



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-29-36>

УДК 575.113.1:616.1-056.7:614.253

Этические проблемы генетического тестирования при наследственных заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Ф.М. Бостанова, В.Л. Ижевская

Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова,
115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1

Аннотация

В обзоре представлены отечественные и зарубежные данные, отражающие особенности медико-генетического консультирования и прогностического тестирования пациентов с наследственными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Освещены этические проблемы геномного тестирования, особенно вторичных (случайных) находок, каскадного скрининга, обследования детей и подростков, посмертного генетического тестирования. Особое внимание уделено психосоциальному воздействию генетического тестирования.

Ключевые слова:	наследственные сердечно-сосудистые заболевания, генетическое консультирование, секвенирование ДНК, каскадный скрининг.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).
Для цитирования:	Бостанова Ф.М., Ижевская В.Л. Этические проблемы генетического тестирования при наследственных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):29–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-29-36 .

Ethical problems of genetic testing for hereditary cardiovascular diseases

Fatima M. Bostanova, Vera L. Izhevskaya

Research Centre for Medical Genetics,
1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

Abstract

Data on the features of genetic counseling and predictive testing in patients with hereditary cardiovascular diseases are presented in the review. The ethical problems of genomic testing especially in regard to secondary (incidental) findings, cascade screening, examination of children and adolescents, and postmortem genetic testing are discussed. Particular attention is paid to the psychosocial impact of genetic testing.

Keywords:	hereditary cardiovascular disease, genetic counseling, DNA sequencing, cascade screening.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out with a grant from the Russian Science Foundation (project No. 19-18-00422).
For citation:	Bostanova F.M., Izhevskaya V.L. Ethical problems of genetic testing for hereditary cardiovascular diseases. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(4):29–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-29-36 .

✉ Ижевская Вера Леонидовна, e-mail: izhevskaya@med-gen.ru.

Введение

Развитие технологий генетического тестирования способствовало установлению генетической причины многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, уточнению патогенетических механизмов и разработке эффективной терапии. В настоящее время описано более 2,5 тыс. моногенных наследственных синдромов с вовлечением в патологический процесс сердца и/или сосудов. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы часто наблюдаются при хромосомных болезнях, моногенных синдромах врожденных пороков развития. Помимо этого, известны генетические гетерогенные группы заболеваний с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, самыми распространенными из которых являются гипертрофическая кардиомиопатия, семейная гиперхолестеринемия и синдром удлинённого интервала QT. Наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы нередко приводят к внезапной сердечной смерти (ВСС) подростков или молодых людей [1].

По мере того, как мы узнаем больше о генетических причинах этих состояний, становится очевидным, что информация о результатах генетического тестирования пациента важна не только для него самого, но и для его родственников. Тот факт, что для все большего числа болезней установлена генетическая причина, влияет на стратегию оказания медицинской помощи и семейной профилактики этих заболеваний, основными компонентами которой становятся генетическое тестирование и генетический скрининг. Наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы, таким образом, представляют собой пример плодотворного сотрудничества специалистов разных областей (генетиков, кардиологов, хирургов, неврологов и др.) [2]. Однако при генетическом тестировании и скрининге нередко возникают этические проблемы. Эти проблемы во многом схожи с этическими проблемами генетического тестирования и скрининга в других областях медицины, однако они имеют некоторую специфику, связанную с особенностями клинических проявлений и оказания медицинской помощи при наследственных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Этические проблемы генетического тестирования в основном касаются вопросов использования личной генетической информации и решаются в рамках защиты автономии пациента, принципов благодеяния, непричинения вреда и справедливости.

Генетическое тестирование и медико-генетическое консультирование

Благодаря высокопроизводительным методам анализа генома, генетическое тестирование на наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы дает информацию, которую невозможно получить при проведении других клинико-лабораторных исследований. К преимуществам генетического тестирования относятся неинвазивность, потенциально высокая диагностическая точность, возможность раннего обнаружения заболевания и профилактического вмешательства при некоторых курабельных генетических состояниях [3]. Идентификация патогенного варианта в гене является ключевым аспектом оценки прогноза течения заболевания и выбора тактики медицинского наблюдения и лечения пациента, а также для оценки риска заболевания у его потомков и родственников. Генетическое тестирование стало стандартом обследования, особенно пациентов с известным семейным анамнезом [3, 4].

Генетическое консультирование должно проводиться как до, так и после генетического тестирования, чтобы гарантировать, что пациенты понимают его преимущества и ограничения. До теста необходимо информировать пациентов о механизмах рассматриваемого наследственного заболевания и значении тестирования для больного и его родственников, а также получить информированное согласие на тестирование.

Основной целью дотестового консультирования по существу является необходимость добиться понимания пациентами процесса и последствий генетического тестирования для себя и членов семьи, возможностей и ограничений различных видов генетического тестирования [5–7]. Пациенту должно быть разъяснено, что выявленный в результате генетического тестирования вариант последовательности ДНК в гене, приводящем к наследственному заболеванию, может находиться в континууме от доброкачественного до патогенного, а идентификация вариантов неопределённого значения может потребовать дальнейшего семейного обследования для выяснения его патогенности [8]. Также следует обсудить вероятность изменения классификации выявленного варианта по мере накопления данных [9]. Должна быть обсуждена и проблема неполной пенетрантности, особенно при обследовании членов семьи пациента. Показано, что пенетрантность многих распространённых патогенных вариантов последовательности ДНК ниже, чем оценивалась первоначально, вследствие чего у части лиц с выявленными патогенными вариантами клинических проявлений не будет на протяжении всей жизни [10]. Однако такие результаты тестирования могут вызвать повышенную тревожность пациента, избыточное использование дополнительных обследований и профилактических вмешательств, что приведет к увеличению расходов на здравоохранение, а иногда может вызвать ятрогенные заболевания [11].

С другой стороны, если не удалось выявить патогенный вариант, это не означает отсутствие в семье наследственного заболевания. Существует огромная разница между утверждениями «пациент не подвержен риску заболевания» и «генетические факторы, повышающие риск заболевания, не выявлены». Но эта разница часто неправильно понимается пациентами, что может привести к проблеме ложного убеждения [12]. В результате бдительность в отношении своего здоровья может снизиться, и больные могут остаться без должного медицинского наблюдения, полагая, что они не подвержены повышенному риску развития заболевания, или что этот риск у них полностью отсутствует.

Задача врача-генетика помочь пациентам понять биологическую основу болезни и принять личные решения о том, как жить в долгосрочной перспективе. Решение остается за пациентом, но врач может помочь ему учесть различные факторы, которые могут иметь значение для оказания ему медицинской помощи, формирования жизненных и репродуктивных планов, о которых он не думал [13]. При этом для реализации принципа защиты автономии личности важно признание права пациентов не знать свой генетический статус и риск заболевания [14]. Решение о генетическом тестировании является личным, на него влияет ряд факторов, которые врач не всегда может полностью оценить. Пациент, вероятно, будет принимать во внимание предполагаемую излечимость и предотвратимость заболевания, а также восприятие своего личного риска [15].

Основная этическая дилемма состоит в противоречии между этическими принципами благотворительности и непричинения вреда, с одной стороны, и уважения автономии пациента, с другой. Эти принципы являются центральными в медицинской этике. Если пациент, воспользовавшись правом не знать свой генетический статус, не пройдет обследование, он может упустить возможность лечения и дородовой диагностики наследственного заболевания у ребенка [16].

Чтобы найти баланс между этими этическими принципами, важно, чтобы врач и пациент рассмотрели клиническую и личную полезность теста. Клиническая полезность – это его полезность для учета в тактике лечения и ведения пациента, в то время как личная полезность учитывает психосоциальные эффекты, планирование семьи, изменение образа жизни и ценность информации для пациента и его семьи [17].

Дополнительные этические проблемы могут возникнуть, если изменения ДНК, способные вызвать наследственное кардиологическое заболевание, выявлены в результате научного исследования. Многие исследователи хотят поступать правильно в отношении использования индивидуальных результатов генетических исследований, но не понимают, что именно является правильным. Рабочая группа Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) подготовила рекомендации по этическим аспектам сообщения результатов генетического тестирования участникам исследований, ключевыми аспектами которых являются оценка серьезности находки определенного варианта последовательности ДНК для здоровья участника, имеющихся доказательств, связанных с этим риском, наличие терапевтических или профилактических вмешательств или других доступных действий, которые могут изменить клиническое течение болезни, информированное согласие участника исследования на получение результатов [18].

Семейная профилактика наследственных сердечно-сосудистых заболеваний

Семейный характер наследственных ССЗ позволяет проводить профилактику заболевания у родственников пробанда, используя каскадный скрининг или прогностическое тестирование бессимптомных родственников [19, 20]. Прогностическое генетическое тестирование важно с точки зрения общественного здравоохранения, поскольку оно позволяет идентифицировать носителей патогенных вариантов последовательности ДНК, за которыми нужно наблюдать, проводить периодические обследования и при необходимости своевременно лечить, и носителей, которые не нуждаются в наблюдении и обследовании и которых можно успокоить. Прогностическое генетическое тестирование как часть стратегии клинического скрининга считается рентабельным.

Австралийско-новозеландское общество кардиохирургов и торакальных хирургов (ANZSCTS) и Кардиологическое общество Австралии и Новой Зеландии (CSANZ) предложили двухэтапное генетическое тестирование при наследственных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, неотъемлемой частью которого является генетическое консультирование [21]. Первым этапом проводится обследование пациента, включающее установление клинического диагноза, выбор генетического теста, медико-генетическое консультирование до и после генетического теста, интерпретацию полученных результатов

опытными специалистами. Вторым этапом проводится каскадное генетическое тестирование бессимптомных родственников из группы риска, которое также включает медико-генетическое консультирование до и после тестирования [21].

С 1994 по 2014 г. действовала общенациональная субсидируемая государством программа каскадного скрининга для выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Нидерландах [22]. За это время были идентифицированы и внесены в центральную национальную базу данных более 28 000 пациентов. Начиная с 2014 г., скрининг на семейную гиперхолестеринемию включен в базовое медицинское обслуживание населения Нидерландов. Генетическое тестирование на семейную гиперхолестеринемию включено в Австралийскую программу Medicare [23]. В 2018 г. в рамках централизованной программы скрининга в Западной Австралии определяли эффективность каскадного скрининга на семейную гиперхолестеринемию по количеству впервые выявленных родственников с семейной гиперхолестеринемией на один индексный случай и пропорциональному снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности после лечения [24]. Отмечено, что генетический каскадный скрининг, проводимый централизованно, является весьма эффективной и приемлемой стратегией для выявления и профилактики заболевания в Австралии. В Нидерландах при семейном скрининге на гипертрофическую кардиомиопатию проводят повторные клинические обследования пациентов с 10–12 лет до пожилого возраста с применением эхокардиографии и электрокардиографии [25]. Генетическое тестирование до 2012 г. заключалось в прямом секвенировании генов *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *CSRP3*, *TCAP*, *TPM1*, *ACTC1* и *TNNC1*, а с 2012 г. проводится секвенирование следующего поколения 48 генов, связанных с кардиомиопатией [25]. Данный скрининг в Нидерландах финансируется за счет программ базового медицинского обслуживания.

Несмотря на успешные программы каскадного скрининга, примеры которых приведены выше, было показано, что генетическую консультацию посетило лишь ограниченное число родственников пациентов с наследственными ССЗ: 60% родственников посетили генетическую консультацию, большинство из них (68,6%) – в первый год после получения информации о риске [26]. Чаще обращались в консультацию родственники первой степени родства, женского пола, имеющие риск синдрома первичной аритмии, клинические проявления заболевания сердца, не имевшие детей, а также родственники первой степени родства младше 40 лет, умершие от ВСС. По мнению авторов, некоторые родственники не информированы или недостаточно информированы о риске и возможностях генетического тестирования, или существуют препятствия для генетического консультирования. Возможно, что родственники, не посетившие врача-генетика, приняли сознательное и информированное решение не проходить прогностическое тестирование. Некоторые из них могут воздерживаться от генетического обследования из-за финансовых препятствий, таких как расходы на генетическое консультирование и прогностическое тестирование или возможные проблемы со страхованием. Во многих системах здравоохранения родственники пациента, не имеющие проявлений болезни, должны сами оплачивать (полностью или частично) генетическое консультирование и прогностическое тестирование.

Поскольку было доказано, что прогностическое тестирование на наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы является рентабельным, включение затрат на генетическое консультирование и прогностическое тестирование в существующие системы здравоохранения может помочь преодолеть финансовые препятствия для каскадного скрининга родственников пациентов [27]. Среди причин, по которым родственники пациентов откладывают прогностическое тестирование, указываются беспокойство, страх перед проблемами со страховкой, недоступностью образования или определенных видов профессиональной деятельности [28–30]. Однако даже при устранении этих причин часть родственников не посетили генетическую консультацию в течение десятилетия после получения информации.

Большая часть этических и юридических дискуссий о генетическом тестировании для семейной профилактики наследственных болезней сосредоточена на том, как наилучшим образом сбалансировать конфиденциальность человека, который проходит тестирование, с интересами его/ее родственников. Постоянный вопрос в практике генетического консультирования: должен ли врач-генетик поощрять и даже убеждать пациентов делиться своей личной медицинской и генетической информацией с родственниками и близкими? Если один человек в семье подвержен риску развития серьезной наследственной сердечно-сосудистой патологии, то генетическое тестирование и медицинское наблюдение могут быть полезными для снижения заболеваемости и/или смертности других членов семьи. Когда это объясняется пациенту, обычно он передает необходимую информацию родственникам [13].

Этические основания для раскрытия конфиденциальных личных данных пациента требуют учета вреда и преимуществ раскрытия, серьезности и предотвратимости заболевания. Особенно важно, чтобы здоровые, но имеющие риск родственники могли принять меры для предупреждения хотя бы некоторых из вероятных проблем со здоровьем. С этической точки зрения, ответственность за предупреждение родственников о риске заболевания возрастает по мере увеличения его серьезности и вероятности угрозы для жизни родственников, а также при условии, что конкретные медицинские и профилактические вмешательства могут значительно снизить или устранить опасность. Учитывая сложность и неопределенность таких оценок, нет явного императива для обязанности предупреждать родственников. Большинство семейных конфликтов вокруг этих проблем разрешаются путем многократного взаимодействия и консультирования пациентов [31]. Генетики обычно справляются со сложными семейными ситуациями на практике, поддерживая связи с пациентом и пытаясь убедить его раскрыть соответствующую информацию своим родственникам. В исключительных случаях может возникнуть необходимость раскрыть информацию о человеке вопреки его желанию. В зависимости от юрисдикции эта проблема решается по-разному. В Великобритании Генеральный медицинский совет выпустил руководство по этому поводу. В законодательстве Франции подчеркнут семейный долг пациента передать информацию о себе родственникам, имеющим повышенный риск заболевания [13]. К сожалению, в российском законодательстве механизм преодоления конфиденциальности пациента для пользы его родственников при наследственной патологии не предусмотрен.

Прогностический генетический тест может быть полезен в клиническом и медицинском смысле, поскольку он позволяет оптимально вести пациента с риском наследственного заболевания. Однако при отсутствии доступного вмешательства, которое можно было бы рекомендовать для лечения или профилактики, преимущества тестирования могут стать менее очевидными, так что рассмотрение вероятного личного воздействия результатов тестирования на человека и его родственников может быть ключевым фактором при принятии решения о прохождении теста. У пациента может возникнуть сильное противоречие между желанием узнать, что результат благоприятен, и страхом узнать неблагоприятный результат. Например, при гипертрофической кардиомиопатии родители могут организовать прогностическое генетическое тестирование своих детей, а затем сожалеть о своем решении [13].

Вторичные или случайные находки при генетическом тестировании и оппортунистический скрининг

Оппортунистический скрининг подразумевает проведение различных тестов (исследований) для выявления заболевания или факторов риска при обращении человека за любой медицинской помощью или советом специалиста. В Великобритании и Австралии большая часть населения проходит осмотр врачом общей практики не реже одного раза в три года с возможностью пройти обследование на семейную гиперхолестеринемию в рамках обычных клинических консультаций [32]. Подобные оппортунистические подходы позволяют идентифицировать пациентов с высоким риском заболевания.

Технологии секвенирования генома все чаще используются в клинике в диагностических целях, однако при проведении такого обследования возможно получение информации о пациенте, которая не имеет отношения к первоначальному поводу для тестирования, но позволяет идентифицировать варианты последовательности ДНК, которые могут привести к наследственному заболеванию (в том числе кардиологическому) в будущем и, таким образом, иметь клиническое значение. Это так называемые вторичные или случайные находки. В большинстве случаев при вторичной находке при клинической оценке у пациента не будет выявлено ожидаемого фенотипа ССЗ, связанного с вариантом, идентифицированным генетическим тестом, а нередко не будет и семейного анамнеза ССЗ. В таком случае перед врачом возникает вопрос: что делать с человеком, у которого был идентифицирован предположительно патогенный вариант без фенотипа и семейного анамнеза заболевания?

Вторичные (случайные) находки становятся особенно актуальными, потому что пациентам все чаще проводят секвенирование экзона или генома. За исключением случаев, когда генетическое тестирование ограничивается только известными генами, связанными с представляющим интерес заболеванием, патогенные или вероятно патогенные варианты в генах, не связанных с этим заболеванием (например, вариант, вызывающий гипертрофическую кардиомиопатию у пациента, тестируемого на наследственное злокачественное новообразование), могут быть обнаружены довольно часто, что позволяет выявить пациентов на доклинической стадии и осуществить терапевтическое и профилактическое вмешательство [20]. В 2013 г. Американская коллегия медицинской геномики

(ACMG) предложила рекомендации по предоставлению информации о случайных находках – клинически значимых изменениях последовательности ДНК, не связанных с первоначальной целью тестирования. ACMG рекомендовала при секвенировании генома/экзома помимо анализа генов, относящихся к цели тестирования, проводить поиск клинически значимых вариантов последовательности ДНК с высокой пенетрантностью в генах из утвержденного списка и сообщать о находках лечащему врачу, т. е. осуществлять оппортунистический скрининг. В список вошли гены, мутации в которых приводят к наследственным заболеваниям, для которых известны и доступны терапевтические и/или профилактические вмешательства. Он включает и наследственные кардиологические заболевания (в том числе гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию, наследственные нарушения ритма сердца), а также наследственные синдромы с поражением сердечно-сосудистой системы (например, синдромы Марфана, Элерса – Данло, семейные аневризмы грудной аорты) [33, 34]. Выявление вторичной находки и уведомление о нем пациента должно побудить лечащего врача к тщательной оценке семейного анамнеза рассматриваемого заболевания как минимум в трех поколениях. Если семейный анамнез положительный, пациент должен пройти комплексное обследование.

Однако во многих случаях у человека с вторичной/случайной находкой нет семейного анамнеза и признаков рассматриваемого заболевания. В этом случае специалист должен оценить, подвержен ли пациент риску развития заболевания в будущем, что может быть особенно сложно для детей. В некоторых случаях вероятность может быть очень низкой. В других случаях может потребоваться периодическое обследование, особенно детей или молодых людей при заболеваниях, начинающихся в позднем возрасте. Однако на сегодня остается неясным, следует ли рекомендовать каскадный скрининг членов семьи, если у первоначального пациента с вторичной находкой патогенного варианта нет признаков заболевания.

В любом случае, соответствующее решение о том, как и при других видах генетической диагностики пациент вправе отказаться от информации о случайных находках, может быть оформлено в процессе обсуждения проблемы с врачом при получении информированного согласия на тестирование.

Более осторожное отношение к оппортунистическому скринингу высказано в рекомендациях Европейского общества генетики человека, в которых подчеркнута необходимость пилотных исследований соразмерности пользы и рисков такого тестирования не только для отдельных людей, но и для системы здравоохранения с учетом особенностей ее финансирования в каждой конкретной стране [35]. Также указывается на необходимость рассмотрения альтернатив оппортунистическому скринингу, например, каскадного скрининга и соблюдения основных этических норм: защиты автономии, доступности генетического консультирования, информированного согласия и гарантий возможности его отозвать.

Обследование детей

Есть две крайние ситуации: первая, когда ребенок страдает генетическим заболеванием, и генетическое тестирование необходимо для постановки диагноза (диагностическое тестирование), и вторая, когда ребенок выглядит здоровым, но принадлежит к семье с генетиче-

ским заболеванием, которое проявляется, в основном, но не всегда, в зрелом возрасте (прогностическое тестирование). В последнем случае возникают этические дилеммы, и врач должен взвешивать права родителей на получение информации, которая поможет оптимизировать текущее медицинское наблюдение их детей, и прав детей с учетом защиты их наилучших интересов [1].

Вопрос о прогностическом тестировании несовершеннолетних не раз поднимался во многих публикациях [36, 37]. Этическим основанием такого тестирования, по мнению подавляющего большинства исследователей и экспертов, является непосредственная польза для обследуемого ребенка. Доклиническое обследование ребенка должно быть рекомендовано, только если есть эффективный способ лечения или профилактики (профилактическая операция или стратегия раннего терапевтического вмешательства), который может предотвратить, отсрочить или облегчить начало заболевания или его последствия, и его можно применить до совершеннолетия [38].

Дополнительные опасения относительно тестирования детей на генетические нарушения с поздним началом возникли в контексте полногеномного тестирования и случайных находок патогенных вариантов последовательности ДНК, которые в будущем могут привести к наследственным заболеваниям сердечно-сосудистой системы или злокачественному новообразованию. Если отсутствовал семейный анамнез такого заболевания, и семья до обследования не знала об этом риске, то такая информация при некоторых обстоятельствах может быть полезной, поскольку один из родителей, вероятно, является носителем того же патогенного варианта. В таком случае пользу от тестирования может извлечь, в первую очередь, этот родитель (и, вероятно, его родственники), хотя эксперты по этике подчеркивают, что здоровье родителей оказывает влияние на качество жизни всей семьи, включая ребенка [39]. Кроме того, особенности наследственных ССЗ позволяют обосновать клиническую полезность генетического тестирования детей на мутации, приводящие к этим заболеваниям. Это связано с тем, что ВСС может наступить у ребенка или молодого человека, и есть доступные меры, позволяющие снизить риск ВСС. Генетическое тестирование на предрасположенность к ВСС поднимает такие вопросы, как стигматизация, конфиденциальность, дискриминация при страховании и приеме на работу. В то время как генетическое тестирование на предрасположенность к более поздно манифестирующим заболеваниям (например, раку молочной железы) обычно откладывается до тех пор, пока пациенты не приобретут способность принимать собственные решения, доступность эффективного профилактического лечения синдромов наследственных аритмий может потребовать тестирования детей из группы риска. Когда родственник такого ребенка первой степени родства, тоже имеющий патогенный вариант, может поставить под угрозу общественную безопасность (например, если он пилот авиакомпании), у врача могут возникать этические проблемы, связанные с принципами благодетелья/непричинения вреда и обязанностью предупредить заинтересованные стороны. Эти возникающие проблемы сейчас изучаются, и их этический, правовой и социальный контексты сложны [40].

Эмпирическое исследование этических проблем генетического тестирования для предупреждения ВСС,

проведенное в Канаде, участниками которого были медицинские и лабораторные работники (генетические консультанты, медицинские генетики, взрослые и детские кардиологи, молекулярные генетики, лабораторные генетики), биоэтики, представители пациентского сообщества, показали, что при обсуждении необходимости тестирования несовершеннолетних часто возникает этический конфликт между обязанностью предупреждать родственников (или третьи стороны при угрозе общественной безопасности) о риске и необходимостью защиты детей. При этом медицинские работники, по-видимому, больше озабочены обязанностью предупреждать, а пациенты и семьи – проблемами защиты детей. Комментарии участников опроса показали отсутствие консенсуса по этим проблемам [41].

Другие эмпирические исследования доказывают необходимость создания системы психологической поддержки семей с детьми, имеющими риск ВСС. Потенциально смертельные аритмии усугубляют проблемы с психическим здоровьем в подростковом возрасте. Так, в обзоре 16 исследований с участием детей (<18 лет) с наследственными аритмиями показано, что пациенты и родители сообщили о более низком качестве жизни, особенно в отношении физических функций, социальных отношений, ограничения взаимодействий со сверстниками, психического и эмоционального здоровья. У 15–33% пациентов возникают проблемы с психическим здоровьем, причем более высокий риск таких нарушений был у пациентов, имеющих больных брата или сестру, пациентов с кардиомиопатией и у сообщивших о снижении качества жизни [42]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [43]. Система поддержки таких семей могла бы помочь в управлении психосоциальным бременем, однако на сегодня отсутствуют клинические рекомендации по этой форме помощи, которая должна носить междисциплинарный характер [44]. Немаловажное значение имеет и адекватное информирование родителей о значении теста для здоровья ребенка. Так, в пилотном проекте восприятия родителями информации о выявленной при неонатальном скрининге на семейную гиперхолестеринемии патологии, результаты различались в зависимости от отношения к основной причине положительного результата скринингового теста. Когда родители считали тест обнаружением повышенного уровня холестерина, состояние воспринималось как знакомое, контролируемое и менее угрожающее. Когда тест рассматривался как выявление генетической проблемы, состояние воспринималось как неконтролируемое и, следовательно, более угрожающее. Эти данные поднимают вопросы о том, в какой степени оценка рисков заболеваний с помощью анализа ДНК может привести к чувству фатализма, отрицательно влияющему на мотивацию к изменению поведения и снижению рисков [45].

Психосоциальное воздействие генетического тестирования заслуживает внимания, поскольку результаты тестирования могут повлиять на жизнь семьи, психологическое бремя, самооценку, изменение отношения семьи к ребенку, восприятие уязвимости ребенка, привязанность родителей к ребенку, а также чувство вины у родителей.

Посмертное обследование

Отдельную проблему представляет собой генетическое тестирование умерших от ВСС. Оно может включать систематическое хранение посмертных образцов

людей с подозрением на ВСС и возможность доступа к результатам тестирования членов семьи из группы риска [46]. Посмертное генетическое тестирование может иметь решающее значение для диагностики и лечения выживших членов семьи [47]. Данная процедура влечет за собой некоторые трудности, связанные с психологическими аспектами объяснения скорбящим родственникам необходимости проведения молекулярно-генетических исследований. Если при посмертном молекулярно-генетическом исследовании будет выявлен патогенный вариант, то эти данные будут очень ценными для выживших членов семьи. Помимо выявления носителей патогенных вариантов, у которых еще не проявилось заболевание, результаты тестирования будут полезны для предимплантационной генетической диагностики или пренатального тестирования с целью предотвращения передачи болезни потомству [48]. В рекомендациях Европейской комиссии по генетическому тестированию признается право доступа к образцам и данным умершего человека, если они необходимы для тестирования членов семьи [49]. В России недавно принят Федеральный закон от 02.07.2021 № 315-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»», который допускает после смерти гражданина «разглашение сведений, составляющих врачебную тайну близким родственникам, либо иным лицам по их запросу, если гражданин или его законный представитель не запретил разглашение сведений, составляющих врачебную тайну» [50]. Однако сообщение результатов генетического тестирования умерших людей живым родственникам не является стандартной практикой во многих странах, и необходимо дальнейшее обсуждение того, следует ли это делать, и если да, то как это можно сделать деликатным и способствующим укреплению доверия образом.

Заключение

Персонализированная медицинская помощь может потребовать новых этических и правовых норм, чтобы обеспечить более высокое качество медицинской помощи. Современная биоэтика с ее ориентацией на права человека не всегда адекватна для решения проблем кардиогенетики. Этика, которая учитывает не только индивидуальные права пациента, но и обязанности в отношении родственников и общества в целом, необходима для формирования правовых норм и клинической практики, если мы хотим полностью реализовать огромный потенциал кардиогенетики. В последние десятилетия правовые нормы информированного согласия в большей степени следовали индивидуальной информационной модели: это означает, что информация предоставляется только пациенту при условии, что он дееспособен, в то время как члены семьи могут быть проинформированы только в том случае, если пациент прямо на это согласен. Однако когда наследственное заболевание появляется в семье, ее члены должны более серьезно относиться к скрининговым обследованиям и профилактике, что вызывает необходимость учета наилучших интересов всех ее членов [51]. Право не знать генетический диагноз основано на автономном праве человека принимать решение о своем собственном жизненном пути. Процесс получения полностью осознанного согласия, точно отражающего преимущества и вред раскрытия информации, является центральным элементом этого этического принципа и

остается важной частью профессиональной практики в этой области. Однако опора на индивидуалистическую модель собственности генетической информации означает, что, когда интересы отдельных лиц расходятся, медицинские работники вынуждены отдавать предпочтение интересам одного человека, пренебрегая интересами других. Чтобы уменьшить этот вред, ряд экспертов предложили рассматривать генетическую информацию как

собственность расширенной семьи, тем самым снижая порог раскрытия информации [52]. Однако критики этой модели утверждают, что она не в состоянии в достаточной мере защитить права и интересы человека [53]. Это подчеркивает необходимость обсуждения новых подходов для информированного согласия на генетическое тестирование не только в кардиогенетике, но и при других наследственных заболеваниях [54].

Литература / References

- Girolamia F., Frisso G., Benellic M., Crottd L., Iaconee M., Mango R. et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: Tools, ethical issues, and clinical applications. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2018;19(1):1–11. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000589.
- Румянцова В.А., Заклязьминская Е.В. Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика наследственных заболеваний сердечно-сосудистой системы в практике федерального многопрофильного хирургического центра (анализ опыта 10-летней работы лаборатории медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского). *Медицинская генетика*. 2020;19(5):28–30. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.28-30.
- Rumyantseva V.A., Zaklyazminskaya E.V. Regular genetic counseling and DNA diagnostics of hereditary diseases of the cardiovascular system in the practice of the federal multidisciplinary surgical center (the analysis of the experience of last 10 years work experience of medical genetics laboratory of Petrovsky National Research Centre of Surgery). *Medical Genetics*. 2020;19(5):28–30 (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.28-30.
- Cowan J., Morales A., Dagua J., Hershberger R.E. Genetic testing and genetic counseling in cardiovascular genetic medicine: Overview and preliminary recommendations. *CHF*. 2008;14(2):97–105. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2008.08217.x.
- Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
- Resta R., Biesecker B.B., Bennett R.L., Blum S., Hahn S.E., Strecker M.N. et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J. Genet. Couns.* 2006;15(2):77–83. DOI:10.1007/s10897-005-9014-3.
- Ingles J., Yeates L., Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm*. 2011;8(12):1958–1962. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.07.017.
- Pinxten W., Howard H.C. Ethical issues raised by whole genome sequencing. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014;28(2):269–279. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.02.004.
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных параллельности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
- Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v. 2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–23 (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
- Van Driest S.L., Wells Q.S., Stallings S., Bush W.S., Gordon A., Nickerson D.A. et al. Association of arrhythmia-related genetic variants with phenotypes documented in electronic medical records. *JAMA*. 2016;315(1):47–57. DOI: 10.1001/jama.2015.17701.
- Cassa C.A., Tong M.Y., Jordan D.M. Large numbers of genetic variants considered to be pathogenic are common in asymptomatic individuals. *Hum. Mutat.* 2013;34(9):1216–1220. DOI: 10.1002/humu.22375.
- Christensen K.D., Dukhovny D., Siebert U., Green R.C. Assessing the costs and cost-effectiveness of genomic sequencing. *J. Pers. Med.* 2015;5(4):470–486. DOI: 10.3390/jpm5040470.
- Butterfield R.M., Evans J.P., Rini C., Kuczynski K.J., Waltz M., Cadigan R.J. et al. Returning negative results to individuals in a genomic screening program: Lessons learned. *Genet. Med.* 2019;21(2):409–416. DOI: 10.1038/s41436-018-0061-1.
- Clarke A.J., Wallgren-Pettersson C. Ethics in genetic counselling. *J. Community Genet.* 2019;10(1):3–33. DOI: 10.1007/s12687-018-0371-7.
- Adorno R. The right not to know: An autonomy based approach. *J. Med. Ethics*. 2004;30(5):435–439. DOI: 10.1136/jme.2002.001578.
- Norrgard K. Ethics of genetic testing: Medical insurance and genetic discrimination. *Nature Education*. 2008;1(1):90.
- Mills R.A., Haga S.B., Ginsburg G.S. Genetic testing: Clinical and personal utility. *Virtual Mentors*. 2012;14(8):604–609. DOI: 10.1001/virtualmentor.2012.14.8.ecas1-1208.
- Grosse S.D., Kalman L., Khoury M.J. Evaluation of the validity and utility of genetic testing for rare diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010;686:115–131. DOI: 10.1007/978-90-481-9485-8_8.
- Fabsitz R.R., McGuire A., Sharp R.R., Puggal M., Beskow L.M., Biesecker L.G. et al. Ethical and practical guidelines for reporting genetic research results to study participants: Updated guidelines from a national heart, lung, and blood institute working group. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010;3(6):574–580. DOI: 10.1161/circgenetics.110.958827.
- Ingles J., Semsarian C. The value of cardiac genetic testing. *Trends Cardiovasc. Med.* 2014;24(6):217–224. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.05.009.
- Musunuru K., Hershberger R.E., Day S.M., Klindinst N.J., Landstrom A.P., Parikh V.N. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020;13(4):e000067.
- Ingles J., Macciocca I., Morales A., Thomson K. Genetic testing in inherited heart diseases. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):505–511. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.10.014.
- Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler. Suppl.* 2017;30:77–85. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019.
- Watts G.F., Sullivan D.R., Hare D.L., Kostner K.M., Horton A.E., Bell D.A. et al. Integrated guidance for enhancing the care of familial hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ.* 2021;30(3):324–349. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.09.943.
- Bell D.A., Pang J., Burrows S., Bates T.R., van Bockxmeer F.M., Hooper A.J. et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally coordinated clinical service: An Australian experience. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):93–100. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.036.
- Van Velzen H.G., Schinkel A.F.L., Baart S.J., Oldenburg R.A., Frohn-Mulder I.M.E., van Slegtenhorst M.A. et al. Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2018;11(4):e001896. DOI: 10.1161/circgen.117.001896.
- Van den Heuvel L.M., van Teijlingen M.O., van der Roest W., van Langen I.M., Smets E.M.A., van Tintelen J.P. et al. A long-term follow-up study on the uptake of genetic counseling and predictive DNA testing in inherited cardiac conditions. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020;13(5):524–530. DOI: 10.1161/circgen.119.002803.
- Menko F.H., Aalfs C.M., Henneman L., Stol Y., Wijdenes M., Otten E. et al. Dutch Society for Clinical Genetics. Informing family members of individuals with Lynch syndrome: A guideline for clinical geneticists. *Fam. Cancer*. 2013;12(2):319–324. DOI: 10.1007/s10689-013-9636-9.
- Leenen C.H., Heijer M.D., van der Meer C., Kuipers E.J., van Leerdam M.E., Wagner A. Genetic testing for Lynch syndrome: family communication and motivation. *Fam. Cancer*. 2016;15(1):63–73. DOI: 10.1007/s10689-015-9842-8.
- Ormondroyd E., Oates S., Parker M., Blair E., Watkins H. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014;22(1):88–93. DOI: 10.1038/ejhg.2013.81.
- Schuurman A.G., van der Kolk D.M., Verkerk M.A., Birnie E., Ranchor A.V., Plantinga M. et al. Maximising the efficiency of clinical screening programmes: Balancing predictive genetic testing with a right not to know. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015;23(9):1124–1128. DOI: 10.1038/ejhg.2014.269.
- Offit K., Groeger E., Turner J.D., Wadsworth E.A., Weiser M.A. The "Duty to Warn" a patient's family about hereditary disease risks. *JAMA*. 2004;292(12):1469–1473. DOI: 10.1001/jama.292.12.1469.

32. Brett T., Qureshi N., Gidding S., Watts G.F. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary care: Time for general practice to play its part. *Atherosclerosis*. 2018;277:399–406. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.019.
33. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W., Kalia S.S., Korf B.R., Martin C.L. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet. Med.* 2013;15(7):565–574. DOI: 10.1038/gim.2013.73.
34. Kalia S.S., Adelman K., Bale S.J., Chung W.K., Eng C., Evans J.P. et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet. Med.* 2017;19(2):249–255. DOI: 10.1038/gim.2016.190.
35. De Wert G., Dondorp W., Clarke A., Dequeker E.M.C., Cordier C., Deans Z. et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur. J. Hum. Genet.* 2021;29(3):365–377. DOI: 10.1038/s41431-020-00758-w.
36. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., Berkman B.E., Bombard Y., Holm I.A. et al. Points to consider: Ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am. J. Hum. Genet.* 2015;97(1):6–21. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.05.022.
37. Van Noy G.E., Genetti C.A., McGuire A.L., Green R.C., Beggs A.H., Holm I.A. et al. Challenging the current recommendations for carrier testing in children. *Pediatrics*. 2019;143(1):S27–S32. DOI: 10.1542/peds.2018-1099F.
38. Boone P.M. Adolescents, family history, and inherited disease risk: An opportunity. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20160579. DOI: 10.1542/peds.2016-0579.
39. Ross L.F., Clayton E.W. Ethical issues in newborn sequencing research: The Case study of BabySeq. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20191031. DOI: 10.1542/peds.2019-1031.
40. Gollob M.H., Blier L., Brugada R., Champagne J., Chauhan V., Connors S. et al. Recommendations for the Use of Genetic Testing in the Clinical Evaluation of Inherited Cardiac Arrhythmias Associated with Sudden Cardiac Death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Joint Position Paper. *Can. J. Cardiol.* 2011;27(2): 232–245. DOI: 10.1016/j.cjca.2010.12.078.
41. Mullen M.A., Gow R.M. Emerging ethical issues in genetic testing for sudden cardiac death. *Cardiac Rhythm News*. 2016. URL: <https://cardiacrhythmnews.com/43>.
42. Longmuir P., Sampson M., Ham J., Weekes M., Patel B., Gow R. The mental health of adolescents and pre-adolescents living with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review of the literature. *Cardiol. Young.* 2018;28(5):621–631. DOI: 10.1017/S104795111700289X.
43. Czosek R.J., Kaltman J.R., Cassidy A.E., Shah M.J., Vetter V.L., Tanel R.E. et al. Quality of life of pediatric patients with long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2016;117(4):605–610. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.051.
44. Grubic N., Puskas J., Phelan D., Fournier A., Martin L.J., Johri A.M. Shock to the heart: Psychosocial implications and applications of sudden cardiac death in the young. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020;22(12):168. DOI: 10.1007/s11886-020-01419-6.
45. Senior V., Marteau T.M., Peters T.J. Will genetic testing for predisposition for disease result in fatalism? A qualitative study of parents responses to neonatal screening for familial hypercholesterolaemia. *Soc. Sci. Med.* 1999;48(12):1857–1860. DOI: 10.1016/s0277-9536(99)00099-4.
46. Hall A.E., Burton H. Legal and ethical implications of inherited cardiac disease in clinical practice within the UK. *J. Med. Ethics*. 2010;36(12):762–766. DOI: 10.1136/jme.2009.034108.
47. Semsarian C., Ingles J., Wilde A.A. Sudden cardiac death in the young: The molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur. Heart J.* 2015;36(21):1290–1296. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv063.
48. Ahmad F., McNally E.M., Ackerman M.J., Baty L.C., Day S.M., Kullo I.J. et al. Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: Recognizing the need and meeting standards: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(6):e000054. DOI: 10.1161/hcg.0000000000000054.
49. McNally E., Cambon-Thomsen A., Brazell A., Cassiman J.J., Kent A., Lindpaintner K. et al. 25 recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing. Brussels: RTD info; 2004:25–26. URL: <https://docs.cntd.ru/document/607142391?marker>
50. Lerman C., Peshkin B.N., Hughes C., Isaacs C. Family disclosure in genetic testing for cancer susceptibility: Determinants and consequences. *Health Care L. Poly.* 1998;1(2):353–372.
51. Parker M., Lucassen A.M. Genetic information: A joint account? *BMJ*. 2004;329(7458):165–167. DOI: 10.1136/bmj.329.7458.165.
52. Gaff C.L., Clarke A.J., Atkinson P., Sivell S., Elwyn G., Iredale R. et al. Process and outcome in communication of genetic information within families: A systematic review. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010;15(10):999–1011. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201883.
53. Sándor J. Genetic testing between private and public interests: Some legal and ethical reflections. *Front. Public Health*. 2018;31(1):6–8. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00008.

Информация о вкладе авторов

Бостанова Ф.М. провела сбор литературных источников, их перевод, анализ данных, внесла существенный вклад в подготовку статьи к печати.

Ижевская В.Л. внесла существенный вклад в концепцию публикации, анализ и интерпретацию данных, написание и доработку первоначального текста статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Бостанова Фатима Мунияминовна, клинический ординатор, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова. ORCID 0000-0002-5337-1775.

E-mail: fatima1893@mail.ru.

Ижевская Вера Леонидовна, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, председатель Российского общества медицинских генетиков. ORCID 0000-0002-7246-5144.

E-mail: izhevskaya@med-gen.ru.

 **Ижевская Вера Леонидовна**, e-mail: izhevskaya@med-gen.ru.

Information on author contributions

Bostanova F.M. performed literature search, translation to Russian language, data analysis, and made a substantial contribution to preparing the manuscript for publication.

Izhevskaya V.L. made a substantial contribution to the concept of article, data analysis, data interpretation, writing, and finalizing the original text of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Fatima M. Bostanova, Medical Resident, Research Centre for Medical Genetics. ORCID 0000-0002-5337-1775.

E-mail: fatima1893@mail.ru.

Vera L. Izhevskaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Research Centre for Medical Genetics; President of the Russian Society of Medical Genetics. ORCID 0000-0002-7246-5144.

E-mail: izhevskaya@med-gen.ru.

 **Vera L. Izhevskaya**, e-mail: izhevskaya@med-gen.ru.

Received June 01, 2021

Поступила 01.06.2021