

ЛЕКЦИЯ

УДК 61:006+616/618

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА: ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ И ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ВНЕДРЕНИЯ

В. И. Петров¹, И. Н. Шишиморов¹, О. В. Магницкая¹, Б. Е. Толкачев^{2,3}

Волгоградский государственный медицинский университет,

¹кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,

²кафедра фундаментальной медицины и биологии,

³лаборатория клинической фармакологии ВМНЦ

В обзоре рассмотрены основные этапы развития персонализированной медицины. Подчеркивается возрастающая роль прикладных биомедицинских технологий в изучении специфических биомаркеров как неотъемлемой составляющей персонализированного подхода. Обозначены основные препятствия для внедрения персонализированного подхода в клиническую практику, а также пути их преодоления.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика, биомаркеры, геномная медицина, фенотипирование, трансляционные исследования.

PERSONALIZED MEDICINE: EVOLUTION OF METHODOLOGY AND THE PROBLEMS OF PRACTICAL IMPLEMENTATION

V. I. Petrov¹, I. N. Shishimorov¹, O. V. Magnitskaya¹, B. E. Tolkachyov^{2,3}

¹Department of clinical pharmacology and intensive care of VolgSMU,

²Department of fundamental medicine and biology of VolgSMU,

³Laboratory of clinical pharmacology of the VMRC

Current aspects of personalized medicine were explored. An increasing role of applied biomedical technologies in studying specific biomarkers as part-an-parcel of the personalized approach was highlighted. The major obstacles for the introduction of the personalized approach into clinical practice as well as the ways of overcoming them were identified.

Key words: personalized medicine, pharmacogenetics, biomarkers, genomic medicine, phenotyping, translational research.

В последние два десятилетия медицинское сообщество во всем мире является не только свидетелем, но активным участником глобальной трансформации здравоохранения, происходящей на фоне стремительного развития современных биомедицинских технологий. Безусловно, в рамках данных преобразований можно выделить несколько достаточно самостоятельных направлений. Однако большинство из них, так или иначе, могут быть объединены понятием «персонализированная медицина», которое является объектом дискуссий среди врачей всех специальностей, что подчеркивает его несомненную актуальность. Одним из ярких подтверждений этому является стремительный рост числа обзорных публикаций, посвященных рассмотрению вопросов персонализированного подхода в медицине (рис. 1).

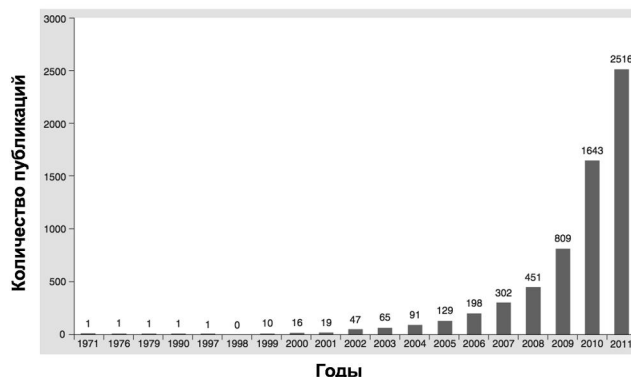


Рис. 1. Динамика роста числа обзорных публикаций, посвященных персонализированной медицине

Вместе с тем, очевидным является то, что в отношении этой концепции до сих пор не достигнуто едино-

го и целостного понимания как со стороны научного, так и медицинского сообщества. По нашему мнению, это во многом связано с отсутствием устоявшейся терминологической базы.

Персонализированная медицина: основные понятия новой парадигмы. С какими же понятиями можно столкнуться при ознакомлении с основными постулатами этой концепции? Перечислим некоторые наиболее распространенные и дадим для каждого из них краткие пояснения:

- **медицина индивидуализированная** — с акцентом на то, что речь идет об индивидуальном подходе к каждому пациенту;

- **медицина прецизионная** — дословно более «точная», в понятии отражающая большую объективность к диагностике и лечению;

- **медицина предиктивная** — подчеркивается возможность определения предрасположенности к развитию многих заболеваний;

- **медицина стратифицированная** — подразумевается, что гетерогенность каждого заболевания делает необходимым соответствующее разделение, то есть стратификацию пациентов на группы, лечение в которых будет различаться в зависимости от ряда критериев, в том числе генетических особенностей.

Хотя и не являясь строгими синонимами, все вышеперечисленные понятия могут считаться взаимозаменяемыми. Тем не менее, наиболее частым и более универсальным является термин «**персонализированная медицина**». Кроме того, удачным представляется также термин «**персонализированное здравоохранение**», отражающий важность создания необходимых условий и инфраструктуры для широкого внедрения персонализированного подхода в практическое здравоохранение.

В литературе встречается несколько определений, касающихся персонализированной медицины, приведем лишь несколько наиболее распространенных:

- 1) по определению Коалиции персонализированной медицины: «**Персонализированная медицина — использование новых методов молекулярной диагностики для увеличения эффективности ведения пациентов и определения их предрасположенности к тем или иным заболеваниям**»;

- 2) по определению Президентского совета по науке и технологиям США: «**Персонализированная медицина — модель оказания медицинской помощи, учитывающая индивидуальные характеристики каждого пациента**»;

- 3) по определению Национального института рака США: «**Персонализированная медицина — подход к медицинской практике, использующий информацию о генетических, биохимических, а также внешних средовых факторах для профилактики, диагностики и лечения заболеваний**».

Отсутствие официально утвержденного определения ПМ, на наш взгляд, не случайно. Существование нескольких различных трактовок является логичным отражением того, насколько комплексным является рассматриваемый подход, что в то же время затрудняет целостное восприятие данной парадигмы медицинским сообществом.

Этапы становления современной концепции персонализированной медицины. Можно обратить внимание, что начало стремительного роста числа публикаций отмечается в период с 1999 по 2001 гг. У этой тенденции есть очевидное объяснение — именно в этот период времени был успешно реализован международный проект «Геном человека», в ходе которого был расшифрован нуклеотидные последовательности всех генов в организме человека. Это позволяло делать чрезвычайно смелые прогнозы, что данное событие послужит началом революционной «эпохи геномной медицины», когда любое заболевание человека будет диагностироваться на генетическом уровне, а тактика лечения будет построена на основании особенностей генома. В то же время это вызвало ряд вполне правомерных вопросов со стороны медицинского сообщества: «Означает ли вышесказанное, что накопленный за последние несколько столетий опыт и выработанные подходы медицинской практики станут невостребованными? Можно ли заключить, что возможности персонализации ведения пациентов будут в скором времени зависеть исключительно от прогресса геномных исследований и технологий?». За прошедшие 15 лет стало очевидно, что на оба эти вопроса следует дать отрицательный ответ. И в ходе дальнейшего рассмотрения вопросов персонализированной медицины этому будет дано объяснение.

На протяжении тысячелетий развития медицины формировалось осознание того, что каждый пациент обладает уникальными особенностями, которые могут повлиять на стратегию лечения, требуя индивидуального подхода. Всем известно изречение Парацельса: «Все есть яд и все есть лекарство, только доза определяет это». От лица клинических фармакологов можем справедливо добавить, что одна и та же доза может являться у разных пациентов и ядом и лекарством. Уместно в этой связи процитировать высказывание известного канадского терапевта и философа Сэра Уильяма Ослера: «Если бы не существовало огромной вариативности среди пациентов, медицина могла бы считаться наукой, а не искусством».

Совершенно очевидно, что осознание уникальности каждого пациента и, в свою очередь, уникальности каждого клинического случая было лишь первым шагом к становлению персонализированной медицины в современном ее понимании. Дальнейшее развитие этого подхода было бы невозможно без поступательного выяснения механизмов того, почему одни пациенты отличаются от других (рис. 2).

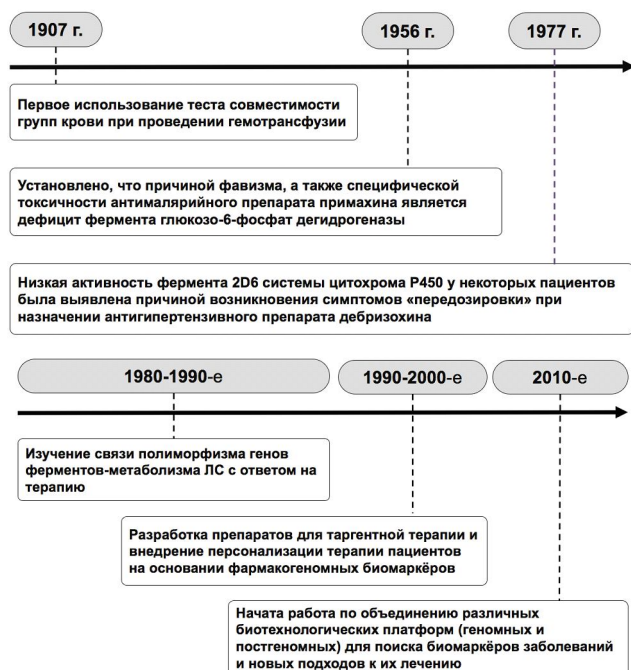


Рис. 2. Хронология развития парадигмы персонализированной медицины

Прогресс, достигнутый в этом направлении, привел, в конечном счете, к той модели персонализации ведения пациентов, которая уже сегодня начинает формировать ландшафт медицины будущего.

В качестве предпосылок вышеупомянутого роста актуальности персонализированного подхода может быть назван ряд вполне объективных факторов, главными из которых являются следующие:

- завершение проекта «Геном человека»;
- совершенствование и повышение доступности методов молекулярно-генетической диагностики;
- возрастающая необходимость оптимизации расходов на исследование и разработку новых лекарственных средств;
- прогрессирующее снижение числа инновационных разработок лекарственных средств, необходимость поиска путей эффективного использования уже имеющихся ЛС;
- углубление знаний по молекулярным аспектам фармакокинетики и фармакодинамики ЛС;
- высокая частота нежелательных лекарственных реакций / низкая эффективность при эмпирическом (традиционном) подборе фармакотерапии путем проб и ошибок;
- повышение запросов общества и регулирующих инстанций на увеличение эффективности оказываемой медицинской помощи.

Какие же ключевые тенденции развития ПМ могут быть обозначены? Одна из отличительных черт современного этапа развития ПМ: это конечно же ее неразрывная связь с прогрессивными исследованиями в различных областях фундаментальной биологии. Начало XIX века ознаменовано становлением так назы-

ваемых «-омикс»-технологий, которые предполагают комплексное изучение живых систем на всех уровнях реализации генетической информации, начиная от совокупности генов и заканчивая уникальным метаболическим профилем (рис. 3).

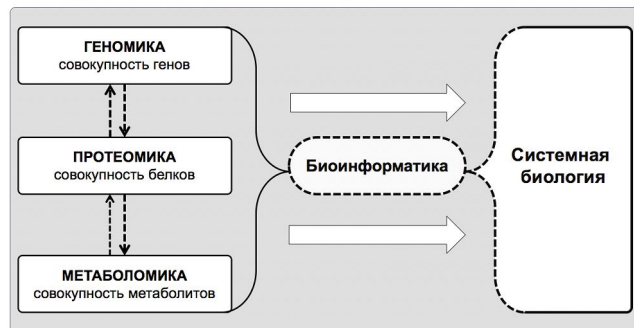


Рис. 3. Развитие «-омикс»-технологии определяет качественно иной уровень комплексного изучения живых систем

Интеграция полученных данных методами биоинформатики позволит в дальнейшем создать целостную динамическую картину происходящих в организме процессов, как в условиях нормы, так и патологии, что не только позволит глубже понять патогенез заболеваний, но и находить неизвестные ранее молекулярные индикаторы — биомаркеры заболеваний, позволяющие разрабатывать индивидуальные схемы терапии.

Следует признать, что среди существующих областей системной биологии именно геномика на текущий момент наиболее развита и близка к клинической практике. Другие направления «-омиксных» исследований находятся на относительно ранних этапах становления и говорить о их прямом клиническом применении на текущий момент преждевременно. Тем не менее, начатая в последние несколько лет работа по объединению различных биотехнологических платформ обещает быть чрезвычайно перспективной в плане поиска стратегий персонализированного подхода к лечению заболеваний.

Как уже отмечалось, названные достижения биомедицины призваны быть мощным подспорьем еще одной чрезвычайно отчетливой тенденции — а именно — возрастания роли **биомаркеров** и понимание широчайших возможностей их практического применения. Понятие о биомаркерах является краеугольным в современной парадигме персонализированной медицине, поскольку именно на них опирается стратегия выделения различных категорий пациентов, для которых стандартная тактика лечения не будет успешной, тех категорий, где особый, персонализированный подход является залогом достижения наиболее благоприятного исхода. Официальным определением биомаркеров является следующее: **«Биомаркеры — объективно определяемые характеристики, служащие индикаторами протекания нормального или патологического процесса, либо фармаколо-**

гического ответа пациента на терапевтическое вмешательство».

Современная классификация биомаркеров чрезвычайно обширна, однако для удобства допустимо выделять две группы — по природе биомаркера (генетические, биохимические, клиничко-инструментальные и др.) и по его функциональному значению (рис. 4).



Рис. 4. Подходы к классификации биомаркеров

Можно подробно обсуждать сущность и адекватность этой классификации, однако для клинических фармакологов и большинства других врачей гораздо большую важность представляет ответ на вполне прозаичный вопрос: «Что привносит концепция биомаркеров в постулат о важности индивидуального подхода к пациенту, лежащий в основе философии клинической фармакологии?». Ведь с ее точки зрения цель персонализированного подхода всегда оставалась неизменной и подразумевала назначение наиболее эффективного и безопасного лекарственного препарата пациенту с верно диагностированным заболеванием в адекватной дозе и при оптимальном режиме дозирования.

Практические врачи, и тем более клинические фармакологи, могут весьма справедливо заметить, что ведение конкретного пациента всегда имеет ту или иную степень индивидуализации и говорить о персонализированной медицине как новой революционной парадигме не приходится. Да, в определенной мере это утверждение справедливо.

Вместе с тем, нельзя забывать, что критерии индивидуального подхода изначально носили эмпирический характер и во многом сохраняют его до сих, в то время как парадигма персонализированной медицины предлагает использование научно-обоснованных методов индивидуализации фармакотерапии.

С другой стороны, врачи более молодого поколения могут возразить, что сейчас в клинической практике главенствующими должны считаться принципы медицины, основанной на доказательствах, — стандарты и утвержденные протоколы ведения пациентов.

В этой связи следует подчеркнуть, что даже назначение терапии в соответствии с наиболее современными клиническими рекомендациями не гарантирует успеха при отсутствии взвешенного аналитического подхода, иными словами, клинического мышления, учитывающего особенности каждого конкретного пациента.

Статистика по ориентировочному проценту пациентов, для которых «стандартная» терапия оказывается по разным причинам неэффективной, отличается в зависимости от конкретной патологии, достигая в случае отдельных онкологических и нейродегенеративных заболеваний 70 процентов. При этом во многих случаях причиной наблюдаемых отрицательных результатов лечения является гетерогенность пациентов, обусловленная генетическими различиями в фармакокинетике и, в частности, метаболизме лекарственных средств. Именно это фактор варибельности ответа на терапию лег в основу одного из направлений клинической фармакологии — фармакогенетики (термин впервые употреблен еще в 1957 г.), в начале 90-х г. заложившей фундамент для построения современной модели персонализированной медицины.

Наряду с фармакогенетикой все более частым в профессиональной литературе становится термин фармакогеномика. Поэтому не лишним будет остановиться на сущности этих понятий. Сразу отметим, что в современном научном лексиконе по-прежнему встречаются оба термина и довольно часто они используются как взаимозаменяемые. Однако различия между ними, тем не менее, существуют. **Фармакогенетика** как один из разделов фармакологии появилась задолго до того, как был завершен проект «Геном человека» и подразумевает изучение полиморфизма отдельных генов, связанных с синтезом белков, принимающих участие в фармакокинетических и отчасти фармакодинамических процессах. **Фармакогеномика** является более широким направлением, подразумевающим изучение генетических различий на уровне целого генома, а не только генов, принимающих участие в транспорте и метаболизме лекарственных средств. Вместе с тем, с точки зрения клинического фармаколога, задача, стоящая перед этими направлениями, одна — выявление групп пациентов, для которых «стандартная» доза препарата является неприемлемой, в связи с генетическими особенностями, затрагивающими фармакокинетические и фармакодинамические процессы.

Какие классические причины этого можно назвать и какие группы пациентов целесообразно выделять? Наибольшую значимость представляю следующие возможные сценарии (рис. 5):

- низкая активность ферментов метаболизма (медленные метаболизаторы) — в этом случае требуется снижение дозировки во избежание побочных эффектов;
- высокая активность ферментов метаболизма (быстрые и ультрабыстрые метаболизаторы) и соответственно необходимость повышения дозы для достижения терапевтического эффекта;
- изначальная неэффективность «стандартной» терапии и необходимость назначения альтернативного лечения (потребность в препаратах второй и третьей линии).

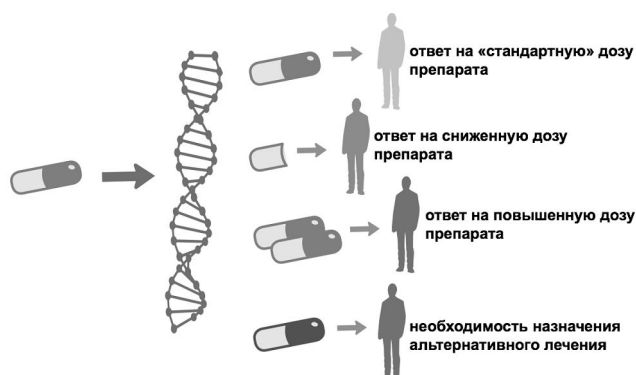


Рис. 5. Генетические особенности пациента способны влиять на выбор наиболее оптимального режима дозирования

Как уже было отмечено, фармакогеномика в настоящее время наиболее близка к клинической практике. Весьма убедительным доказательством этого является существование порядка 150 фармакогеномных маркеров, которые потенциально могут быть использованы для оптимизации фармакотерапии пациентов. В настоящее время порядка 140 одобренных FDA препаратов содержат информацию о фармакогеномных биомаркерах в различных разделах инструкции по применению, при этом большинство из них направлено на лечение онкологических, в том числе онкогематологических заболеваний. Следует отметить, что противоопухолевая терапия является одним из главных примеров успешного внедрения таргетного (персонализированного) подхода: именно на эту группу препаратов приходится наибольшее число потенциальных фармакогеномных биомаркеров. Это во многом объясняется тем, что прогресс геномных исследований позволил идентифицировать ряд специфических мутаций, приводящих к развитию опухолевых заболеваний, а также обнаружить другие геномные маркеры эффективности и безопасности противоопухолевой терапии.

Для многих препаратов исследование фармакогеномных маркеров является ориентиром выбора оптимального режима дозирования и минимизации, тем самым, выраженности побочных эффектов. Для меркаптопурина и азатиоприна таким маркером является полиморфизм гена, кодирующего фермент тиюридин-5-метилтрансферазу (*TPMT*). В случае терапии противоопухолевым препаратом иринотеканом полиморфизм гена фермента уридин-глюкуронил трансферазы (*UGT1A1*) указывает на повышенный риск развития опасных осложнений со стороны системы кроветворения (а именно, нейтропении) и соответственно назначения более низких доз.

Кроме того, фармакогенетическое тестирование позволяет однозначно установить субпопуляции пациентов, для которых назначение препаратов изначально является нецелесообразным. К примеру, установлено,

что моноклональные антитела панитумумаб и цетуксимаб эффективны лишь у пациентов-носителей не мутировавших, «диких типов» аллельных вариантов генов различных белков, принимающих участие в патологической активации и прогрессировании колоректального рака.

Таким образом, наименование данной терапии «таргетная» подчеркивает не только специфическое воздействие препарата на определенный молекулярный патофизиологический путь, но и указывает на необходимость выбора целевой субпопуляции пациентов, для которых эта терапия будет успешна.

Интересно отметить, что роль геномных исследований рака выходит за пределы прикладных разработок лекарственных средств. В частности, достижения в области онкогеномики позволили выявить то, насколько гетерогенным является тот или иной вид рака, ранее считавшийся одной нозологической формой. Данный подход в будущем не только предполагает изменение стратегии лечения, но и заставляет полностью пересмотреть патоморфологическую классификацию опухолей, которая имеет шанс в ближайшем будущем быть замещенной классификацией, построенной на основании молекулярно-генетических критериев. Одним из подтверждений этого является недавний пересмотр классификации онкогематологических заболеваний, выпущенной ВОЗ, важное место в которой отводится генетическим критериям диагностики.

Говоря о роли геномных исследований в становлении персонализированной медицины, нельзя не упомянуть один из первых относительно успешных примеров внедрения фармакогенетического тестирования, а именно — оптимизацию терапии непрямым антикоагулянтам варфарином, обладающим целым рядом признаков, делающих его идеальным кандидатом для персонализированной терапии:

- узкий терапевтический диапазон;
- высокая вариабельность фармакотерапевтического ответа;
- риск тяжелых побочных эффектов (вплоть до летальных);
- установленный вклад генетических факторов в вариабельность клинико-фармакологического ответа.

Чувствительность к непрямым антикоагулянтам значительно варьирует у больных, что проявляется в больших колебаниях величин их поддерживающих доз, развитием эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и кровотечения, что вызывает необходимость подбора доз.

Механизм действия варфарина дает вполне четкое представление о том, для каких белков полиморфизм кодирующих их генов способен оказать влияние на гипокоагуляционный эффект варфарина (рис. 6).

Речь идет о витамине-К-оксидоредуктазе (*VKORC1*) — ферменте-мишени, участвующем в образовании активной (восстановленной) формы витамина К, а также изоферменте 2C9 системы цитохрома P450, определяющем скорость метаболизма (инактивации) варфарина.

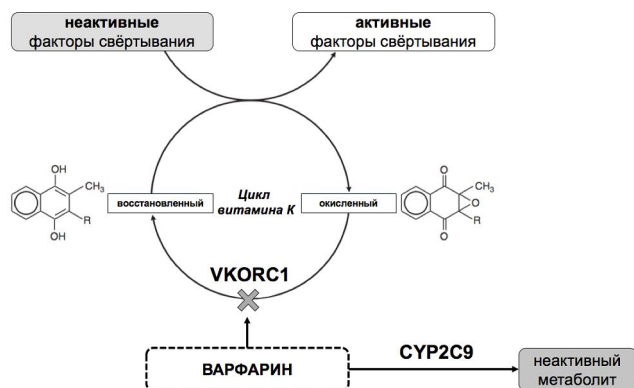


Рис. 6. Механизм действия и основной путь инактивации варфарина

Однако, как было выявлено в ход проведения качественных мета-анализов, генетический полиморфизм этих белков позволяет объяснить не более 35 % общей вариальности ответа на терапию. Объективные внешние факторы, такие как пол, возраст, терапия сопутствующих заболеваний, вносит еще 20 %, что, в конечном счете, оставляет более 45 % на долю факторов, которые не могут быть учтены в ходе определения схемы терапии.

В свете этих наблюдений вопрос о клинической значимости фармакогенетического тестирования варфарина не перестает оставаться дискуссионным. Так, в одном из недавно опубликованных исследований, своей целью поставивших изучение эффективности достижения целевого МНО при использовании клинического подхода по сравнению алгоритмом, основанном на фармакогенетическом тестировании, полученные результаты однозначно указывали, что использование подбора дозировки варфарина, основанного на фармакогенетическом тестировании, не показало преимуществ в отношении контроля МНО, по сравнению с клиническим алгоритмом [7]. Вторым важным выводом, озвученным авторами, является необходимость продолжения исследований различных аспектов персонализации антикоагулянтной терапии в соответствии с принципами доказательной медицины.

Итак, фармакогенетическое тестирование призвано помочь практикующему врачу в выборе оптимальной терапевтической дозы в зависимости от генетического полиморфизма. Однако продемонстрированные выше примеры четко дают понять, для того чтобы быть успешно внедренным в клиническую практику, фармакогенетический тест должен соответствовать ряду ключевых критериев [1]:

- наличие ассоциации между полиформизмом и фармакологическим ответом;
- наличие алгоритма клинической интерпретации получаемой фармакогенетической информации;
- достаточная величина встречаемости изучаемого полиморфизма в популяции;

- доказанные преимущества фармакогенетического подхода к выбору терапии по сравнению с традиционным;

- доступность тестирования для врача и пациента.

Вместе с тем, не следует забывать, что на фармакологический ответ оказывает влияние множество факторов, зачастую не связанных с генетическими особенностями (рис. 7).



Рис. 7. Основные факторы вариальности фармакологического ответа

Преобладание той или иной группы факторов вариальности ответа на терапию определяет необходимость персонализации фармакотерапии не только на уровне генотипа, но и фенотипа. Иными словами, очевидно, что генетика не способна дать исчерпывающий прогноз относительно особенностей пациента, способных оказать влияние на фармакологический ответ.

Одним из ярких примеров заболеваний, для которых это утверждение получает наглядное подтверждение, является бронхиальная астма.

Исследования генетики астмы последних лет дают ряд вполне однозначных и вместе с тем парадоксальных выводов: несмотря на четко выявленную генетическую предрасположенность, выявление генетических маркеров, которые можно было бы использовать для персонализации терапии бронхиальной астмы, отсутствуют, поскольку функциональная взаимосвязь генов, вовлеченных в ее патогенез, является чрезвычайно сложной.

Кропотливое изучение молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы, с одной стороны, углубило наши представления, с другой стороны, привело к еще большему усложнению. И очевидному отказу от механистического подхода к назначению противоастматической терапии.

Причиной наблюдаемого парадокса можно назвать высокий вклад факторов внешней среды — так называемых триггеров астмы, природа которых чрезвычайно разнообразна.

Для лечения подобного рода заболеваний ведущим направлением персонализации терапии является исследование индивидуальных фенотипических характеристик (патологического фенотипа), поскольку именно внешние факторы (триггеры астмы) играют ведущую

роль в определении риска развития заболевания и его конкретного патобиохимического механизма. Любопытно в этой связи отметить, что даже у однойцевых близнецов риск развития астмы развития бронхиальной астмы составляет не более 70 %.

Концепция фенотипов и эндотипов в настоящее время признана перспективной платформой для выявления критериев персонализированного назначения противоастматической терапии, а также поиска клинически-значимых предикторов эффективности фармакотерапии астмы [3]. Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов приводит следующие определения фенотипа, молекулярного фенотипа и эндотипа:

- **фенотип** — совокупность характеристик пациента как следствие взаимодействия генотипа и внешней среды.

- **молекулярный фенотип** — взаимосвязь патобиологического фенотипа и специфических биомаркеров.

- **эндотип** — ключевой молекулярный патобиологический путь, воздействие на который приводит к улучшению клинического исхода.

Наиболее свежая редакция GINA 2015 г. выделяет несколько фенотипов бронхиальной астмы: аллергическая астма; неаллергическая астма; поздно манифестирующая астма; астма, ассоциированная с ожирением; астма с фиксированной бронхообструкцией; астма у беременных. Однако все они, по сути, являются клиническими и только для некоторых из них обсуждается индивидуальная тактика терапии.

Переход к молекулярному фенотипированию, которое может быть использовано для персонализации лечения, в первую очередь будет зависеть от прогресса изучения биомаркеров астмы. В настоящее время экспертное сообщество рассматривает следующие биомаркеры как наиболее перспективные с точки зрения их внедрения в клиническую практику для персонализации диагностики и терапии бронхиальной астмы: эозинофилы в мокроте, белок периостин, а также оксид азота в выдыхаемом воздухе. Их клиническая валидация в будущем позволит разработать персонализацию терапии на основе молекулярных фенотипов. Вместе с тем, ни у кого не остается сомнений, что успешная клиническая валидация этих биомаркеров в свою очередь станет возможной лишь при условии четкого определения таргетной субпопуляции пациентов[6].

Как видно, вышеприведенные примеры однозначно говорят о том, что успех персонализированной терапии в первую очередь определяется успешным поиском целевой популяции, для которой та или иная стратегия персонализации принесет наибольшую пользу.

Персонализированная медицина, являясь эволюционным подходом, способна внести существенные положительные изменения на всех уровнях оказания медицинской помощи: начиная от оценки рисков развития заболевания и заканчивая мониторингом его лечения (табл.).

Ключевые элементы парадигмы персонализированной медицины

Оценка рисков:	скрининговое тестирование для определения предрасположенности к тому или иному заболеванию;
Превентивные меры:	модификация внешних условий (привычек, образа жизни, получаемой терапии) для предотвращения, либо замедление наступления заболевания;
Детекция:	ранняя детекция ведущих к развитию заболеваний нарушений на молекулярном уровне;
Диагностика:	постановка диагноза на основании исследования высокоспецифичных биомаркёров;
Лечение:	повышение числа благоприятных исходов за счёт таргетного подхода к выбору терапии и снижение числа побочных реакций;
Мониторинг:	активный мониторинг течения заболевания и фармакотерапевтического ответа на лечение.

Таким образом, персонализированная медицина — мультидисциплинарный подход к ведению пациентов, призванный не только усовершенствовать терапевтические возможности, но и помочь диагностировать заболевания на самых ранних стадиях, когда процент вероятности благоприятного исхода при адекватно выбранном лечении значительно выше.

Препятствия для практического внедрения персонализированной модели здравоохранения.

Несмотря на очевидную перспективность персонализированного подхода, множество причин осложняют переход от абстрактной концепции персонализированной медицины к реально работающей модели персонализированного здравоохранения. Перечень препятствий включает научные, биоэтические, экономические, образовательные и организационные (рис. 8).

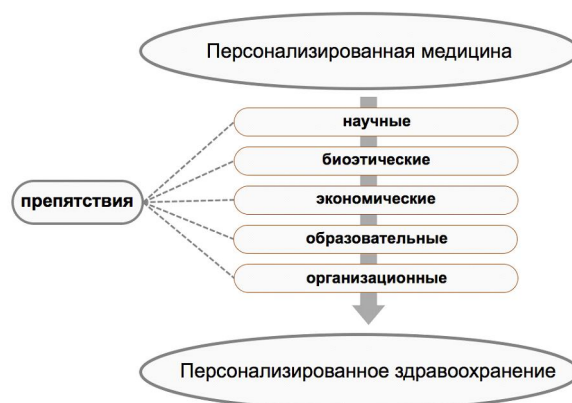


Рис. 8. Основные препятствия для перехода к персонализированному здравоохранению

Говоря о научных препятствиях, в первую очередь следует упомянуть наиболее явное, а именно — увеличение дистанции между практическим здравоохранением и фундаментальной биомедициной, что делает перспективы перехода к персонализированному здравоохранению еще более отдаленными.

Как отмечалось ранее, одним из ключевых предпосылок прогресса персонализированной медицины является обнаружение новых биомаркеров. Однако за

последнее время прослеживается четкая тенденция к значительному уменьшению количества биомаркеров, внедряемых в клиническую практику. Объяснить наблюдаемую тенденцию возможно, проследив путь потенциального биомаркера от момента его идентификации до внедрения в клиническую практику (рис. 9).



Рис. 9. Этапы идентификации и внедрения новых биомаркеров

Для полноценного использования биомаркеров и прогнозирования успеха лечения необходимо установление достоверной взаимосвязи между терапевтическим вмешательством, потенциальными биомаркерами и суррогатными конечными точками (рис. 10). По факту, эта взаимосвязь может во многих случаях отсутствовать.

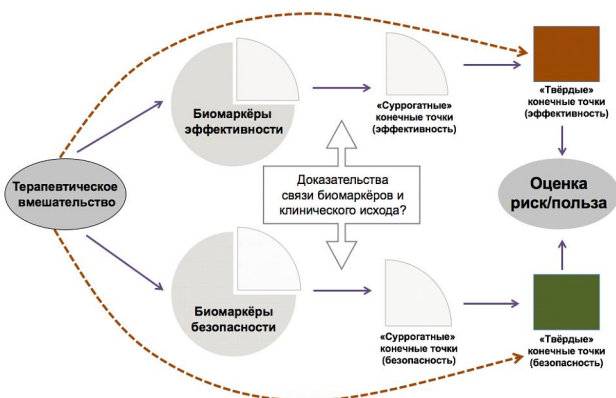


Рис. 10. Клиническая валидация биомаркеров

Здесь нельзя не упомянуть о еще одной проблеме клинической валидации биомаркеров, а именно, референтных диапазонах того или иного показателя, когда его значение в норме и при патологии часто пересекаются в общей популяции пациентов. Решение этой проблемы может быть найдено путем грамотной биостатистической обработки, уже упомянутой стратификации пациентов и формирования их репрезентативных субпопуляций. Это, в конечном счете, приводит к все большему числу клинических испытаний, где количество участников будет существенно снижено в связи с увеличением специфических критериев включения.

Таким образом, в свете современных представлений, схема персонализированной диагностики включает в себя следующие ключевые этапы:

- 1) определение соответствия пациента исходным критериям целесообразности персонализированного подхода;
- 2) качественный забор необходимого биологического материала для анализа;
- 3) высокочувствительный анализ специфических биомаркеров;
- 4) последующая интерпретация полученных данных;
- 5) выбор оптимальной стратегии лечения.

Представляется целесообразным выделять два направления, по которым развивается персонализированная медицина — первое касается собственно разработки персонализированного подхода к диагностике и лечению, вторая — сбора клинических образцов и формированию биобанков, создание которых является ключевым для накопления биомедицинских данных о наличии клинически-значимой связи между тем или иным биомаркером и риском развития заболевания. Развитие второго блока сопряжено с очевидными **био-этическими** вопросами, а именно, сохранением конфиденциальности персональной информации, касающейся особенностей генотипа и фенотипа каждого конкретного пациента и защиты персональных данных от несанкционированного доступа и использования.

Еще до момента завершения проекта «Геном человека» объектом обсуждения стали правовые аспекты использования генетической информации и риск генетической дискриминации. Еще в 2008 г. в США был принят акт о ее официальном запрете со стороны работодателей и страховых компаний, что подразумевало недопустимость разделения застрахованных лиц и работников в зависимости от выявленной генетической предрасположенности к развитию того или иного заболевания.

Другой категорией биоэтической трудности перехода к персонализированному подходу является вопрос свободного доступа пациентов к генетической информации в обход лечащего врача.

Наглядный тому пример тому — история американской компании 23andMe®, предлагающей большой спектр услуг в области генетического тестирования, в том числе — определение предрасположенности к широкому спектру заболеваний, включая онкологические и нейродегенеративные.

Клиенты компании имели возможность заказать на дом набор для взятия буккального соскоба, затем отослать его на адрес компании, а в ответ получить по почте заключение о наличии риска того или иного заболевания. Участия лечащего врача либо другого специалиста в области медицинской генетики, который мог оказать консультативную поддержку, не требовалось. Это привлекло внимание регуляторных органов, в том числе FDA, посчитавших, что для людей, не имеющих специального образования, заключение о генетической предрасположенности будет расценено как уже поставленный диагноз и, соответственно, будет иметь непредсказуемые медико-психологические последствия. В итоге, после нескольких лет судебных разбирательств

FDA запретило в США медицинское направление деятельности компании, тем самым дав однозначно понять о неприемлемости «геномики на дому». Так или иначе, вопрос о свободном доступе человека к результатам генетического тестирования до сих пор остается дискуссионным.

Еще одним безусловным препятствием для реализации модели персонализированного здравоохранения является ограниченность ресурсов. Общеизвестна тенденция, констатирующая, что переход к персонализированной терапии по определению сопряжен со снижением численности целевого контингента пациентов и соответственно повышением стоимости прямых затрат. Это подчеркивает необходимость проведения всесторонних фармакоэкономических исследований и обоснование с их помощью целесообразности персонализированного подхода в каждом конкретном случае.

В конечном счете, преодоление всех вышеназванных препятствий станет возможно лишь путем скоординированной работы всех заинтересованных сторон — так называемых «стейк-холдеров», к которым относятся медицинское и научное сообщество, биотехнологические компании, страховые компании, а также государственные регуляторы (рис. 11).

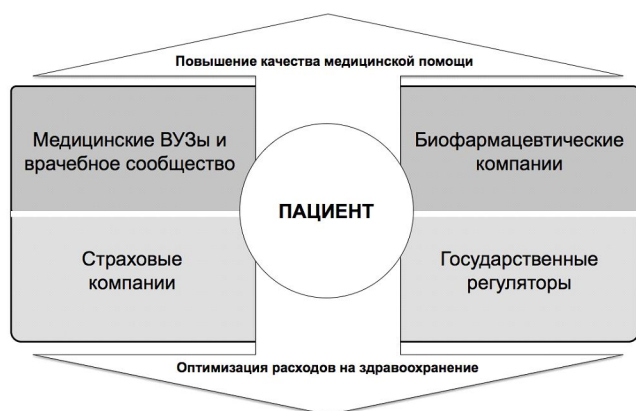


Рис. 11. Достижение компромисса всех заинтересованных как одно из главных условий перехода к «пациент-ориентированной» модели здравоохранения

Задача, стоящая перед сторонами этого процесса, состоит в сбалансированном и осмысленном переходе к персонализированному подходу в интересах пациента. Иными словами, персонализированная медицина должна по определению быть пациент-ориентированной, обладая при этом следующими ключевыми преимуществами:

- обеспечение перехода от «реактивной» к «превентивной» стратегии оказания медицинской помощи;
- таргетный подход к выбору оптимальной терапии;
- снижение числа неэффективных/небезопасных назначений, происходящих путем «проб и ошибок»;

- снижение числа нежелательных лекарственных реакций и повышение качества жизни пациентов;
- обнаружение дополнительных или альтернативных показаний к назначению как существующих лекарственных средств, так и веществ-кандидатов;
- оптимизация расходов в сфере здравоохранения;

В конечном счете, крайне важно помнить, что риск развития того или иного заболевания определяется комплексным взаимодействием множества факторов: генетических, метаболических, средовых, социальных и др.

Понимание их функциональной взаимосвязи на основании биоинформационного и эпидемиологического анализа является ключом к построению адекватной модели истинно превентивной медицины — медицины будущего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев Д. А., Муслимова О. В., Гаврисюк Е. В. и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств // TerraMedica. — 2011. — № 1. — С. 4—9.
2. Ипатова О. П., Медведева Н. И., Арчаков А. И., Григорьев А. И. Трансляционная медицина — путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 6. — С. 57—65.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2015. — 148 с., ил.
4. Петров В. И., Магницкая О. В., Толкачев Б. Е., Смирнова Л. А., Рябуха А. Ф., Кузнецов К. А., Сучков Е. А. Определение метаболического отношения N-деметилвабрадин / ивабрадин для оценки активности CYP3A4 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 3 (47). — С. 51—54.
5. Personalized Medicine Coalition. The Case for Personalized Medicine. — 2014.
6. European Commission Staff Working Document «Use of “-omics” technologies in the development of personalized medicine», Brussels, 25.10.2013, SWD (2013), 436 final.
7. Kimmel S. E., et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing // N. Engl. J. Med. — 2013. — № 24 (369). — С. 2283—2293.
8. U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. — 2013.

Контактная информация

Толкачев Борис Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры фундаментальной медицины и биологии, лаборатория клинической фармакологии ВМНЦ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: boris.tolkachev@volgmed.ru