

# Медико-генетическое консультирование на основе комплексного преконцепционного ДНК-тестирования будущих родителей с целью снижения рисков моногенной патологии детей

Кречмар М.В.

Диагностический центр (медико-генетический),  
Санкт-Петербург, 199034, ул.Тобольская, 5 krechmar.mv@mail.ru

Проведено комплексное полигенное тестирование на этапе планирования беременности для уточнения статуса носителя мутаций тяжелых и частых моногенных заболеваний в группах высокого и низкого риска. Разработан алгоритм обследования — от медико-генетического консультирования до диагностики эмбрионов и плодов. Обосновано применение такого тестирования в области ВРТ для доноров и в группе высокого риска при кровнородственных браках. Комплексное тестирование на носительство мутаций рекомендовано для широкой профилактики и может назначаться всем родителям в качестве действенной меры профилактики рождения детей с тяжелой моногенной патологией.

**Ключевые слова:** моногенные синдромы, преконцепционная профилактика, носительство мутаций, пренатальная диагностика, кровнородственный брак

## Актуальность

Риск рождения ребенка с врожденной наследственной патологией существует в каждой семье и при каждой беременности и составляет в среднем 2—3%. По этиологии наследственные нарушения представлены основными следующими причинами: генные мутации, хромосомная патология и пороки развития как нарушение эмбрио- и фетогенеза [1].

При этом уровень повторных рисков — разный, что принципиально при планировании следующих беременностей для родителей и для других родственников [2, 3].

В случае хромосомной патологии при случайных анеуплоидиях повторный риск незначительно отличается от популяционного, родители легче планируют следующие беременности. При моногенной патологии вероятность следующего больного ребенка определяется как высокая и остается одинаково высокой весь репродуктивный период.

При носительстве аутосомно-рецессивных мутаций моногенных синдромов статус носителя можно определить только по ДНК-анализу, при этом целесообразно тестировать несколько десятков генов [4, 5]. Большая часть этих синдромов значительно снижает качество жизни, её продолжительность, проявляется как полисистемные соматические нарушения, вызывает задержку психомоторного и интеллектуального развития [6]. Для большинства синдромов лечение не разработано, симптоматическая коррекция малоэффективна. Скрининг новорожденных на пять наследственных заболеваний не снижает частоту рождения больных детей, а в случае муковисцидоза проводимое лечение не позволяет компенсировать нарушения в полной мере.

При этом существующие программы пренатального скрининга и преимплантационные исследования нацелены на выявление хромосомной патологии плодов и эмбрионов, что позволило значительно снизить количество случаев рождения больных детей с синдромом Дауна и с другими хромосомными нарушениями [7, 8]. Это и помощь каждой конкретной семье, и значимый социально-экономический эффект в масштабах всего государства.

Подобного эффекта в группе моногенной патологии ранее достичь было невозможно в связи с отсутствием технологий комплексного ДНК-тестирования в режиме скрининговой программы. В настоящее время создание недорогих и высокопроизводительных ДНК-панелей для параллельной оценки состояния множества генов одного индивида стало реальностью и дает возможность использовать результаты таких исследований в практике клинической генетики [9].

## Материалы и методы

Опыт создания клинической модели применения комплексного полигенного тестирования представлен в настоящей работе. Нами апробирован алгоритм применения преконцепционного полигенного тестирования для групп разного уровня репродуктивных рисков, особенности медико-генетического консультирования на претестовом и посттестовом этапах, клинические рекомендации при установлении мутаций для носителей, их потомков и родственников.

Для определения статуса носителя использовалась панель на 48 частых мутаций в 35 генах тяжелых наследственных заболеваний, разработанная в лаборатории

«Генетико», г.Москва. В комплексный тест были включены мутации наиболее тяжелых и часто встречающихся наследственных заболеваний, в первую очередь, муковисцидоза и других, еще более тяжелых синдромов.

Исследование проведено в трех группах — будущие родители, доноры в программе ВРТ, супруги из кровнородственных браков.

### Цель и задачи

Главная цель исследования — определение статуса носителей, выявление семейных пар или отдельных индивидов с высоким риском появления потомства с тяжелым наследственным заболеванием в группах популяционного и высокого риска, планирование и принятие эффективных мер по предотвращению рождения больных детей у родителей с установленным высоким риском по конкретному заболеванию путем оказания консультативной помощи в выборе репродуктивных решений с учетом генетического статуса, назначение диагностических тестов плодам или эмбрионам для исключения гомозиготных по мутациям вариантов и рождения только здоровых детей в семьях высокого риска.

Предотвращение рождения детей с тяжелой наследственной патологией в программах ВРТ с участием доноров, профилактика распространения «тяжелых» мутаций от доноров-носителей.

### Результаты и обсуждение

С учетом распространенности и закономерностей передачи потомкам мутантных генов большинства рецессивных моногенных заболеваний, вероятность рождения больного ребенка (гомозиготы по мутациям в гене наследственного заболевания) есть абсолютно у всех семей, и не зависит состояния здоровья, возраста и образа жизни родителей [10]. До настоящего времени о высоких рисках для своих детей родители узнавали только в случае появления больного ребенка. Профилактическая помощь в виде пренатальной диагностики предлагалась только при следующих беременностях [11]. Возможность провести комплексный анализ на носительство частых мутаций появилась в последнее время. Прекоцепционное ДНК-тестирование целесообразно назначать до первой беременности, это позволит при выявлении мутаций одного гена у обоих супругов избежать рождения больных детей [12]. Нами проведено обследование 28 пар, планирующих деторождение с предварительными рисками «не выше популяционных». Подтвержденное носительство мутаций установлено у 19 чел., проведены расчеты рисков для потомства для каждой пары. В 8 случаях рекомендовано дополнительное тестирование второго супруга. В одной паре установлено носительство мутаций в гене муковисцидоза у обоих родителей.

Группу повышенного риска с моногенной рецессивной патологией представляют семьи, родители в кото-

рых являются родственниками разной степени родства (кровнородственные браки — КРБ). Ранее врач-генетик только проводил расчет риска и информировал о нем семью, не имея возможности оказания реальной помощи [13]. Комплексное тестирование родителей в таких семьях на носительство мутаций по многим генам позволяет значительно снизить вероятность рождения больных детей по самым частым и тяжелым наследственным синдромам [14].

По прогнозу потомства нами проконсультировано 62 пары, как уже состоящие в браке, так и на этапе планирования семьи. Всем двоюродным и троюродным сибсам, состоящим в КРБ и планирующим деторождение мы предлагали выполнить комплексное ДНК-тестирование. 12 семей выразили свое желание и прошли ДНК-тестирование. Носительство частых мутаций было подтверждено у 14 чел. По результатам тестирования произведен расчет репродуктивных рисков для этих семейных пар с учетом генетического статуса обоих супругов. По исследуемым заболеваниям в анализируемой группе риск для потомства с учетом результатов генетического анализа обоих родителей оказался ниже популяционного.

Особое значение имеет определение генетического статуса доноров гамет в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [15]. Нами протестировано 73 потенциальных донора мужских и женских половых клеток. В 56 случаях исследуемые мутации не обнаружены. Статус доноров был определен как «низкий риск для потомства по исследованным заболеваниям», доноры были рекомендованы к участию в программе. У 7 чел. выявлено носительство двух мутаций и участие этих доноров в программе ВРТ было остановлено. При установлении одной мутации статус донора определялся с учетом частоты встречаемости этой мутации в популяции и тяжести её проявлений. Так, установленное у донора носительство F508 и других мутаций в гене *CFTR* с учетом высокой частоты встречаемости в популяции служило основанием для исключения донора из программы. При этом установленный носитель получал рекомендацию по обследованию собственной семьи для уточнения прогнозов. При установлении мутации у кого-либо из родителей или доноров строго рекомендуется провести тестирование гена этого наследственного заболевания у второго биологического родителя не только на наличие конкретной мутации, важно протестировать весь ген методом секвенирования.

Проблема широкого применения ВРТ обострится через несколько лет, когда дети, рожденные в результате ЭКО с использованием донорских клеток, вступят в репродуктивный период и будут рожать собственных детей.

В Приказе № 67 «О вспомогательных репродуктивных технологиях» оговорено количество возможных потомков от доноров — мужчин, рождение 20 детей от одного донора на 800 тысяч населения региона является основанием для прекращения использования этого донора для реципиентов этого региона. Для доноров ооци-

тов нет никаких ограничений. Механизм контроля к настоящему времени еще не создан. Целью ограничений является недопущение широкого распространения в популяции мутаций и снижение вероятности непреднамеренных КРБ в следующих поколениях. Важно, чтобы генетическое тестирование будущих супругов и потенциальных родителей на носительство рецессивных мутаций стало в России таким же общепринятым правилом, как и во многих других странах [16] и было бы регламентировано законодательно [17].

При установленном носительстве мутации тяжелого наследственного заболевания рекомендовано тестирование второго родителя/донора как минимум на носительство этой же мутации, оптимально — провести секвенирование гена. Следующий этап — расчет рисков конкретной моногенной патологии в обследуемой семье. В случае установленного носительства мутации у обоих супругов при планировании уже первой беременности и определении прогноза здоровья потомства необходимо обсудить с родителями все варианты репродуктивных решений.

Возможные репродуктивные решения могут быть двух видов — диагностические (преимплантационная и пренатальная диагностика) и «стратегии избегания» (использование донорских клеток или донорских эмбрионов, отказ от деторождения, усыновление). Важно уточнить, что при планировании последующих беременностей решения могут меняться.

### Выводы

Прекоцепционное ДНК-тестирование будущих родителей может быть рекомендовано абсолютно всем семьям как элемент современной репродуктивной культуры [17]. Особенно важно назначение комплексного исследования на носительство частых мутаций в ситуациях повышенного базового риска. Анализ на определение носительства мутаций должен стать обязательным в программе подготовки доноров в программах ВРТ.

Определение генетического статуса родителей в случае установления носительства и высокому риску в сочетании с применением методов преимплантационной и пренатальной диагностики позволит избежать рождения больных детей в семьях высокого риска. В государственном масштабе проведение такого тестирования в виде скрининговой программы может значительно снизить уровень инвалидизации и детской смертности по причине частых наследственных заболеваний [18].

### Список литературы

1. Harper Peter S. *Practical Genetic Counselling*. Arnold, London. 2003. — 364 p
2. Штерн К. Основы генетики человека. М. «Медицина» 1965. — 987с.
3. Ropers HH: On the future of genetic risk assessment. *J Community Genet* 2012; 3: 229-236.
4. Morris JK, Law MR, Wald NJ: Is cascade testing a sensible method of screening a population for autosomal recessive disorders? *Am J Med Genet A* 2004; 128A: 271-275.
5. Grody WW, Thompson BH, Gregg AR et al: ACMG position statement on prenatal/ preconception expanded carrier screening. *Genet Med* 2013; 15: 482-483.
6. Jones K.L. Smith's recognizable patterns of human malformation. 1997. -857p.
7. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. / Под ред. Айламазяна Э.К., Баранова В.С. М.: «МЕД-пресс-информ», 2006. - 415 с. Evans Mark I. et al. Prenatal diagnosis. — Mc Grow — Hill Med. Publ. Div., 2006. — 767p.
8. Evans M.I. et al. Prenatal diagnosis. — Mc Grow — Hill Med. Publ. Div., 2006. — 767p.
9. Godard B, Ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S: Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(Suppl 2): S49-S87
10. De Wert G, Dondorp W, Knoppers B: Preconception care and genetic risk: ethical issues. *J Community Genet* 2012; 3: 221-228.
11. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: метод. пособие / Баранов В.С. [и др.] // СПб.: Изд-во Н-Л, — 2009. — 130 с.
12. Edwards JG, Feldman G, Goldberg J et al: Expanded carrier screening in reproductive medicine—points to consider: a joint statement of the American college of medical genetics and genomics, American college of obstetricians and gynecologists, national society of genetic counselors, perinatal quality foundation, and society for maternalfetal medicine. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 653-662.
13. Bittles, AH. (2005). Endogamy, consanguinity and community disease profiles. *Commun. Genet.* 8, 17-20
14. Bennett RL; Motulsky AG; Bittles A et al. (2002). Genetic Counseling and Screening of Consanguineous Couples and Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 11(2): 97-119
15. Human Genetics Commission: Increasing Options, Informing Choice: A Report on Preconception Genetic Testing and Screening. Human Genetics Commission: London, UK, 2011.
16. Nuffield Council on Bioethics: Genetic Screening. Ethical Issues. Nuffield Council on Bioethics: London, UK, 1993.
17. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D et al: Responsible implementation of expanded carrier screening: Summary and recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 781-783.
18. Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services (Part II). World Health Organization, Human Genetics Programme // *Law Hum. Genome Rev.* — 1998. — Vol.9. — P. 239-51.

## Genetic counselling by integrated preconception DNA testing expectant parents for reduce the risk of children monogenic diseases

**Krechmar M.V.**

Diagnostic Center (Medical Genetics) Saint-Petersburg, 199034, Tobolskaya, 5, krechmar.mv@mail.ru

The complex polygenic testing for pregnancy planning stage to clarify the status of medium heavy and frequent mutations of monogenic diseases in a high and low risk groups. A survey algorithm is from genetic counseling to the diagnosis of embryos and fetuses. The application of this test in the field of assisted reproduction for donors in high-risk patients with consanguineous marriages. Comprehensive testing for mutation carrier is recommended for general prevention and can be assigned to all parents as effective measures of prevention of birth of children with severe monogenic disorders.

**Keywords:** monogenic syndromes, preconception prevention, carrier of mutations, prenatal diagnosis, consanguineous marriage