что может объясняться комплексом аллелей, а также факторами, не связанными с CFTR, и факторами окружающей среды [5].

Одним из таких вариантов является R117H, который, будучи обнаруженным в гетерозиготном состоянии с вариантом, вызывающим МВ, может приводить либо к МВ с сохранной функцией поджелудочной железы, либо к заболеванию, связанному с CFTR, либо вообще к отсутствию заболевания. Это может быть частично объяснено ассоциацией R117H с политимидиновыми последовательностями IVS8(T(n)) сплайс-варианта интрона 8, которые встречаются в группах из 5, 7 или 9 повторов. R117H в *cis* с T5 (т.е. на одном и том же аллеле) считается вариантом, вызывающим МВ, тогда как R117H в *cis* с T7 обычно ассоциируется с CFTR-ассоциированным заболеванием или с отсутствием заболевания [5, 11].

Высокая частота R117H, наблюдаемая в программах скрининга новорожденных с МВ, еще больше усложнила оценку клинической значимости R117H при обнаружении. Подавляющее большинство младенцев, несущих R117H-T7 в сочетании с вариантом, вызывающим МВ, не имеют симптомов МВ, хотя нельзя исключить, что у них могут развиться проявления заболевания МВ в более позднем возрасте [3, 12]. В рамках национального совместного исследования во Франции оценивалась пенетрантность генотипа R117H-T7/F508del, исходя из количества пациентов/индивидуумов, известных французским лабораториям как носители этого генотипа, и измеренной распространенности аллелей F508del и R117H в общей популяции Франции [13]. Это исследование показало, что только 3,1% лиц, которые, как ожидается, являются носителями генотипа R117H-T7/F508del, были протестированы на мутации гена *CFTR* из-за клинических симптомов, связанных с МВ, или семейного анамнеза МВ или CFTR-зависимых заболеваний. Измеренная пенетрантность тяжелого МВ в детстве составила всего 0,03%, а пенетрантность отсроченных симптомов тяжелого МВ во взрослом возрасте – всего 0,06%.

Выбор панели мутаций

Большое количество редких мутаций и их неоднородная клиническая картина затрудняют достижение 100% чувствительности. Панели мутаций должны быть адаптированы к целевой популяции, для которой предназначены программы скрининга.

Варианты гена CFTR – Европейские документы рекомендуют в панель скрининга включать только те варианты, которые точно являются клинически значимыми [14], а в Североамериканских – и клинически значимые и вероятно клинически значимые [15].

Варианты, связанные с варибельным фенотипом, в частности, связанные с CFTR-зависимыми

заболеваниями, не должны включаться. Пока не будет обеспечено тестирование, позволяющее отличить R117H-T5 от R117H-T7, R117H не следует включать в скрининговую панель.

Чувствительность – когда анализ вариантов гена *CFTR* используется в клинической диагностической практике, европейские рекомендации советуют проводить тест на патогенные варианты, частота которых превышает 0,5–1% у больных МВ в популяции, из которой происходит человек [14].

Аналогичным образом, данный консенсус рекомендует, чтобы панели скрининга на носительство включали варианты с частотой выше 0,5–1%

у больных МВ в обследуемой популяции. Это означает, что коммерческие анализы должны включать около 30–40 мутаций, вызывающих МВ, в большинстве европейских популяций для достижения минимальной (70%) и оптимальной (90%) частоты обнаружения мутаций.

При использовании в США панели на 32 наиболее частых варианта гена *CFTR* частота выявления носительства у американцев европейского происхождения – 1/28, афроамериканцев – 1/105, азиатов – 1/261 [15].

В Европе средняя распространенность МВ при рождении составляет около 1/3500 [16], а априорный риск стать носителем МВ для человека без семейного анамнеза МВ составляет 1/30. Если оба члена пары проходят тестирование/скрининг с чувствительностью выявления мутаций 70%, что может быть консервативной моделью в *CFTR*-гетерогенных популяциях МВ Южной Европы, снизит остаточный риск рождения ребенка с МВ примерно в 10 раз у 95% всех пар. Этот остаточный риск эквивалентен распространенности при рождении многих гораздо более редких генетических заболеваний.

Скрининг с использованием 90% чувствительности обнаружения вариантов, что является более легко достижимой целью в Северной Европе, снижает риск рождения ребенка с МВ в 100 раз у 94% всех пар, что эквивалентно распространенности при рождении очень редких генетических заболеваний. В работе Castellani C. с соавторами показаны

прогнозируемые результаты программы скрининга носительства с предполагаемой частотой носительства 1/30 и частотой выявления мутаций 70% и 90% [14].

В работе Киселевой А. и соавторов в 2020 году [17] для выявления гетерозиготного носительства вариантов гена *CFTR* была разработана индивидуальная панель. Авторами применялся метод генотипирования с использованием системы QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR, который характеризуется высокой воспроизводимостью, скоростью и имеет относительно низкую стоимость анализа. Предлагаемая панель позволила одновременно анализировать 60 вариантов гена *CFTR* и может быть использована для скрининга носительства МВ. Исследование является единственным популяционным исследованием, оценивающим частоту вариантов, ассоциированных с МВ в России.

Среди 642 участников популяционного когортного исследования ESSE-Vologda было выявлено 23 носителя МВ. Всего было обнаружено 6 мутантных аллелей (F508del, L138ins, 394delTT, *CFTR*dele2.3, R117H и G542X). Эффективность выявления носителей с помощью этой панели составила 80,94%, что было рассчитано как сумма частот встречаемости вариантов, включенных в панель, среди больных МВ по данным российского регистра МВ 2017 года [18]. Частота гетерозиготного носительства составила 3,58% (1:28), ожидаемая частота заболевания – 0,032% [17].

Контроль качества

Молекулярно-генетические лаборатории, участвующие в программах скрининга носительства МВ, должны быть аккредитованы (ISO 15189 или эквивалент) и ежегодно участвовать в международных исследованиях контроля качества (EQA) по МВ

[3, 19]. Панели мутаций должны быть должным образом валидированы, а лабораторный контроль качества должен осуществляться в соответствии с рекомендациями Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР (OECD)) [14].

Ведение пар с промежуточным риском

Скрининг на носительство МВ имеет высокую ценность, если оба человека в паре имеют отрицательный или положительный результат. Такие пары имеют либо незначительный риск рождения ребенка с МВ, либо риск рождения ребенка с МВ, 1 к 4 (25%). В последней ситуации для пары будут доступны несколько вариантов репродуктивных решений [20].

Тем не менее, во многих случаях встречаются пары, в которых один из партнеров имеет положительный результат, а другой – отрицательный. В таких парах партнер с отрицательным тестом, скорее всего, не является носителем МВ. Однако у партнеров с отрицательным результатом теста есть небольшой остаточный риск носительства, и у таких пар риск рождения больного ребенка более точно определен благодаря скринингу по сравнению с предполагаемым риском до скрининга. В вышеупомянутых моделях, когда чувствительность теста составляет 70%, риск того, что у пары «один положительный/один отрицательный»

родится ребенок с МВ, составит около 1/400. Если чувствительность повышается до 90%, риск составит около 1/1200 [14]. Если предположить, что частота носительства МВ составляет 1/30, а чувствительность, указанная выше, зависит от того, проводится ли тестирование одновременно или последовательно, то в такой ситуации окажутся 2–6% пар [20].

Можно снизить остаточный риск при отрицательном тесте у партнера путем повышения информативности теста (увеличения общей частоты выявляемых вариантов) [20,21]. При информативности 96% у тест-отрицательного партнера вероятность наступления пораженной беременности приближается к априорному риску пар, не прошедших скрининг.

Альтернативным вариантом является обследование отрицательного партнера с помощью более чувствительной панели мутаций гена *CFTR*, возможно, адаптированной к конкретной этнической группе. Действительно, в этом случае такой

партнер больше подходит для программы тестирования на носительство МВ, чем для программы скрининга на МВ. Девяносто пяти процентная чувствительность снизит риск рождения ребенка с МВ у пары до 1/2300, если у партнера отрицательный результат. Информация перед тестированием должна подчеркивать это ограничение. Такая стратегия должна оптимально применяться до зачатия ребенка, что даст больше времени для проведения такого потенциально трудоемкого анализа. Если вышеописанный сценарий возникнет после зачатия, пару следует направить в специализированный генетический центр, который может обеспечить своевременное молекулярно-генетическое тестирование и надлежащее консультирование. Перед внедрением скрининга на носительство

МВ организация, проводящая скрининг, должна тщательно изучить, есть ли у генетических служб возможность справиться с растущим спросом на более «глубокое» тестирование у пар промежуточного риска [14].

Хотя технически возможно использовать секвенирование или секвенирование гена *CFTR* для первичного скрининга второго партнера в паре, если первый оказывается носителем, существует риск выявления вариантов гена *CFTR* неизвестной значимости и, как следствие, невозможности передать точную информацию этому человеку.

Поэтому С. Castellani с соавторами в 2010 году на том этапе знаний не рекомендовали использовать сканирование и/или секвенирование полного гена *CFTR* в программе скрининга носительства МВ [14].

Различные этнические группы

Учет различного этнического происхождения участников программы скрининга МВ является сложной задачей ввиду сложности определения этнической принадлежности человека. Наличие нескольких этнических панелей, соответствующих каждой ситуации, невозможно из-за значительных технических и логистических проблем. Кроме того, данные об этнической принадлежности могут быть

недоступны, неточно сообщены самими людьми или не могут быть собраны в соответствии с местным антидискриминационным законодательством [22]. Скрининг на географически и/или этнически специфические мутации может быть проведен в качестве второго шага в случае выявления носительства МВ у одного из партнеров [23]. Это также требует времени и прекоцепционного подхода.

Взаимосвязи между скринингом на носительство и неонатальным скринингом

В популяциях, где скрининг новорожденных на МВ предлагается повсеместно, пары, рассматривающие возможность пренатального тестирования на носительство, должны быть осведомлены о скрининге новорожденных и о разных целях каждого скринингового теста. Дети, рожденные от родителей, которые прошли пренатальный скрининг на носительство, все равно должны пройти скрининг новорожденных, поскольку большинство программ скрининга новорожденных предлагают скрининг на множество заболеваний, и он может выявить младенца с МВ, пропущенного при скрининге родителей на носительство МВ. Маловероятно, что охват скринингом на носительство или информативность проводимого молекулярно-генетического исследования когда-либо увеличатся настолько, чтобы отказаться от скрининга новорожденных на МВ.

Семьям больных детей, у которых диагноз был установлен в ходе скрининга новорожденных, предлагается генетическое консультирование. Анализ мутаций у родственников дает более высокий результат, чем скрининг на носительство в общей популяции, как из-за более высокого априорного

риска носительства, так и из-за большей осведомленности о важности теста в семьях, имеющих личный опыт заболевания МВ. Несмотря на это, большинство детей с МВ рождаются в семьях без истории МВ, и ожидается, что семейное тестирование после скрининга новорожденных окажет лишь небольшое влияние на заболеваемость МВ [24].

В зависимости от протокола, согласно которому проводится скрининг новорожденных выявляются различное количество ложноположительных результатов, которые обычно оказываются носителями [25, 26].

Скрининг новорожденных на МВ и скрининг на носительство выполняют взаимодополняющие функции, и ни один из них не может заменить другой. В отличие от скрининга новорожденных, скрининг на носительство позволяет сделать осознанный репродуктивный выбор до рождения ребенка с МВ. Скрининг на носительство может привести к более раннему обращению детей за медицинской помощью, чем скрининг новорожденных, но при этом будет пропущено большее количество детей с МВ.

Влияние скрининга на носительство МВ на частоту рождения больных МВ (отдельные исследования)

Еще в 2012 году учеными из Бретани (Франция) [27] были изучены временные тенденции в заболеваемости МВ за длительный период (самый

продолжительный из имеющихся на тот момент: 35 лет, 1975–2009 гг.) в регионе, где МВ встречается часто (Бретань, западная Франция), где

неонатальный скрининг проводился в течение длительного времени (с 1989 года), но где скрининг на носительство (как прекоцепционный скрининг, так и пренатальный скрининг) не проводился.

В данное исследование были включены пациенты с МВ, родившиеся в Бретани в период с 1 января 1975 года по 31 декабря 2009 года ($n = 483$). Временные тенденции в заболеваемости были изучены с помощью регрессии Пуассона и в основном выражены с помощью среднего изменения, выраженного в процентах (АРС).

Авторами выявлено, что среднее число пациентов, рождающихся каждый год, снизилось с 18,6 в конце 1970-х годов (период 1975–79 гг.) до 11,6 к 2009 году (период 2005–09 гг.). Соответствующие показатели заболеваемости снизились с 1/1983 до 1/3268, что представляет собой снижение почти на 40% между этими двумя периодами (АРС = $-39,3\%$, $95\% \text{ CI} = -55,8\%$ до $-16,7\%$, $p = 0,0020$). Четкая точка перелома в уровне заболеваемости наблюдалась в конце 1980-х годов ($p < 0,0001$). Однако с тех пор уровень заболеваемости остается довольно стабильным (годовой ППК = $-1,0\%$, $95\% \text{ ДИ} = -3,0\%$ до $1,1\%$, $p = 0,3516$). Таким образом, авторами подчеркивается, что временные тенденции, наблюдаемые в уровне заболеваемости, зависят от политики здравоохранения, проводимой в исследуемой популяции (т.е. скрининг новорожденных, пренатальная диагностика, скрининг носительства и т.д.), а также от характеристик популяции (т.е. уровень носительства, культурное отношение к пренатальной диагностике и прерыванию беременности, уровень рождаемости и т.д.) [27].

Выявленное снижение частоты рождения детей с МВ после внедрения пренатальной диагностики, в настоящее время остается довольно стабильным. Единственной стратегией, которая могла бы существенно изменить текущую заболеваемость МВ, является рутинный скрининг на носительство среди пар, планирующих беременность. Реализация такой программы оказалась успешной в снижении заболеваемости МВ в штате Массачусетс [28] в США или в Северной Италии [29]. Улучшение выживаемости пациентов с МВ, а также методы вспомогательной репродукции должны помочь изменить динамику заболевания в будущем. Поэтому очень важно продолжать мониторинг заболеваемости, чтобы иметь возможность делать надежные прогнозы развития болезни. Также крайне важно поддерживать и наращивать усилия по улучшению клинического ведения и качества жизни пациентов.

В работе С. Castellani с соавторами в 2015 году была дана оценка влияния скрининга носительства МВ на тенденции распространенности рождаемости и эффективность неонатального скрининга,

сравнив два итальянских региона; скрининг носительства проводился в восточном регионе (ER) и не проводился в западном регионе (WR) [29]. Авторами анализировались следующие данные: ежегодное рождение младенцев с МВ, ложноположительные результаты неонатального скрининга, неопределенные диагнозы после неонатального скрининга (пограничные хлориды пота), проведенные тесты на носительство и выявленные носители отслеживались в период 1993–2013 гг.

В общей сложности было выявлено 259 новорожденных с МВ. В ER было выявлено 150 пар с носительством. Среднегодовой процент снижения частоты МВ составил 9% на 10 000 новорожденных ($P = 0,002$) и был выше в ER (15% , $P = 0,0008$; WR 1% , $P = \text{ns}$). По оценкам, частота МВ в WR составляла 1/3589 новорожденных в 1993 году и 1/3870 в 2013 году; в ER – 1/2730 в 1993 году и 1/14200 в 2013 году. Частота рождения с МВ в ER обратно коррелировала с количеством выявленных пар носителей ($P = 0,0032$). Соотношение между случаями МВ и положительными результатами неонатального скрининга значительно снизилось в ER ($1,6\%$, $P = 0,0001$), но не в WR. Соотношение между числом детей с пограничными значениями хлоридов в поте и случаев МВ увеличилось в ER ($P = 0,008$), но не в WR ($P = 0,1$). Выводы: Скрининг на носительство был связан со снижением частоты МВ при рождении.

В работе Stafler P. с соавторами [30] сообщалось, что популяционный скрининг на носительство доступен в Израиле с 1999 года и повсеместно субсидируется с 2008 года. Ретроспективный обзор государственных банков данных, национального регистра МВ и центров МВ выявил, что частота МВ на 100 000 живорожденных снизилась с 14,5 в 1990 году до 6 в 2011 году. В 2004–2011 гг. было зарегистрировано 95 случаев рождения детей с МВ: у 22 использовался популяционный скрининг на носительство; 68 (72%) имели 2 известные мутации CFTR; у 37% – муковисцидоз протекал с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы. Тридцать четыре (36%) были арабами и 19 (20%) ортодоксальными евреями, по сравнению с 20% и 8%, соответственно, в общей популяции. Таким образом, популяционный скрининг носительства МВ снизил рождаемость больных МВ, по меньшей мере на 50%, согласно данным о прерывании беременности, со сдвигом в сторону более мягких мутаций, но его часто избегают по культурным причинам. Поскольку при постановке диагноза у детей регулярно выявляется тяжелая степень заболевания, авторы предлагают сбалансированный подход, использующий как популяционный скрининг носительства МВ, так и скрининг новорожденных.

Обмен информацией

Хорошо известные принципы коммуникации имеют особое значение для типа информации, необходимой для программ скрининга носителей МВ. Потенциальные участники могут быть незнакомы ни с МВ, ни с технологией ДНК и их последствиями.

Для одних скрининг на носительство МВ дает возможность получить информацию о текущей или будущей беременности, в то время как у других он может вызвать тревогу или потребовать принятия психологически трудного решения. Образование

играет важную роль в достижении осознанного выбора и в предвидении индивидуальных эмоциональных реакций.

Эффективное и своевременное информирование потенциальных участников о скрининге на носительство МВ может быть затруднено по целому ряду причин (например, препятствия для выявления лиц и пар, принадлежащих к целевой популяции, ограниченные знания среди медицинских работников и, чаще всего, отсутствие или недостаток времени для обсуждения вопросов лицом к лицу).

Этот раздел основан на четырех общих принципах:

1. Первоначальную информацию о скрининге на носительство МВ лучше всего предоставлять в письменном виде, в виде листовки или более подробной брошюры. Письменная информация должна быть представлена таким образом, чтобы ее было легко воспринять, с использованием структурированного, четкого и понятного языка. При необходимости следует обеспечить очное собеседование.
2. Важно, чтобы организации, проводящие скрининг: (а) разработали специальную веб-страницу или установили ссылки на «официальный» веб-сайт, где потенциальные участники могут

получить доступ к достоверной и проверенной информации, и (б) указали номер телефона для связи с потенциальными и реальными участниками программы скрининга.

3. Во время любого устного общения медицинские работники должны уточнить убеждения, опасения, ожидания и вопросы принятия решений участниками, а также определить и заручиться дополнительными ресурсами и поддержкой, если это необходимо.
4. Людям необходима сбалансированная информация о жизни с заболеваниями, на которые проводится тестирование [31]. Следовательно, медицинские работники должны обладать актуальными знаниями о МВ, включая основные принципы генетики МВ и скрининга на носительство, а также ряд психологических, социальных и этических вопросов, которые могут возникнуть в связи с этим.

Организации, проводящие скрининг, должны оценить возможность использования интерактивной компьютерной доставки информации для предоставления начальной или предтестовой информации, многие из которых в настоящее время находятся в стадии разработки (например, <http://comex.presentation.it/>) [31,32].

Обучение медицинских работников, участвующих в информировании потенциальных участников

Несмотря на рекомендации о том, что первоначальная информация для участников должна быть представлена в письменном виде, непрерывное обучение практикующих врачей и оценка их компетенции являются жизненно важными для обеспечения успешной реализации программ скрининга

на носительство МВ [33]. Ответственность за обеспечение такого обучения и его понимание лежит на организации, проводящей скрининг. Наиболее эффективным способом охвата медицинских работников могут быть легкодоступные средства обучения на базе Интернета

Информирование и просвещение широкой общественности

Организации, рассматривающие возможность проведения программы скрининга МВ среди населения в целом, обязаны повысить осведомленность о МВ и способствовать формированию реалистичного представления о значении носительства рецессивной мутации и этических вопросах, таких как свобода репродуктивного выбора (например, через средства массовой информации или в рамках

школьной программы, обучения биологии/генетике) [34,35].

Следовательно, можно снизить возможный риск социального давления в отношении использования скрининговых тестов. Можно предоставлять информацию о доступности скрининга на рабочем месте и в сообществе.

Обращение к целевой группе населения

Очень важно, чтобы потенциальные участники поняли, что скрининг на МВ – это вопрос личного выбора. Выбор в пользу скрининга должен быть основан на знаниях, рассмотрении преимуществ, ограничений, недостатков, личных взглядов и ценностей.

Популяционный скрининг на носительство МВ в целом ассоциируется с относительно высокой распространенностью, позитивным отношением, правильным пониманием статуса носителя, а также отсутствием долгосрочного психологического вреда. Хотя препятствия для рутинного внедрения

скрининга на носительство МВ среди населения существуют, они не являются непреодолимыми. По-видимому, нет никаких психосоциальных причин, по которым скрининг на носительство МВ в популяции, не должен стать частью регулярного медицинского обслуживания [36].

Так взрослым пациентам и родителям детей с МВ в Бельгии была предложена письменная анкета с целью изучения отношения участников к скринингу на носительство МВ и связанным с этим репродуктивным вопросам. Исследуемая

популяция была набрана из национального регистра пациентов с МВ и включала 111 человек (64 родителя, 47 пациентов в возрасте 16 лет и старше). Более 80% всех участников высказались за проведение скрининга на носительство МВ до зачатия. Однако некоторые из них были обеспокоены потенциальными негативными последствиями популяционного скрининга на носительство МВ. Что касается будущих репродуктивных намерений, 43% участников отметили желание иметь детей. Среди них преимплантационная генетическая диагностика оказалась наиболее предпочтительным репродуктивным вариантом, за которым следовали спонтанная беременность и пренатальная диагностика. Хотя результаты исследования показали, что пациенты и родители детей с МВ поддерживают

популяционную программу скрининга на носительства МВ, они также подчеркивают некоторые вопросы, заслуживающие особого внимания при реализации такой программы [37].

В австралийском исследовании 2015 года среди беременных женщин, отказавшихся от скрининга, более половины не хотели бы прерывать беременность по поводу МВ. Этика прерывания беременности в условиях, когда средняя продолжительность жизни новорожденного сегодня прогнозируется на уровне 50 лет и выше, является важным вопросом для обсуждения. Решение о сохранении беременности при МВ, вероятно, будет возрастать по мере появления новых CFTR-модуляторов и их доступности людям с муковисцидозом. Интригующе, но лечение скоро может стать доступно уже внутритрубно [38].

Информирование участников

1. Информация перед тестированием

Цель предоставления информации перед тестированием – помочь участникам понять процессы, потенциальные преимущества и ограничения, а также последствия каждого возможного результата. Это является неотъемлемой частью получения надлежащим образом информированного согласия.

Предоставление информации перед скринингом организацией, проводящей скрининг, дает возможность убедиться в том, что предоставленная информация подтверждена и заверена надежными источниками и всеми соответствующими

заинтересованными сторонами программы скрининга [23]. Для того чтобы информация была полностью репрезентативной, национальные организации по МВ и группы поддержки пациентов должны участвовать в написании и утверждении всех информационных текстов.

Многие медицинские учреждения, национальные ассоциации МВ и другие организации предоставляют информацию о скрининге на носительство.

2. Согласие на тестирование

Важно, чтобы было предоставлено достаточно времени для рассмотрения ряда физических, эмоциональных и моральных вопросов, присущих скринингу на носительство МВ. В связи с этим программы должны предусматривать время между «информированием» потенциальных участников и дачей согласия. Скрининг на носительство может быть предложен только лицам, способным

дать добровольное информированное согласие. Рекомендуется оформлять согласие в письменном виде. Если программа скрининга допускает возможность выбора в рамках протокола, например, в отношении того, кто должен быть первым или единственным человеком, который пройдет тестирование или получит результат, то это также должно быть зафиксировано.

3. Послетестовая информация

Цель послетестового информирования – своевременно и деликатно сообщить участникам результат теста. Информация после тестирования должна быть непосредственно связана с результатами скрининга, с изложением вопросов, касающихся остаточного риска, и возможных дальнейших шагов [23]. Лабораториям необходимо сообщить результат соответствующему поставщику медицинских услуг, который затем информирует участников. В качестве альтернативы результаты могут быть отправлены по почте как поставщику медицинских услуг, так и участникам.

Генетическое консультирование должно быть настоятельно рекомендовано парам с «носителем

ством». Генетические консультанты должны быть знакомы с диапазоном тяжести симптомов МВ и основами медицинского лечения в соответствии с международными рекомендациями или официально принятыми в стране [23,39]. При генетическом консультировании следует сообщить о существующих или будущих репродуктивных возможностях, чтобы помочь принять дальнейшие обоснованные решения (например, информирование других, проведение дальнейшего тестирования, такого как забор проб ворсин хориона (CVS) и/или амниоцентез).

Важно отметить, что люди и пары имеют право не знать о своих результатах [14].

Психосоциальные аспекты статуса носителя

Существует вероятность долгосрочных психологических реакций у участников, идентифицированных как носители МВ, а именно: беспокойство,

снижение самовосприятия, снижение самооценки, неадекватное самоощущение ухудшения здоровья и проблемы с партнерством или отношениями [40].

В нескольких крупных исследованиях женщин, посещающих женские консультации, носители испытывали значительное увеличение стресса в момент получения результата теста, хотя он почти исчезал, когда у их партнеров-мужчин результаты теста были нормальными, и не появлялся вновь на более поздних сроках беременности [41,42,43]. Как обсуждалось выше, одновременный отбор проб у обоих партнеров в паре может уменьшить этот вид стресса.

Существует также предположение, что положительные результаты скрининга могут ухудшить уже существующие неблагоприятные семейные отношения, что приводит к усилению стресса [44,45,46]. Цель консультирования на данном этапе – убедиться, что носители МВ понимают, что они здоровы и не больны МВ, даже в самой легкой его форме.

Рекомендации Европейской группы [14]

Кратко рекомендации Европейского консенсусного документа по скринингу носительства МВ представлены ниже в виде следующих положений:

1. Скрининг на носительство МВ должен быть добровольным, доступным и обеспечиваться точной предтестовой информацией.
2. Скрининг на носительство МВ должен предлагаться будущим родителям, в идеале до зачатия, но допустимо и на ранних сроках беременности, если это диктуется практической целесообразностью.
3. Прямой скрининг плода (без выяснения того, что оба родителя являются носителями) должен быть отменен.
4. Несовершеннолетние и другие лица, не способные дать согласие, должны быть исключены из скрининга.
5. Частота патологических вариантов в гене *CFTR* в обследуемой популяции должна быть известна. Панели скрининга на носительство в идеале должны включать все мутации с частотой 0,5–1% или более у пациентов с МВ в популяции.
6. Следует проводить скрининг только на мутации, вызывающие МВ (клиническизначимые).
7. По возможности, отрицательный партнер в парах промежуточного риска должен быть протестирован с помощью более чувствительной панели мутаций гена *CFTR*.
8. Люди из этнических групп, для которых панель, выбранная для скрининга, имеет более низкую чувствительность для выявления мутаций, должны быть проинформированы об ограничениях программы скрининга и, по возможности, им должен быть предложен индивидуальный подход.
9. Секвенирование гена *CFTR* или сканирование мутаций не должно использоваться в скрининге носительства на данном этапе знаний.
10. Программа скрининга должна регулярно контролироваться в долгосрочной перспективе.
11. Только специалисты здравоохранения, компетентные в вопросах скрининга на носительство МВ, должны предлагать его.
12. Решение о проведении скрининга на носительство МВ должно быть основано на предоставлении информации перед тестированием. Информированное согласие на проведение скринингового теста должно быть оформлено письменно.
13. Услуги генетического консультирования должны быть доступны по требованию и настоятельно рекомендуются парам с носительством.
14. Участники должны быть своевременно проинформированы о результатах скрининга (положительных или отрицательных) и получить информацию после теста, включающую остаточный риск носительства. Однако следует уважать также и желание людей не знать свой результат.

В качестве заключения. Заключение Кокрановской группы

Hussein N. с соавторами провели обзор данных Кокрановской библиотеки [47] с целью определения эффективности систематической оценки генетического риска до зачатия для обеспечения самостоятельного репродуктивного выбора и улучшения репродуктивных результатов у женщин и их партнеров, среди которых выявлены носители талассемии, серповидно-клеточной болезни, муковисцидоза и болезни Тея-Сакса в медицинских учреждениях по сравнению с обычным лечением.

Авторами обзора был проведен поиск в реестрах клинических исследований Кокрановской группы по муковисцидозу и генетическим расстройствам. Дата последнего поиска в реестрах: 04 августа 2021 года.

Всего было выявлено 37 работ, описывающих 22 уникальных исследования, которые потенциально

могли быть включены в обзор. Однако после оценки авторы не обнаружили ни одного рандомизированного клинического исследования (РКИ) по оценке генетического риска до зачатия не только для муковисцидоза, но и талассемии, серповидно-клеточной болезни и болезни Тея-Сакса.

Авторы отмечают, что проведение РКИ является желательным для обоснованной практики и надежных рекомендаций, однако, необходимо также учитывать этические, правовые и социальные последствия, связанные с использованием такого плана исследования для оценки внедрения преемственной оценки генетического риска, включающей тестирование на носительство и репродуктивную автономию. В заключении было высказано предложение, не сосредотачиваться на тестировании носительства только по одному

гену на конкретные аутосомно-рецессивные заболевания в качестве оцениваемого вмешательства, а в будущие поиски включать расширенный

генетический скрининг до зачатия, поскольку в последние годы ему уделяется большое внимание как более прагматичной стратегии [47].

Литература | References

- Bobadilla J.L., Macek Jr. M., Fine J.P., Farrell P.M. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002;19:575–606. doi: 10.1002/humu.10041.
- Cutting G.R. Genetic heterogeneity and cystic fibrosis. *Hum Mutat.* 2009 Jul;30(7): v. doi: 10.1002/humu.21062. PMID: 19551760.
- Kashirskaya N. Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I. Мucoviscidosis (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.
- Cystic Fibrosis Mutation Database. www.genet.sickkids.on.ca/cftr. Accessed 01 May 2022.
- Castellani C., Cuppens H., Macek Jr. M., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7:179–96. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
- Mateu E., Calafell F., Ramos M.D., et al. Can a place of origin of the main cystic fibrosis mutations be identified? *Am J Hum Genet.* 2002;70:257–64. doi: 10.1086/2F338243.
- 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.
- Bombieri C., Seia M., Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(2):180–93. doi: 10.1055/s-0035–1547318.
- Chillón M., Casals T., Mercier B., Bassas L., Lissens W., Silber S., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J.* 1995;332:1475–80. doi: 10.1056/nejm199506013322204.
- Sharer N., Schwarz M., Malone G., et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:645–52. doi: 10.1056/nejm199809033391001
- Massie R.J., Poplawski N., Wilcken B., et al. Intron-8 polythymidine sequence in Australasian individuals with CF mutations R117H and R117C. *Eur Respir J.* 2001;17:1195–200. doi: 10.1183/09031936.01.00057001.
- Roussey M., Le Bihannic A., Scotet V., et al. Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:613. doi: 10.1007/s10545–007–0633–8.
- Thauvin-Robinet C., Munck A., Huet F., et al. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet.* 2009;46:752–8. doi: 10.1136/jmg.2009.067215.
- Castellani C., Macek M.Jr., Cassiman J.J., et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros.* 2010;9(3):165–78. doi: 10.1016/j.jcf.2010.02.005.
- 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.* 23, 1793–1806 (2021). doi: 10.1038/s41436–021–01203–z.
- 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.
- Kiseleva A., Klimushina M., Sotnikova E., et al. Cystic Fibrosis Polymorphic Variants in a Russian Population. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:679–686. doi: 10.2147/PGPM.S278806.
- Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017 / Edited by Voronkova A. Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N. Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Kapranova N.I. Moscow. ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2019, 68 p. ISBN 978–5–98803–410–0.
Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. / Под редакцией А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, Н. И. Капранова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с. ISBN 978–5–98803–410–0.
- 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.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Genetic Testing for Cystic Fibrosis. Genetic Testing for Cystic Fibrosis. *Arch Intern Med.* 1999;159(14):1529–1539. doi:10.1001/archinte.159.14.1529.
- ten Kate L.P. Carrier screening for cystic fibrosis and other autosomal recessive diseases. *Am J Hum Genet.* 1990;47:359–61. PMID: PMC1683720.
- Brothers K.B., Bennett R.L., Cho M.K. Taking an anti-racist posture in scientific publications in human genetics and genomics. *Genet Med.* 2021;23(6):1004–1007. doi: 10.1038/s41436–021–01109–w.
- 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.
- Castellani C., Massie J. Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: alternative or complementary? *Eur Respir J.* 2014 Jan;43(1):20–3. doi: 10.1183/09031936.00125613.
- Hayeems R.Z., Miller F.A., Vermeulen M., et al. False-Positive Newborn Screening for Cystic Fibrosis and Health Care Use. *Pediatrics.* 2017;140(5): e20170604. doi: 10.1542/peds.2017–0604.
- Castellani C., Picci L., Scarpa M., et al. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A.* 2005;135(2):142–4. doi: 10.1002/ajmg.a.30470.

27. Scotet V., Duguépérroux I., Saliou P., et al. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet J Rare Dis.* 7, 14 (2012). doi: 10.1186/1750-1172-7-14.
28. Hale J.E., Parad R.B., Comeau A.M. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2008;358:973–974. doi: 10.1056/nejmc0707530.
29. Castellani C., Picci L., Tridello G., et al. Cystic fibrosis carrier screening effects on birth prevalence and newborn screening. *Genet Med.* 2016 Feb;18(2):145–51. doi: 10.1038/gim.2015.68.
30. Staflet P., Mei-Zahav M., Wilschanski M., et al. The impact of a national population carrier screening program on cystic fibrosis birth rate and age at diagnosis: Implications for newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2016 Jul;15(4):460–6. doi: 10.1016/j.jcf.2015.08.007.
31. Ahmed S., Bryant L., Hewison J. 'Balance' is in the eye of the beholder: providing information to support informed choices in antenatal screening via Antenatal Screening Web Resource. *Health Expect.* 2007;10:309–20. doi: 10.1111/j.1369-7625.2007.00455.x.
32. Griffith J.M., Sorenson J.R., Jennings-Grant T., Fowler B. Development of an interactive computer-assisted instruction (ICAI) program for patient prenatal genetic screening and carrier testing for use in clinical settings. *Patient Educ Couns.* 2005;59:199–204. doi: 10.1016/j.pec.2004.11.007.
33. Nolen A.A., Rhoades E.D. Update on population-based preconception and prenatal cystic fibrosis carrier screening. *J Okla State Med Assoc.* 2003;96: 482–4. PMID: 14619603.
34. IJzebrink A., van Dijk T., Franková V., et al. Informing Parents about Newborn Screening: A European Comparison Study. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Feb 26;7(1):13. doi: 10.3390/ijns7010013.
35. Moorhead S.A., Hazlett D.E., Harrison L., et al. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res.* 2013 Apr 23;15(4): e85. doi: 10.2196/jmir.1933.
36. Ioannou L., McClaren B., Massie J., et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis: a systematic review of 23 years of research. *Genet Med.* 2014; 16:207–216. doi: 10.1038/gim.2013.125.
37. Janssens S., Chokoshvili D., Binst C., et al. Attitudes of cystic fibrosis patients and parents toward carrier screening and related reproductive issues. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:506–512. doi: 10.1038/ejhg.2015.160.
38. Castellani C., Picci L., Tridello G., et al.; Veneto CF Lab Network. Cystic fibrosis carrier screening effects on birth prevalence and newborn screening. *Genet Med.* 2016 Feb;18(2):145–51. doi: 10.1038/gim.2015.68.
39. Langfelder-Schwind E., Kloza E., Sugarman E., et al. Cystic fibrosis prenatal screening in genetic counselling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2005;14:1–15. doi: 10.1007/s10897-005-1496-5.
40. Clausen H., Brandt N.J., Schwartz M., Skovby F. Psychosocial aspects in carrier screening for recessive disorders. *Nordisk Psykologi.* 1995;47(2):81–103. doi: 10.1080/00291463.1995.11863851.
41. Mennie M.E., Compton M.E., Gilfillan A., et al. Prenatal screening for cystic fibrosis: attitudes and responses of participants. *Clin Genet.* 1993;44:102–6. doi: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03856.x.
42. Mennie M.E., Gilfillan A., Compton M., et al. Prenatal screening for cystic fibrosis. *Lancet.* 1992 Jul 25;340(8813):214–6. doi: 10.1016/0140-6736(92)90476-j.
43. 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.
44. Evers-Kiebooms G., Denayer L., Welkenhuysen M., et al. A stigmatizing effect of the carrier status for cystic fibrosis? *Clin Genet.* 1994;46: 336–43. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04174.x.
45. Fanos J.H., Johnson J.P. Perception of carrier status by cystic fibrosis siblings. *Am J Hum Genet.* 1995;57:431–8. PMID: 7668270.
46. Williams J.K., Schutte D.L. Benefits and burdens of genetic carrier identification. *West J Nurs Res.* 1997;19:71–81. doi: 10.1177/019394599701900105.
47. Hussein N., Henneman L., Kai J., Qureshi N. Preconception risk assessment for thalassaemia, sickle cell disease, cystic fibrosis and Tay-Sachs disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 11;10(10): CD010849. doi: 10.1002/14651858.CD010849.pub4.