



Головатая Е.И.^{1,2} ✉, Прибушения О.В.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Профессия генетического консультанта: становление и современные тенденции развития

Вклад авторов: концепция, написание текста, редактирование – Головатая Е.И.; написание текста – Прибушения О.В.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: gvhelena@yandex.ru

Резюме

Статья посвящена истории возникновения и развития профессии генетического консультанта. Рассматриваются этапы развития медицинской генетики и зарождение генетического консультирования. Накопленные после завершения проекта «Геном человека» данные привели к усложнению представлений о реализации генетической патологии в организме. Произошло изменение в понимании причин болезни в сторону генетических, что повлекло за собой изменение места и роли генетики в структуре клинической медицины. Представлены характеристики отдельных специальностей медико-генетической службы: «клинический генетик», «лабораторный генетик», «генетический консультант». Обсуждается изменение контингента семей, обращающихся за медико-генетической помощью. Среди них увеличилась доля лиц без явных клинических проявлений патологии, однако целью обращения в таких случаях была не постановка клинического диагноза, а вопросы будущего здоровья и возможные сроки манифестации заболевания. Это привело к повышению роли генетического консультанта. Рассматриваются этапы появления и становления профессии генетического консультанта, специфика и области работы данного специалиста, тенденции в изменяющихся условиях. Обозначена тенденция перехода от генетического консультирования к геномному консультированию.

Ключевые слова: генетический консультант, генетическое тестирование, медицинская генетика

Golovataya E.^{1,2} , Pribushenya A.^{1,2}¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Profession of a Genetic Consultant: Formation and Modern Development Trends

Authors' contribution: research concept and design, editing an article – Golovataya E., writing text – Pribushenya A.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: gvhelena@yandex.ru

Abstract

The article is devoted to the history of the starting and development of the profession of a genetic consultant. The stages of development of medical genetics and the emergence of genetic counseling are considered. The data accumulated after the completion of the Human Genome Project has led to a more complex understanding of the deployment of genetic pathology in the body. There has been a change in the understanding of the causes of the disease towards genetics, which entailed a change in the place and role of genetics in the structure of clinical medicine. The characteristics of individual specialists of the medical genetic service are presented: clinical geneticist, laboratory geneticist, genetic consultant. The change in the contingent of people seeking medical and genetic help is discussed. Among them, the proportion of people without obvious clinical pathology, whose goal was not to make a clinical diagnosis, but to questions future health, has increased. This has led to an increased role for the genetic counselor. The emergence and formation of the profession of a genetic consultant, the specifics and areas of work of a genetic consultant, trends in changing conditions are considered. The trend of transition from genetic counseling to genomic counseling is indicated.

Keywords: genetic counselor, genetic testing, medical genetics

Медицинская генетика за более чем вековую историю прошла огромный путь от анализа родословных до доступности секвенирования всего генома любого человека; от клинического преломления менделевской генетики «один ген – одна болезнь» до понимания, что в развертывании клинических проявлений болезни участвует весь геном. Генетика стала всеобъемлющей, она проникла во все области медицины. Произошло революционное изменение в понимании причин болезни, что повлекло за собой изменение места и роли генетики в структуре клинической медицины. Внутри генетики выделились отдельные направления: лабораторная генетика, синдронология, пренатальная диагностика, генетическое консультирование и т. д. Клиническая генетика может нормально функционировать только тогда, когда в системе представлены все эти направления. В работе с пациентами ключевой фигурой является генетический консультант. Несмотря на то что в мире в численной структуре специалистов медицинской генетики специальность генетического консультанта

является наиболее распространенной, для нашей страны она достаточно уникальна. В этой статье рассматриваются исторические и современные аспекты специальности генетического консультанта.

Краткая история медицинской генетики

Медицинская генетика начиналась с анализа родословных в попытке найти передаваемые из поколения в поколение признаки заболеваний. Однако только с признанием менделевской генетики и выяснением основных законов наследования генетика человека получила законный статус. И уже в 1940 году в Великобритании вышел первый учебник по медицинской генетике «Введение в медицинскую генетику» Фрейзера Робертса [1]. Если ранняя генетика базировалась на клинических проявлениях морфологических или биохимических дефектов, то только с появлением лабораторных методов появилась возможность связать эти проявления с конкретными нарушениями в генетическом аппарате. Важной вехой в развитии медицинской генетики стала концепция пренатального скрининга. Эта концепция базировалась, наряду с разработкой методических подходов к получению материала плода и его анализу, на понимании природы ряда заболеваний, их распространенности и, соответственно, возможности предотвращения рождения детей с этими заболеваниями. Скринирующие программы стали неотъемлемой частью клинической практики. Генетика прочно вошла в медицину в целом.

Параллельно с этим в 70–80-х годах прошлого века активно развивались и входили в клиническую практику методы молекулярной генетики (секвенирование по Сэнгеру, полимеразная цепная реакция), усовершенствовались цитогенетические методы (стало использоваться дифференциальное окрашивание при стандартном кариотипировании, появился метод флуоресцентной гибридизации *in situ*). Технологии становились все более доступными. Данные, полученные этими методами, привели к пониманию сложности реализации генетической программы. Но предполагалось, что все изменения в генах имеют клинические проявления, и казалось, что, когда мы расшифруем всю наследственную информацию, проблема диагностики и профилактики наследственных заболеваний будет решена. Был запущен и реализован проект «Геном человека» (1990–2003 гг.). В ходе выполнения этого проекта появились, а затем и развились принципиально новые методы исследования (секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ), в результате чего стоимость и длительность выполнения одного исследования уменьшились в несколько раз, что, в свою очередь, привело к доступности этих методов. В анализ были вовлечены десятки тысяч геномов, в результате чего выяснилась огромная его вариативность. Установлена менее строгая корреляция «генотип – фенотип», и оказалось, что у человека усложнение генома произошло не за счет увеличения количества генов, а за счет усложнения механизмов регуляции, альтернативного сплайсинга, редактирования РНК и др. Со временем становилось все более очевидным, что большинство генетических болезней не могут быть объяснены изменениями в отдельных или нескольких генах. Понимание большой вариативности генома привело к поиску ассоциаций между определенными геномными вариантами и риском развития тех или иных клинических проявлений. Медицинская генетика в значительной части стала генетикой рисков.

Новые высокоразрешающие методы анализа дали возможность исследовать ДНК единичных клеток органов и тканей, в которых проявляется генетическая патология. Таким образом появилась возможность понять, как генетическая программа развития реализуется в морфологическую и/или физиологическую патологию данного органа. Наряду с ожидаемыми различиями в уровнях экспрессии генов в патологических и здоровых органах/тканях, обнаружили структурные различия и в самом генетическом материале. Стало понятно, что для организма характерна высокая степень генетической гетерогенности составляющих его клеток.

За прошедшие почти два десятилетия после завершения проекта «Геном человека» заметно изменились условия, в которых функционирует медицинская генетика:

- 1) появились беспрецедентные генетические лабораторные диагностические возможности, рутинно использующиеся в клинической практике (например, различные варианты секвенирования нового поколения и хромосомного микроматричного анализа);
- 2) стали широко доступными различные генетические исследования, которые можно сделать в том числе без направления врача, и снизились цены на них;
- 3) популяризация достижений медицинской генетики привела к увеличению спроса на генетические исследования как со стороны врачей (дифференциальная диагностика заболеваний, анализ генетической предрасположенности к различным состояниям/заболеваниям, генетические исследования при отягощенном семейном анамнезе), так и со стороны населения (есть ли риск передачи потомству наследственных заболеваний, есть ли риск появления генетических болезней и т. д.).

Но изменилась также и ситуация в самой медицинской генетике. Колоссальный объем и сложность генетической информации (уникальность сочетания генетических изменений даже для однотипной патологии; высокая степень гетерогенности генома на уровне организма, тканей и клеток) потребовали кардинальных изменений в работе врача-генетика (необходимость глубоких знаний молекулярной генетики, обязательное умение работать с различными генетическими базами данных в режиме онлайн и т. д.) [2–4].

Огромное количество предлагаемых генетических исследований, доступность их и востребованность потребовали нового подхода к организации медико-генетической службы. Существование только одного специалиста (врача-генетика) не отвечает возросшим требованиям со стороны населения и врачей-клиницистов. С одной стороны, стала понятна необходимость более глубокой специализации по медицинским специальностям (например, генетик-онколог, генетик-кардиолог и т. д.), а с другой – требовалось более тесное взаимодействие внутри команды генетиков. Произошло переосмысление функций и задач специалистов в медицинской генетике: клинических генетиков, лабораторных генетиков и генетических консультантов – в рамках единой службы. Клинический генетик – это врач, который ответственен за окончательную постановку генетического диагноза. Он должен обладать глубокими знаниями медицинской генетики в профильной специализации (например, в онкологии, педиатрии и др.). Лабораторный генетик обеспечивает выполнение генетических тестов, проводит первичную обработку полученных результатов. Лабораторный генетик изучает возможные генетические нарушения на разных уровнях (ДНК, хромосомы, белок и т. д.), поэтому в этой

области существует также много узких специализаций (по объекту исследования и используемым методам). Клинические генетики тесно сотрудничают с лабораторными генетиками при назначении генетического анализа и интерпретации результатов генетических тестов. Лабораторные исследования наследственных заболеваний сложны и включают несколько различных типов тестирования. Длительное время практика медицинской генетики включала в себя «сначала фенотип», то есть клинический генетик на основе данных осмотра пациента и предполагаемого диагноза назначал лабораторные тесты, а затем ставил окончательный диагноз с учетом полученных результатов. Однако в настоящее время с введением в практику мультигенных панелей, которые исследуют несколько генов одновременно либо весь геном, парадигма тестирования изменилась на «сначала геном, а затем фенотип». Во многих случаях для постановки диагноза необходимо исследовать много генов и на большое количество мутаций в них. Ранее это выполнялось в виде одиночных исследований. В настоящее время быстрее и дешевле это сделать с помощью исследования всего генома. Но, с другой стороны, это приводит к обнаружению большого количества изменений, из которых только единичные ответственные за конкретные клинические проявления. Иными словами, интерпретация при анализе панелей сильно зависит от клинического контекста, а это предъявляет значительно больше требований, чем было ранее, к клиническому и лабораторному генетикам. С появлением и доступностью широкого спектра генетических исследований возросла нагрузка на клинических генетиков. Эта нагрузка не всегда адекватна задачам, стоящим перед клиническим генетиком. Доступность анализов привела к изменению контингента исследуемых: возросла доля людей, которые не имели клинических проявлений, но интересовались своим здоровьем. Круг работы клинического генетика неспецифически расширился, так как анализы далеко не всегда были связаны с диагностикой генетического заболевания. Оказалось рациональным передать связанную с ними работу другому специалисту генетической службы, а именно генетическому консультанту.

Профессия «генетический консультант»

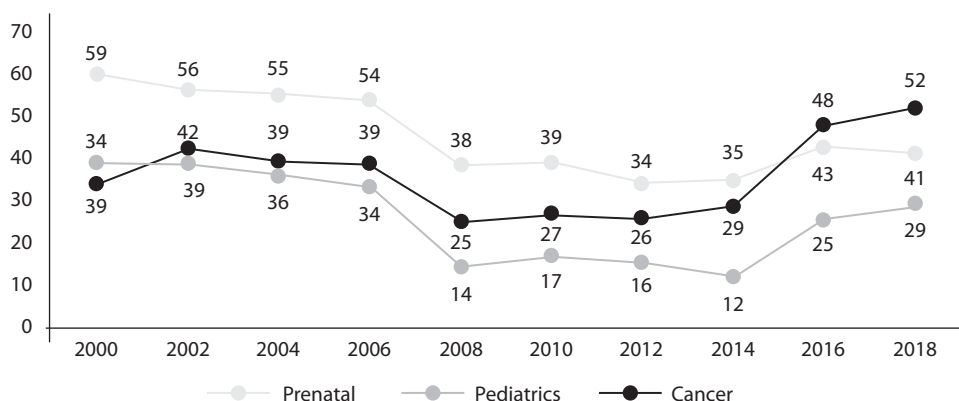
Генетические консультанты появились давно. В отличие от клинического генетика, генетический консультант может не иметь медицинского образования. Это специалист, имеющий степень бакалавра и прошедший специальную подготовку по генетике. Уже в 1940-х годах в США несколько медицинских центров открыли отделения, в которых проводилось консультирование супружеских пар по поводу риска наследственных заболеваний в их потомстве [5]. Сам термин «генетическое консультирование» был введен в 1947 году Шелдоном Ридом – одним из первых американских генетиков. Первоначально консультирование проводили терапевты. История профессии генетического консультанта началась в США с появлением первой магистерской программы обучения в колледже Сары Лоуренс в Нью-Йорке в 1969 году [6]. К началу 2018 г. существовало уже почти 7000 генетических консультантов более чем в 28 странах [7]. Тем не менее дефицит генетических консультантов существует даже в таких странах, как США [8]. Генетическое консультирование наиболее развито как профессия в США, Канаде, Великобритании и Австралии.

Консультанты-генетики – это специалисты в области здравоохранения, которые объединяют науку о медицинской генетике с искусством консультирования.



Консультанты-генетики обучены оказывать широкий спектр услуг отдельным лицам и семьям, включая помощь в сборе и изучении медицинских и семейных историй болезни; проводить оценку, а затем информирование пациентов о генетических рисках и вариантах генетического тестирования; консультировать перед тестированием, чтобы помочь пациентам понять возможности и ограничения генетических тестов; помогать в интерпретации результатов генетических тестов; обеспечивать посттестовое генетическое консультирование, чтобы помочь пациентам понять значение результатов тестов для себя и членов своих семей. Они работают в клинических, лабораторных, исследовательских, медицинских и других учреждениях, где генетические тесты и услуги предоставляются в сотрудничестве с врачом-генетиком (клиническим генетиком) или другим врачом. Клиническая практика варьируется как внутри страны, так и между странами. В тех странах, которые начинают формировать национальные медико-генетические службы, оказалось наиболее оптимальным и эффективным начинать с подготовки и развития системы медико-генетического консультирования как первичного звена медико-генетической службы.

Фактически генетические консультанты работают практически во всех областях клинической практики. Но наибольшее количество их сосредоточено в наиболее социально значимых отраслях (онкология, сердечно-сосудистая патология, педиатрия). В этих же областях сосредоточены и основные молекулярно-генетические исследования. Одной из основных областей работы генетических консультантов по-прежнему остается пренатальная диагностика в связи с риском рождения детей с наследственными заболеваниями. Несмотря на абсолютный рост числа консультантов в этой области, их доля среди всех консультантов неуклонно снижается (см. рисунок), что объясняется ростом количества генетических консультантов в других областях медицины. Так, 2016 год был первым годом, в котором генетика рака (за счет числа практикующих в ней консультантов-генетиков) была названа наиболее распространенной областью специализации.



Области практики генетических консультантов в процентах по данным Национального общества консультантов по генетике [9]
Areas of practice for genetic counselors as a percentage according to the National Society of Genetics Consultants [9]

Консультанты-генетики, работающие в педиатрии, делают акцент на непосредственном здоровье детей. До появления онкологических генетических консультаций педиатрическое генетическое консультирование было второй по распространенности областью работы генетиков. В последние годы доля генетических консультантов, практикующих педиатрическую генетику, устойчиво увеличивается. Это, вероятно, отражает тот факт, что лежащая в основе генетическая этиология детских болезней становится все более очевидной, а возможность скрининга с помощью секвенирования следующего поколения увеличивает возможность выявления генетической причины ряда заболеваний, которые раньше «ускользали» от медицинских работников.

С момента завершения проекта «Геном человека» четко обозначилась новая группа потребителей генетического тестирования – это непосредственно люди, которые могут напрямую заказать то или иное генетическое исследование. Большинство генетических диагностических лабораторий тестируют широкий спектр генов и позволяют человеку отправить образец в компанию без участия поставщика медицинских услуг. Генетическое тестирование, которое предоставляют эти компании, и конкретные гены или полиморфизмы могут не представлять фактического риска заболевания. Особую обеспокоенность вызывает внедрение как в государственном, так и в частном секторе здравоохранения прогностических тестов, для которых отсутствуют достаточные доказательства аналитической и клинической валидности, клинической эффективности. Например, Реестр генетического тестирования Национального института здравоохранения США сообщал в 2017 году о более чем 55 000 доступных генетических тестов, в то время как Национальная медицинская библиотека имела 457 рекомендаций по использованию генетических тестов [10]. Но в любом случае получаемый из лаборатории результат генетического/геномного исследования содержит большое количество анализируемых генов, среди которых есть высокая вероятность нахождения патологического варианта гена. Насколько он может привести к развитию проблем со здоровьем у пациента? Самостоятельно он это решить не может. В идеальной ситуации пациент отправляется к генетическому консультанту для интерпретации результатов тестируемой панели. Консультант объясняет полученные результаты, обсуждает с посетителем целесообразность дальнейших обследований и наблюдения у профильного специалиста. Однако генетический консультант может оказаться в трудном положении в связи с вероятностью выявления патологических вариантов с неполной пенетрантностью и, гораздо чаще, вариантов с неизвестной клинической значимостью. В связи с этим возникает потребность в том, чтобы компании по тестированию генома, работающие напрямую с потребителями, прибегали к помощи генетических консультантов, чтобы пациенты понимали возможные риск, ограничения и преимущества выбранного метода до начала тестирования.

До настоящего времени основной целью генетических исследований была диагностика хромосомных аномалий и моногенных заболеваний. Однако этого недостаточно. Список генетических аномалий очень велик, и возрос спрос клинических генетиков на расширенные генетические исследования вплоть до всего генома. Это стало возможным с доступностью и широким распространением геномного тестирования. Происходит переход от реактивного генетического тестирования

для диагностики в основном хромосомных и моногенных заболеваний к проактивному тестированию на основе генома для множественных сложных заболеваний с целью профилактики болезней. Эти изменения позволяют говорить о переходе от генетического тестирования к геномному и, соответственно, от традиционного генетического консультирования к так называемому геномному консультированию [11–15]. Уже в 2018 году, по данным Национального реестра генетических консультантов, 19% консультантов сообщили, что работают в геномной медицине [9]. Профессия генетического консультанта продолжает развиваться и реагировать на меняющийся «ландшафт» геномной медицины. Все это требует дополнительного обучения и модификаций с учетом текущей модели предоставления медицинской помощи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель традиционного консультирования реактивной медицины, где генетическое консультирование и тестирование предназначены для решения клинической проблемы или вопроса, не всегда отвечает потребностям настоящего времени. Дополнительно требуется введение иной – проактивной – модели, включающей оценку рисков заболеваний на основе анализа всего генома. Такая модель будет включать тщательное рассмотрение значимости этих результатов и, возможно, консультирование по вопросам профилактики заболеваний и принятия превентивных терапевтических решений.

Учитывая динамику развития новых технологий, разрыв между техническими возможностями генетического тестирования и клиническим использованием этих возможностей будет постоянно нарастать. В связи с этим должна совершенствоваться система подготовки молодых креативных кадров, которые будут работать во всех сферах медицины в качестве генетических консультантов. В нашей стране уже сегодня остро стоит вопрос о специализации генетика-онколога, генетика-невролога, генетика – специалиста по метаболическим болезням. Уже в ближайшее время возникнет необходимость вносить изменения в регламентирующие документы о нострификации тех или иных врачебных должностей и пересматривать штатные расписания во многих медицинских учреждениях. Несмотря на то что требования к знаниям и навыкам генетического консультанта изменялись и развивались, роль данных специалистов осталась неизменной. Консультанты-генетики продолжают помогать понять сложную научную информацию пациентам, семьям, врачам-специалистам, ориентироваться в тонкостях генетического тестирования, что позволяет семьям интегрироваться в общество и справляться с новыми, ранее неизвестными, заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fraser Roberts J.A. (1940) *An introduction to medical genetics*. Oxford: Oxford University Press (with several subsequent editions with co-authors, 7th in 1978).
2. Bamshad M.J., Magoulas P.L., Dent K.M. (2018) Genetic counselors on the frontline of precision health. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 178, no 1, pp. 5–9. doi: 10.1002/ajmg.c.31610.
3. Gordon E.S., Babu D., Laney D.A. (2018) The future is now: Technology's impact on the practice of genetic counseling. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 178, no 1, pp. 15–23. doi: 10.1002/ajmg.c.31599.
4. Yang M., Kim J.W. (2018) Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. *Ann Lab Med.*, vol. 38, no 4, pp. 291–5. doi: 10.3343/alm.2018.38.4.291.

5. Resta R.G. (1997) Eugenics and nondirectiveness in genetic counseling. *J Genet Couns*, vol. 6, pp. 255–8. doi: 10.1023/a:1025624505382.
6. Stern M. (2009) A quiet revolution: the birth of the genetic counselor at Sarah Lawrence College, 1969. *J Genet Couns*, vol. 18, no 1, pp. 1–11. doi: 10.1007/s10897-008-9186-8.
7. Ormond K.E., Laurino M.Y., Barlow-Stewart K. (2018) Genetic counseling globally: Where are we now? *Am J Med Genet.*, vol. 178, pp. 98–107.
8. Chou A.F., Duncan A.R., Hallford G. (2021) Barriers and strategies to integrate medical genetics and primary care in underserved populations: a scoping review. *Journal of Community Genetics*, vol. 12, no 3, pp. 291–309. doi: 10.1007/s12687-021-00508-5.
9. Cohen L. (2020) The de-coders: A historical perspective of the genetic counseling profession. *Birth Defects Research*, vol. 112, pp. 307–15.
10. Unim B., Pitini E., Lagerberg T. (2019) Current Genetic Service Delivery Models for the Provision of Genetic Testing in Europe: A Systematic Review of the Literature. *Front. Genet.*, vol. 10: 552. doi: 10.3389/fgene.2019.00552.
11. Sturm A.C., Manickam K. (2012) Direct-to-consumer personal genomic testing: a case study and practical recommendations for "genomic counseling". *J Genet Couns*, vol. 21, no 3, pp. 402–12. doi: 10.1007/s10897-012-9489-7.
12. Wain K. (2018) A Commentary on Opportunities for the Genetic Counseling Profession through Genomic Variant Interpretation: Reflections from an Ex-Lab Rat. *J Genet Couns.*, vol. 27, no 4, pp. 747–50. doi: 10.1007/s10897-018-0247-3.
13. Mills R., Haga S. (2014) Genomic counseling: next generation counseling. *J Genet Couns.*, vol. 23, no 4, pp. 689–92. doi: 10.1007/s10897-013-9641-z.
14. Marchant G., Barnes M., Evans J.P. (2020) From Genetics to Genomics: Facing the Liability Implications in Clinical Care. *J Law Med Ethics*, vol. 48, no 1, pp. 11–43. doi: 10.1177/1073110520916994.
15. Patch C., Middleton A. (2018) Genetic counselling in the era of genomic medicine. *British Medical Bulletin*, vol. 126, no 1, pp. 27–36. doi.org/10.1093/bmb/ldy008.