

Философская мысль

Правильная ссылка на статью:

Ветров В.А. — Социогуманитарные проблемы программ преконцепционного генетического скрининга // Философская мысль. – 2023. – № 10. DOI: 10.25136/2409-8728.2023.10.44164 EDN: NISNCT URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=44164

Социогуманитарные проблемы программ преконцепционного генетического скрининга

Ветров Владимир Андреевич

редактор Центра научно-информационных исследований по науке, образованию и технологиям
ИНИОН РАН, г. Москва

117218, Россия, Московская область, г. Москва, пр. Нахимовский, 51/21

✉ vetrov21v10@gmail.com



[Статья из рубрики "Философия техники"](#)

DOI:

10.25136/2409-8728.2023.10.44164

EDN:

NISNCT

Дата направления статьи в редакцию:

28-09-2023

Аннотация: Преконцепционное, то есть осуществляемое до зачатия, генетическое тестирование на носительство рецессивных мутаций (ПГТН) является важным генетическим исследованием, которое позволяет лучше спланировать способ зачатия ребенка (естественный или с помощью ЭКО), ход беременности, необходимость дополнительного обследования развивающегося плода. Несмотря на очевидные преимущества, которые ПГТН привносит в здравоохранение, неопределенность относительно проблем и понятий, таких как определение тяжести заболевания, социальные последствия рутинизации скрининга, целеполагание, создают этические противоречия в определении состояний, целесообразных для включения в скрининговую панель. Разработка же широкомасштабной скрининговой программы обостряет факторы неопределенности и требует методологической проработки. Автор выделяет и обзорекает проблемные области преконцепционного генетического тестирования на носительство не со стороны этических последствий, конкретных (или предполагаемых) кейсов, но ищет их источник в недостаточной разработке базовых понятий и интуиций в оценке тяжести генетического заболевания. Аналитические и

эмпирические инструментариумы в данной ситуации же оказываются недостаточными. Автор делает вывод, что удовлетворительный консенсус относительно рассматриваемых проблем достижим только при участии в его разработке ученых-социогуманитариев, включения в анализ эпистемологического, экзистенциального, социологического и других гуманитарных измерений. Социогуманитарная экспертиза является необходимым элементом для нахождения систематического решения для программ преконцепционного генетического скрининга.

Ключевые слова:

биоэтика, репродукция, генетическое тестирование, преконцепция, здравоохранение, оценка технологий, преконцепционное генетическое тестирование, генетика, философия техники, этика технологий

Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-18-00422)

Введение

Преко́нцепционное генетическое тестирование на носительство (ПГТН) или, как его часто обозначают в англоязычной литературе, расширенный скрининг носительства (ECS – Expanded Carrier Screening) — это генетическое исследование, предлагаемое населению в целом или парам, у которых нет известного риска рецессивных и X-сцепленных генетических заболеваний и которые готовятся стать родителями (поэтому тест или скрининг часто называется «репродуктивным»). Тест одновременно может выявлять носительство нескольких аутосомно-рецессивных заболеваний. У пар с положительным тестом на носительство имеются различные варианты реализации своей репродуктивной автономии. Так, они могут решить смириться с 25-процентным риском рождения ребенка с заболеванием и ничего не предпринимать либо же попытаться минимизировать шанс развития болезни. Варианты избегания риска варьируются от немедицинских вариантов, таких как отказ от рождения детей, опекунства или даже смены партнера, до использования вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и преимплантационная диагностика, пренатальная диагностика (в случае, если преко́нцепционное тестирование проводилось уже во время беременности) или донорство спермы/яйцеклеток.

Согласно исследованиям, на сегодняшний день одно из 1300 известных рецессивных генетических заболеваний поражает как минимум трех детей на каждую тысячу. Заболевания с рецессивным заболеванием могут быть относительно редкими, если рассматривать их по отдельности, но, если учитывать их как группу, они становятся эпидемиологически значимыми [\[1\]](#).

Репродуктивный риск рецессивных заболеваний особенно высок в кровосмесительных парах и географически изолированных популяциях. Так, лица ашкеназского еврейского происхождения обычно проходят тест на носительство в подростковом возрасте или перед началом личных отношений. Известно, что еврейская популяция ашкенази подвержена высокому риску развития определенных генетических заболеваний из-за высокой частоты носительства некоторых рецессивных заболеваний, которые обычно реже наблюдаются в общей популяции, таких как болезнь Гоше 1 типа и болезнь Тея-Сакса. Целевые стратегии тестирования по этническому происхождению были

эффективно применены в нескольких географических регионах, страдающих от конкретных генетических заболеваний (например, муковисцидоз в США, Австралии и Италии, бета-талассемия на Кипре, в Сардинии, в Израиле и Турции), резко снижая частоту встречаемости заболевания у новорожденных^[2]. В результате генетического тестирования до зачатия и последующего информированного планирования семьи было зарегистрировано значительное снижение заболеваемости (от 47% до 90%) серьезными моногенными заболеваниями, такими как муковисцидоз и β -талассемия ^[3].

Раньше генетическое тестирование перед зачатием предлагалось в основном парам с положительным семейным анамнезом генетического заболевания или конкретным сообществам и регионам с высокой распространенностью этих заболеваний, как в вышеописанных примерах. Однако в последнее время технология стала более надежной и доступной, что позволяет рассматривать возможность массового скрининга на носительство среди населения. По отдельности эти заболевания встречаются редко, но в совокупности они приводят к значительной доле младенческой смертности (около 20%) и госпитализаций (около 18%) ^[4]. Кроме того, использование панэтнических стратегий в тестировании позволяет преодолевать известные ограничения и неточности, связанные с самоотчетом об этнической принадлежности.

Несмотря на общий консенсус в отношении теоретической и практической полезности и ценности ПГТН в здравоохранении, крупномасштабное клиническое внедрение на уровне программы может создавать серьезные проблемы для специалистов здравоохранения и всех заинтересованных сторон. Внедрение расширенных скринингов на носительство требует экспертной оценки конкретных, но взаимосвязанных и одинаково важных аспектов: технических, этических, правовых, социальных.

При этом проблемы ПГТН (особенно этические) так или иначе связаны с неопределенностью, которая в свою очередь имеет 2 источника: технологический, ограничивающий точность определения фенотипического проявления некоторых генетических вариантов, который так или иначе будет преодолен (смотря оптимистично на развитие генетики) и фундаментально-понятийный. Автор считает, что удовлетворительный консенсус относительно проблем «второй категории» в рамках расширенных программ прекоцепционного скрининга может быть достигнут только с участием ученых-гуманитариев, так как даже развитый аналитический инструментарий и широкие эмпирические исследования могут оказаться недостаточными в принятии решений относительно фундаментальных вопросов, социогуманитарные же дисциплины обладают здесь существенным преимуществом.

В данной работе выделяется три взаимосвязанных проблемных области, которые, как считает автор, связаны с фундаментальной неопределенностью и не могут быть решены без глубокой социогуманитарной рефлексии, а именно:

1. Определение тяжести заболевания
2. Рутинизация и евгенические риски
3. Целеполагание

Каждой из проблематик отведен отдельный параграф, где также рассматривается влияние на внедрение программ ПГТН. Исследование обозначенных проблем (и их влияния) может способствовать преодолению текущих препятствий или дискуссионных вопросов реализации стратегий прекоцепционного генетического скрининга, более того, часть выводов их такого рассмотрения может быть полезной и для других видов

генетического тестирования и здравоохранения вообще.

Определение тяжести заболевания

При появлении технических возможностей для скрининга все большего количества генетических вариантов одним из важнейших моментов становится выбор генетических вариантов, включаемых в скрининговую панель, так как даже при наличии желания «проверить все» (о спорности такого стремления будет написано ниже), государственная программа неизбежно встретится с экономическими ограничениями. Ключевой темой при разработке крупномасштабных программ скрининга носительства генов является понятие тяжести или серьезности (severity) возможного заболевания (речь идет прежде всего о неизлечимых и хронических заболеваниях либо имеющих ограниченный срок доступного вмешательства). Например, среди критериев, применяемых при отборе генов в австралийском проекте «Миссия Маккензи», было указание на то, что состояние должно быть включено в расширенный скрининг только в том случае, если типичная пара «предпримет шаги, чтобы избежать рождения ребенка с таким заболеванием» [\[5\]](#).

Несколько профессиональных обществ публиковали рекомендации по выбору состояний в расширенных панелях скрининга носительства [\[6\]](#). Согласно этим рекомендациям, следует установить четкие критерии для формирования панели, вместо включения как можно большего количества заболеваний. Проверяемые гены должны иметь строго определенную связь с фенотипом. Более того, состояние должно вызывать когнитивные или физические нарушения, оказывать пагубное влияние на качество жизни, требовать медицинского или хирургического вмешательства или иметь раннее начало [\[7\]](#). Европейское общество генетики человека также утверждает, «что естественное течение скринируемого заболевания должно быть адекватно понято, и что должен быть доступен приемлемый и надежный тест с известной чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью» [\[8\]](#).

Один из алгоритмов классификации тяжести был предложен и оценен в ходе исследования, проведенного среди 192 медицинских работников. В этом алгоритме характеристики заболевания были распределены по тяжести на 4 уровня [\[9\]](#):

- 1)Сокращенная продолжительность жизни (смерть в младенчестве, детстве, подростковом возрасте), интеллектуальная недееспособность
- 2)Сокращенная продолжительность жизни (юношество), нарушения мобильности, дисфункция внутренних органов
- 3)Дисфункции органов чувств (зрения, слуха, осязания и др., включая боль), иммунодефицит, рак, психические заболевания, дисморфии
- 4)Бесплодие или ограниченная фертильность

Используя характеристики заболевания, состояния по этому алгоритму можно классифицировать как легкие, умеренные, тяжелые и очень тяжелые:

Очень тяжелые (profound) состояния имеют более 1 характеристики уровня 1. Тяжелые или серьезные (severe) состояния имеют как минимум 1 характеристику уровня 1 или несколько характеристик уровня 2 или 3. Умеренные (moderate) состояния - это заболевания, имеющие как минимум 1 характеристику уровня 3, но не имеющие других характеристик уровней 1 или 2. Легкие (mild) заболевания - это заболевания без каких-либо характеристик уровня 1, 2 или 3.

Эксперты предложили, чтобы при расширенном скрининге носительства приоритет отдавался скринингу «тяжелых» и «очень тяжелых» состояний. «Умеренные» заболевания также могут быть включены в скрининг, если результаты могут дать возможность раннего вмешательства [\[6\]](#).

Однако при этом тяжесть как критерий является спорным при практическом применении, этически неоднозначным, и, что вероятно, существуют различные и непримиримые мнения о том, когда и в какой степени состояние является серьезным/тяжелым.

Количественная оценка характеристик заболеваний (подобно приведенной выше) лишь частично отвечает на вопрос о том, является ли состояние достаточно тяжелым для включения в скрининговую панель. Действительно, такой подход позволяет уточнить критерии, что обеспечивает большую последовательность и объективность в интерпретации требований к тяжести заболевания в отборе генов для тестирования. Хотя такие инструменты, несомненно, ценны, пример с мутацией гена CFTR, отвечающей за муковисцидоз (при котором наблюдаются нарушения функции желез внешней секреции, проявляющееся тяжелыми расстройствами функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и прочих органов и систем), демонстрирует сложность классификации состояния, при котором может наблюдаться разная экспрессивность (то есть тяжесть и само наличие симптомов даже при наличии одинакового генотипа у разных людей могут значительно отличаться). Существует широкий консенсус, что классическая форма муковисцидоза, требует включения гена CFTR в репродуктивный скрининг носительства. Однако менее ясно, как следует относиться к более легким вариантам CFTR [\[10\]](#). Возникает вопрос о том, какие именно варианты следует выявлять в контексте скрининга носительства.

Следующий вопрос: может ли тяжесть состояния при оценке целесообразности внедрения в панель скрининга зависеть от индивидуального восприятия, или же тяжесть — это то, что относится к медицинскому состоянию независимо от отношения пациента? Тяжесть бесплодия для отдельного взятого человека зависит от наличия или отсутствия желания иметь детей; если у человека нет желания иметь биологических детей или потомство вообще, то маловероятно, что он будет воспринимать состояние бесплодия как тяжелое, и наоборот. Тяжесть может оцениваться по-разному в зависимости от страданий пациента (которые также являются строго индивидуальными), медицинского прогноза, инвалидности и прочего. Определенно, восприятие оказывается значимым в определении тяжести заболевания, по крайней мере, частично. Однако, когда и в какой степени? Как этические и экзистенциальные установки вкупе с социумом влияют на выраженность индивидуального отношения к своему состоянию (или своего ребенка)? Как тогда должна оцениваться тяжесть, какие дополнительные критерии должны учитываться? Данные вопросы требуют, во-первых, размышления о взаимосвязи между субъективным благополучием, воззрениями социума и объективными характеристиками заболевания, во-вторых, методологической разработки.

Объективную (симптоматическую) тяжесть заболевания также не всегда легко определить: болезни, как правило, по-разному проявляются у людей (и, как было указано, люди по-разному же на них реагируют, что еще больше усложняет оценку, так как здравоохранение базово является социальным явлением). Вместе с этим, тяжесть заболевания может меняться с течением времени даже у пациентов с хроническими заболеваниями. Высокий уровень фенотипической изменчивости и различная экспрессивность приводят к тому, что результаты тестов на генетическую

восприимчивость оставляют пациентов с существенной неопределенностью в отношении тяжести, а также начала заболевания, что является нежелательным в крупномасштабной программе.

Международные руководства по проведению генетического тестирования требуют, чтобы при проведении генетического тестирования был обеспечен медицинский контроль и генетическое консультирование. Они указывают, что форма и объем генетического консультирования «должны определяться в зависимости от последствий результатов тестирования»^[1] и «должны быть пропорциональны и соответствовать характеристикам теста, его ограничениям, потенциалу вреда и значимости результатов тестирования для отдельных лиц и их родственников»^[11].

Репродуктивное тестирование может нести потенциальный вред, такой как риск для здоровья (например, ненужное наблюдение), психологический риск (беспокойство) и социальный риск (финансовые расходы, дискриминация). Поэтому при этической оценке услуг генетического тестирования и скрининга традиционно главным критерием является благоприятный баланс между рисками и выгодами, т.е. между принципами благодеяния и невреждения^[12].

Доступность же терапевтических вмешательств является основным преимуществом и обоснованием для генетического тестирования или скрининга. Однако в последние несколько десятилетий, когда медицина частично сместила акцент с лечения на профилактику, понятие лечения стало включать другие "значимые варианты действий"^[13], которые были добавлены в первую очередь для того, чтобы включить принятие решений по репродуктивным вопросам. Так, система АССЕ (аналитический процесс, получивший название от 4 критериев: аналитической достоверности, клинической достоверности, клинической полезности и ELSI аспектов, состоящий из 44 целевых вопросов^[2]) представляет профилактические варианты и действия как возможные преимущества скрининга: она требует, чтобы существовало "эффективное средство, приемлемое действие или другое измеримое преимущество». В контексте тестирования генома с широким разнообразием заболеваний, на наличие которых проводится тестирование, возможность действия стала более подходящим понятием, чем возможность лечения, хотя и тут возникают некоторые коллизии, когда возникают вопросы – стоит ли пациентам знать о возможностях этого действия (как опять-таки и о самом потенциальном заболевании) и как оценить объем генетического консультирования относительно результатов носительства подобной мутации. Решения, как выбор сложного и дорогостоящего пути ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием или, если беременность уже наступила, пренатальной диагностики с возможностью прерывания беременности, могут быть особенно сложными, если выбор основан на результатах генетического теста с неопределенными последствиями.

Важным моментом при сообщении результатов скрининга является то, будет ли предоставленная информация полезной для участников и каким образом. Один из главных этических компромиссов при принятии решений об информировании - будет ли хуже для участников программы, если скрининг не выявит тех, у кого высока вероятность рождения ребенка с определенным заболеванием, или же людям будет вреднее получить информацию о варианте, который является очень сложным и неопределенным. Такая информация может привести к тому, что люди с повышенной вероятностью рождения ребенка с определенным сочетанием вариантов предпримут, возможно, ненужные шаги. Такая информация может быть скорее обременительной, чем полезной для семьи.

Все описанные факторы неопределенности могут создать проблемы для предоставления информации до и после преконцепционного тестирования и для процессов добровольного информированного согласия. Возможно, потребуются альтернативные стратегии отчетности о вариантах, которые могут ограничить ее комбинациями вариантов, которые ассоциируются с тяжелыми клиническими проявлениями (что, однако, не устраняет необходимость основательной проработки концепта «тяжести»).

Рутинизация и евгенические опасения

Поскольку повышенная автономия одних может влиять на выбор других, целесообразно обратить внимание на то, как движение в сторону нормализации применения ПГТН и, в частности, внедрение расширенных программ преконцепционного скрининга может привести к тому, что парам будет сложнее отказаться от этих услуг в будущем [\[14\]](#).

Предлагая возможность для дополнительного репродуктивного контроля, растущее обращение к преконцепционному генетическому тестированию и особенно внедрение скрининговых программ потенциально может создать социальное ожидание воспользоваться этим контролем, который в некоторых случаях (ряд которых был рассмотрен выше) может стать дополнительным источником беспокойства.

Если скрининг начинает восприниматься как рутина, люди могут в меньшей степени критически размышлять о том, подходит ли он им, или рассматривать ценность результатов для их репродуктивного выбора. Известным примером является ультразвуковое обследование и пренатальная диагностика, которые стали обыденными во многих странах. Большинство женщин проходят эти процедуры, и исследования показывают, что большинство же считают такие тесты «ответственным выбором», который также «защищает здоровье» их ребенка, хотя аборт является единственной альтернативой рождению ребенка [\[15\]](#). Это заставляет исследователей задаться вопросом о том, в какой степени люди обладают самостоятельным выбором в таких ситуациях. Внедрение скрининговых программ может привести к подобной критике. Следует отметить, что здравоохранение не обязательно является движущей силой сдвига в нормативных ожиданиях. Пары и их социальное окружение вполне могут быть существенными факторами в этом развитии, что подразумевает, что любые усилия по корректировке должны учитывать медицинских работников и пациентов, а также их партнеров. Особенности же ПГТН и расширенной панели скрининга, как было указано выше, делают оценку рисков и определение соотношения польза/вред проблематичной как для пар, так и для медицинских работников, консультирующих их.

Решением в данной ситуации может быть поддержка в принятии решения до тестирования, такая как образовательные видеоматериалы и пособия по принятию решений, которые помогут парам рассмотреть последствия результатов положительного носительства и их варианты репродукции.

Связанными с рутинизацией проблемами являются дискриминация и стигматизация, как в отношении тех, кто будет иметь положительный результат носительства, так и в отношении детей с генетическими заболеваниями. Исследователи подчеркивают риск появления дополнительного социального давления на носителей рецессивного признака в ситуации полноценного внедрения программ преконцепционного скрининга [\[16\]](#). Более широкая этическая дискуссия касается так называемого экспрессивистского аргумента. Согласно ему, преконцепционный инструментарий, который можно использовать, чтобы избежать рождения детей с определенными признаками, выражает негативное отношение к людям с этими признаками. Экспрессивистский аргумент и опасения по

поводу дискриминации, очевидно, более актуальны для тестов с дизайном панелей, включающим признаки заболеваний, которые позволяют человеку прожить относительно «нормальную» жизнь. Как было указано выше, существуют очень тяжелые заболевания с ранним началом, которые несовместимы с жизнью вообще или сильно ее ограничивают/вызывают чрезмерные страдания, и в подобных случаях этот аргумент не вызывает морального противоречия. Однако, если в скрининговые панели включаются признаки заболеваний, связанных с неполной пенетрантностью, поздним началом и незначительным ухудшением качества жизни, то такие программы определенно столкнутся с этическим возражением.

Еще более серьезной проблемой, «возведенной в абсолют», связанной с программами ПГТН, является возможная интерпретация её как евгенической по намерениям или результатам. В широком смысле евгеника описывает совокупность методов (политических, социальных и медицинских), направленных на развитие определенных характеристик или же их исключение в рамках вида путем манипулирования наследственностью. Генетический скрининг в репродуктивных целях, часто проводимый для того, чтобы избежать рождения ребенка с определенными генетическими заболеваниями, имеет некоторые общие черты с евгеникой, поскольку он может повлиять на то, какие люди будут рождаться, и требует от институтов здравоохранения (в случае с государственной программой скрининга) определенного представления об уровне здоровья, который требует тех или иных репродуктивных решений. И если опять-таки действия относительно тяжелых и очень тяжелых заболеваний преимущественно избегают евгенических обвинений, дискуссионный вопрос о самооценности жизни и неоевгенике в современном обществе остается актуальным.

Хотя с научной точки зрения программы преконцепционного скрининга вряд ли существенно изменит генетический состав популяции, существует опасение, что даже предполагаемая возможность такого изменения может повлиять на общественные нормы и отношение (как положительное, так и отрицательное) [\[17\]](#). Хотя генетические варианты и проявляются фенотипически, но как эти изменения повлияют на качество жизни, зависит от социально-экологического контекста и от культурных и социальных представлений об инвалидности.

Социокультурный контекст, формирующий принятие репродуктивных решений, отражает эпистемические нормы в отношении понимания инвалидности [\[18\]](#). Некоторые из важных возражений против скрининга на генетические заболевания перед зачатием частично опираются на социальную, а не биомедицинскую, модель инвалидности [\[19\]](#). Если биомедицинская модель определяет инвалидность как отклонение от определенной нормы, то социальная модель инвалидности признает, что нарушение включает физическую и/или интеллектуальную аномалию, а это означает, что степень инвалидности зависит (в определенной степени) от социальной и экологической реакции на это нарушение. Социально-экологические факторы могут включать как отношение, например, дискриминацию или принятие, так и практические элементы, такие как пандусы для инвалидов колясок и меры помощи для слабослышащих и глухих людей в общественных учреждениях. Государственные инициативы по скринингу могут фактически снизить уровень принятия обществом людей с инвалидностью и их поддержки, особенно если они приведут к тому, что людей, живущих с определенными видами инвалидности, станет меньше (и, следовательно, уменьшится потребность в конкретных социально-экологических вмешательствах).

Если какое-либо заболевание включено в панель, оно интуитивно начинает

восприниматься будущими родителями требующим какого-либо вмешательства. Точка зрения людей, живущих с инвалидностью, редко доступна потенциальным родителям. Это отражает доминирование медицинской точки зрения, которое можно рассматривать как форму эпистемологической несправедливости, поскольку жизненный опыт людей с различными заболеваниями, как правило, маргинализован и менее заметен в рамках основного социального понимания таких заболеваний [\[20\]](#).

Хотя понятие достойного уровня жизни в значительной степени формируется социальным контекстом, дизайн скрининговой программы также может в определенной степени оказать влияние. Выбор заболеваний для скрининга в рамках ПГТН, а также способы предложения и оценки вариантов дальнейшего вмешательства нормализуют или укрепляют определенные взгляды и ценности. Все это является частью нормативного общественного контекста, который влияет на то, как отдельные пары будут оценивать свои репродуктивные возможности и принимать решения.

Глобальным последствием широко предлагаемой программы преконцепционного скрининга может стать уменьшения со временем числа людей, рожденных с заболеваниями, на которые проводится скрининг. Вероятность такого исхода основана на опыте пренатального скрининга на генетические заболевания [\[21\]](#), а также на существующих инициативах по скринингу носителей [\[22\]](#). Если людей, живущих с инвалидностью и отличиями, станет меньше, то общество может стать менее терпимым, сочувствующим и благосклонным к людям, живущим с генетическими заболеваниями. Другими словами, общепринятое понимание того, что делает человека «лучшим», может со временем сузиться. Этот нормативный дрейф, вероятно, повлияет на репродуктивные решения, которые принимают люди. Однако он также может оказать негативное влияние на благополучие людей с ограниченными возможностями в обществе.

Целеполагание программ скрининга

Одним из важнейших вопросов для крупномасштабных инициатив по преконцепционному скринингу является то, как описываются их цели. Два основных направления для формулирования целей таких программ – это, во-первых, результат для отдельных людей и их семей, то есть, прежде всего, влияние на репродуктивную автономию; во-вторых, результат для популяций, такой как снижение заболеваемости определенными генетическими заболеваниями.

Цель, направленная на снижение популяционной заболеваемости детей с тяжелыми генетическими заболеваниями, может не подходить для репродуктивного скрининга [\[23\]](#). Такая позиция основана на опасениях, связанных с рутинизацией практики. Кроме того, такая цель может быть истолкована как подразумевающая, что пары, получившие результат с повышенной вероятностью заболевания, обязаны принять меры, чтобы избежать рождения ребенка, подверженного заболеванию. Также цель снижения частоты встречаемости определенных генетических заболеваний среди населения может выражать неблагоприятное суждение о ценности жизни людей, которые в настоящее время живут с таким заболеванием или могут родиться в будущем. Поэтому в случае с преконцепционным скринингом более этически приемлемой является цель повышения и поддержки репродуктивной автономии пар путем предоставления более обширной информации о потенциальных заболеваниях и рисках, ними связанными, позволяющей сделать выбор в соответствии с их ценностями [\[8\]](#).

В связи с этим целесообразной является поддержка размышлений участников

потенциальной программы о своих ценностях и целях тестирования, чтобы помочь им решить, будет ли этот скрининг полезен и важен для них [\[24\]](#). Помимо этого, результаты любого генетического теста могут быть сложными и неопределенными, поэтому результаты тестов должны быть представлены таким образом, чтобы они были и инструментально, и аксиологически полезными.

Сообщение о вариантах, которые не являются клинически значимыми или создают неопределенность для людей, прошедших скрининг, может оказаться проблематичным в контексте популяционного прекоцепционного генетического тестирования. По мере того, как скрининг становится все более доступным, консультационное сопровождение результатов все чаще будет, хотя бы частично, осуществляться медицинскими работниками, не имеющими специальной подготовки в области генетики, и несмотря на то, что большинство медицинских работников обладают определенной степенью геномной компетентности, существует постоянная обеспокоенность по поводу их способности передавать сложную геномную информацию [\[25\]](#).

Чтобы оптимизировать полезность результатов, участникам потребуется базовое понимание ключевых понятий, а также последствий обнаружения носительства. Также важно обеспечить, чтобы участие в скрининге не истолковывалось как гарантия того, что у пары будет здоровый ребенок.

Разработка скрининговых панелей ПГТН требует оценки потенциального воздействия воздействия данного состояния на больного человека и его семью. Общепопуляционные программы скрининга носительства определенно не будут ориентированы на предоставление информации о легких генетических состояниях (какими бы критериями они не определялись). Сам критерий тяжести заболевания будет постоянно проблематизироваться в каждом отдельном случае внедрения скрининговой программы и требовать от инициаторов программы прояснения с учетом социального контекста

При этом научное понимание генетических вариантов и их влияния на здоровье постоянно развивается, поэтому пересмотр списков генов также является важным компонентом расширенных программ генетического скрининга. Состояние, которое ранее не было включено в список, может потребовать включения в скрининговую панель, если оно станет более понятным. Аналогичным образом, возможно, что расширение знаний о гене или состоянии может оправдать его исключение из программы прекоцепционного скрининга. Поскольку гены интерпретируются и реклассифицируются по-новому, вопрос о том, нужно ли и как донести эту информацию до предыдущих участников программы, является сложным и требует всестороннего рассмотрения и планирования [\[26\]](#).

Заключение

Так или иначе, определение состояний, которые следует включать в скрининговую панель масштабной программы является одной из наиболее дискуссионных проблем. Рассмотренные в данной работе аспекты внедрения скрининга, по-разному связанные с формированием панели ПГТН, (определение тяжести, целеполагание, рутинизацию/евгенизацию) важно учитывать на этапе отбора генов для расширенного скрининга на носительство. Эти факторы требуют осторожного подхода к разработке скрининговых панелей, учитывающего вероятностную ценность (и, соответственно, вред) информации, полученной в результате скрининга, и возможность реализации в больших и разнообразных популяциях.

Некоторые решения о том, какие гены включать в панели, имеют большую сложность, поскольку клиническая картина заболевания может быть крайне нестабильной. Интерпретация вариантов может быть также проблематичной, особенно если мутации редкие, а также могут присутствовать другие дополнительные факторы, такие как эпигенетические эффекты, воздействие окружающей среды и гены-модификаторы. Переменная экспрессивность и неполная пенетрантность порождает неопределенность и является одним из элементов, который может затруднить определение последствий результатов скрининга носительства.

Поскольку скрининг может быть стигматизирующим для людей, живущих с генетическими заболеваниями или даже являющимися его носителями, на которые проводится скрининг, считается наиболее этически оправданным проводить скрининг только на гены, связанные с тяжелыми заболеваниями детского возраста (что находит отражение в существующих практиках). Однако поскольку восприятие серьезности и тяжести заболевания не является чисто объективным, любая программа скрининга на носительство должна тщательно взвесить различные способы проявления заболевания, а также последствия этого состояния для человека и его семьи.

Учитывая крайне сложный и неопределенный характер некоторых генетических вариантов, необходимо тщательно продумать баланс между предоставлением потенциально обременительной или вредной информации и предоставлением ценной информации для обоснования репродуктивных решений.

Одним из вариантов облегчения некоторых этических проблем для расширенного скрининга может быть принятие меньших генных панелей и исключение вариантов, когда возникают факторы неопределенности, подобные трем рассмотренным. Это потребует перехода от точки зрения, согласно которой скрининг разрабатывается или интерпретируется как возможность "найти все", к точке зрения, согласно которой скрининг разрабатывается для выявления хорошо составленного и надежного списка условий, отвечающих требованиям, включая экономию ресурсов при представлении результатов, простоту получения результатов (в том числе неспециалистами) и ценность информации для пар. Консервативный подход, который можно реализовать в масштабах всей популяции, и который сообщает только о тех вариантах (или комбинациях вариантов), которые будут иметь ценность для принятия репродуктивных решений или вмешательства в самом начале жизни, должен быть вариантом по умолчанию, а любые отступления от него должны быть четко обоснованы.

Тем не менее, даже при принятии стратегии минимизации всех рисков, связанных со скринингом, и радикальном уменьшении скринируемых состояний в каждом из рассмотренных аспектов внедрения крупномасштабных программ ПГТН будут оставаться фундаментальные проблемы, требующие социогуманитарной и, в частности, философской рефлексии. Уточнение концепта тяжести заболевания, определение наиболее подходящих для здравоохранения целей, оценка долгосрочных рисков евгенизации общества и стигматизации носителей генетических мутаций – все эти задачи не могут быть разрешены только лишь улучшением диагностического инструментария, они требуют эпистемологической, экзистенциальной, социологической и общегуманитарной проработки. Только посредством встраивания исследователей-гуманитариев в экспертизу программ преконцепционного генетического скрининга достижимо систематическое и наиболее широкое разрешение вышеуказанных проблем.

[1] См. Council of Europe: Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes. 2008

[2] См. подробнее: <https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/index.htm>

Библиография

1. Capalbo A., Poli M., Rierra-Escamilla A., et al.. Preconception genome medicine: current state and future perspectives to improve infertility diagnosis and reproductive and health outcomes based on individual genomic data. // *Human Reproduction Update*. 2021. Vol. 27. Issue 2. P. 254–279.
2. Angastiniotis M.A., Hadjiminias M.G. Prevention of thalassaemia in Cyprus // *Lancet*. 1981. No. 1. P. 369-371.
3. Cunningham S., Marshall T. Influence of five years of antenatal screening on the paediatric cystic fibrosis population in one region // *Arch Dis Child*. 1998. Vol.78. No. 4. P. 345-348.
4. Kingsmore S. Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases [Электронный ресурс]: *PLoS Curr*. 2012. No. 4. URL: <https://currents.plos.org/genomictests/article/comprehensive-carrier-screening-and-molecular-diagnostic-testing-for-recessive-childhood-diseases/> (дата обращения 19.07.2023)
5. Kirk E.P., Ong R., Boggs K., Hardy T., Righetti S., Kamien B., Roscioli T., Amor D.J., Bakshi M., Chung C.W. Gene selection for the Australian reproductive genetic carrier screening project ("Mackenzie's Mission") // *Eur J Hum Genet*. 2021. No. 29. P. 79–87.
6. Beauchamp K.A., Muzzey D., Wong K.K., Hogan G.J., Karimi K., Candille S.I., Mehta N., Mar-Heyming R., Kaseniit K.E., Kang H.P., Evans E.A., Goldberg J.D., Lizarin G.A., Haque I.S. Systematic design and comparison of expanded carrier screening panels // *Genet Med*. 2018. Vol.20. No. 1. P.55-63.
7. Committee Opinion No. 690 Summary: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine // *Obstet Gynecol*. 2017. Vol.129. No. 3. P. 595-596.
8. Henneman L., Borry P., Chokoshvili D., Cornel M.C., van El C.G., Forzano F., Hall A., Howard H.C., Janssens S., Kayserili H., Lakeman P., Lucassen A., Metcalfe S.A., Vidmar L., de Wert G., Dondorp W.J., Peterlin B. Responsible implementation of expanded carrier screening // *Eur J Hum Genet*. 2016. Vol. 24. No. 6
9. Lizarin G.A., Hawthorne F., Collins N.S., Platt E.A., Evans E.A., Haque I.S. Systematic classification of disease severity for evaluation of expanded carrier screening panels // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 12. P. 1-16.
10. Deignan J.L., Astbury C., Cutting G.R., Del Gaudio D., Gregg A.R., Grody W.W., Monaghan K.G., Richards S. CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) // *Genet Med*. 2022. No. 22. P. 1288–1295.
11. OECD: *Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing*. 2007.
12. Wilson J.M.G., Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO, 1968.
13. Health Council of the Netherlands: Genetische screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994 (на немецком).
14. Krahn, T., & Wong, S. (2009). Preimplantation genetic diagnosis and reproductive autonomy // *Reproductive BioMedicine Online*. No. 19. P. 34–42.
15. Lawson K. Perceptions of deservedness of social aid as a function of prenatal diagnostic testing // *Journal of Applied Social Psychology*. 2003. No. 33. P. 76–90.
16. Kihlbom U. Ethical issues in preconception genetic carrier screening. // *Ups J Med Sci*.

2016. Vol. 121. No. 4. P. 295-298.
17. Dive L., Newson A.J. Reproductive carrier screening: responding to the eugenics critique // *J Med Ethics*. 2022. Vol. 48. N. 12. P. 1060-1067.
 18. Rubeis G, Steger F. A burden from birth? Noninvasive prenatal testing and the stigmatization of people with disabilities // *Bioethics*. 2019. Vol. 33. No.1 P. 91–97.
 19. Scully J.L. *Disability and the challenge of genomics* / In: Gibson S., Prainsack B., Hilgartner S., et al., eds. Routledge Handbook of genomics, health and society. London: Routledge, 2018. P. 186–194.
 20. Scully J.L. From «She Would Say That, Wouldn't She?» to «Does She Take Sugar?» Epistemic Injustice and Disability // *Int J Fem Approaches Bioeth*. 2018. Vol. 11, No.1. P. 106–124.
 21. Maxwell S., Bower C., O'Leary P. Impact of prenatal screening and diagnostic testing on trends in Down syndrome births and terminations in Western Australia 1980 to 2013 // *Prenat Diagn*. 2015. Vol. 35, No.13. P. 1324–1330.
 22. Massie J., Petrou V., Forbes R., et al. Population-Based carrier screening for cystic fibrosis in Victoria: the first three years experience // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009. Vol. 49 No. 5. P. 484–489.
 23. De Wert G.M., Dondorp W.J., Knoppers B.M. Preconception care and genetic risk: ethical issues // *J Community Genet*. 2012. No. 3. P. 221– 228
 24. Holtkamp K.C., Mathijssen I.B., Lakeman P., et al. Factors for successful implementation of population-based expanded carrier screening: learning from existing initiatives // *Eur J Public Health*. 2017. No. 27. P. 372– 377.
 25. Haga S.B. First responder to genomic information: a guide for primary care providers // *Mol Diagn Ther*. 2019. No. 23. P. 459–466.
 26. Silver J., Norton M.E. Expanded Carrier Screening and the Complexity of Implementation // *Obstet Gynecol*. 2021. Vol.137. No. 2. P. 345-350.

Результаты процедуры рецензирования статьи

В связи с политикой двойного слепого рецензирования личность рецензента не раскрывается.

Со списком рецензентов издательства можно ознакомиться [здесь](#).

Тема рецензируемой статьи обладает несомненной актуальностью, достижения генетики создали условия для организации исследований и практической работы с целью предупреждения будущих родителей о вероятности проявления генетических заболеваний, однако, подобная практика сталкивается не только с трудностями технического характера (возможности постепенного преодоления которых расширяются с течением времени), но и с проблемами правового и этического характера. В этой связи автор оправданно говорит о необходимости «глубокой социогуманитарной рефлексии» в связи с распространением программ преконцепционного генетического скрининга: «Удовлетворительный консенсус относительно проблем «второй категории» в рамках расширенных программ преконцепционного скрининга может быть достигнут только с участием ученых-гуманитариев, так как даже развитый аналитический инструментарий и широкие эмпирические исследования могут оказаться недостаточными в принятии решений относительно фундаментальных вопросов, социогуманитарные же дисциплины обладают здесь существенным преимуществом». Разумеется, трудно предположить, что широкая дискуссия с участием генетиков и учёных-гуманитариев способна привести к полному согласию в обществе относительно столь сложной

проблемы, однако, рецензируемая статья показывает, насколько существенными могут оказаться уточнения и разъяснения специалистов, которые должны быть доведены до сведения будущих родителей, насколько они сужают (делают более определённой) сферу их выбора, хотя (что следует и из содержания статьи) выбор всегда остаётся всё же за самими парами, и перевести решение этого вопроса в русло «технологических решений» в полной мере невозможно. Автор точно определяет основные сферы риска и исключительно профессионально анализирует их, показывая, какую роль в каждом из случаев занимает мера неопределённости неблагоприятного развития событий, и, соответственно, оценивает степень ответственности в этом потенциальных родителей, медицинских работников и социального окружения. Он делает вывод о необходимости тщательно продумывать «баланс между предоставлением потенциально обременительной или вредной информации и предоставлением ценной информации для обоснования репродуктивных решений». Статья структурирована, для каждой из конкретных рассматриваемых проблем выделен отдельный параграф, введение и заключение также оформлены безупречно. Хотя статья подготовлена на основании очень широкого круга источников и профессиональной литературы, она написана доступным языком и в этой связи может представлять интерес для самого широкого круга читателей, она непосредственно выполняет и просветительские функции. Сколь либо существенных замечаний к тексту нет, возможно, перед публикацией автору можно было бы ещё раз проверить весь материал, чтобы скорректировать небольшие стилистические погрешности (например, повторение: «варианты избегания риска варьируются от немедицинских вариантов...»). Рецензируемая статья в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к научным публикациям, рекомендую принять её к печати.