

От персонализированной к точной медицине

Кира Вадимовна Раскина¹, Евгения Юрьевна Мартынова¹,
Андрей Валентинович Перфильев², Дмитрий Алексеевич Сычев³,
Григорий Николаевич Шуев³, Илдус Рифкатович Фатхутдинов²,
Сергей Владимирович Мусиенко⁴, Дмитрий Аркадьевич Никогосов⁴,
Ирина Олеговна Жегулина², Лариса Геннадьевна Бавыкина²,
Юрий Евгеньевич Потешкин^{2,5*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Россия 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Медицинский центр «Атлас»
Россия 121170, Москва, Кутузовский просп., 34, стр. 14

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия 125284, Москва, ул. Поликарпова, 12/13

⁴ Биомедицинский холдинг «Атлас»
Россия 121069, Москва, ул. Малая Никитская, 31

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Необходимость поддержания высокого качества жизни при неотвратно растущей ее продолжительности является одной из главных проблем современного здравоохранения. Концепция «правильного препарата для правильного пациента в правильное время», вначале носившая название «персонализированной», в настоящее время единогласно утверждена мировым научным сообществом под названием «точная медицина». Точная медицина принимает во внимание индивидуальные особенности: разнообразие генов, условий окружающей среды, образ жизни и даже бактериальной микрофлоры, а также предполагает применение новейших технических достижений, что призвано обеспечить каждого пациента помощью, которая будет лучше всего соответствовать именно его состоянию. В США, Канаде и Франции уже представлены и реализуются национальные программы по точной медицине.

Целью этого обзора является описание динамической интеграции методов точной медицины в рутинную врачебную практику и жизнь современного общества. Описание перспектив новой парадигмы дополнено иллюстрациями, свидетельствующими об уже достигнутых успехах в применении точных методов – к примеру, таргетной терапии раковых заболеваний.

Так, наличие реальных примеров, доказывающих планомерность перехода к новой парадигме, и широкий спектр технических и диагностических возможностей – доступных и постоянно развивающихся – в сумме делают повсеместный переход к точной медицине практически неизбежным.

Ключевые слова: точная медицина, персонализированная медицина, прецизионная медицина, геномные исследования.

Для цитирования: Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Потешкин Ю.Е. От персонализированной к точной медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):69-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>

From Personalized to Precision Medicine

Kira V. Raskina¹, Eugenia Y. Martynova¹, Andrey V. Perfilyev², Dmitry A. Sychev³, Grigoriy N. Shuev³, Ildus R. Fatkhutdinov², Sergey V. Musienko⁴, Dmitry A. Nikogosov⁴, Irina O. Zhegulina², Larisa G. Bavykina², Yuri E. Poteshkin^{2,5*}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

²Medical Center "Atlas". Kutuzovsky prosp. 34-14, Moscow, 121170 Russia

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Polikarpova ul. 12/13, Moscow, 125284, Russia

⁴Biomedical Group "Atlas". Malaya Nikitskaya ul. 31, Moscow, 121069, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The need to maintain a high quality of life against a backdrop of its inevitably increasing duration is one of the main problems of modern health care. The concept of "right drug to the right patient at the right time", which at first was bearing the name "personalized", is currently unanimously approved by international scientific community as "precision medicine". Precision medicine takes all the individual characteristics into account: genes diversity, environment, lifestyles, and even bacterial microflora - and also involves the use of the latest technological developments, which serves to ensure that each patient gets assistance fitting his state best. In the United States, Canada and France national precision medicine programs have already been submitted and implemented. The aim of this review is to describe the dynamic integration of precision medicine methods into routine medical practice and life of modern society. The new paradigm prospects description are complemented by figures, proving the already achieved success in the application of precise methods - for example, the targeted therapy of cancer. All in all, the presence of real-life examples, proving the regularity of transition to a new paradigm, and a wide range of technical and diagnostic capabilities - available and constantly evolving - make the all-round transition to precision medicine almost inevitable.

Keywords: precision medicine, personalized medicine, precision medicine, genomic research.

For citation: Raskina K.V., Martynova E.Y., Perfilyev A.V., Sychev D.A., Shuev G.N., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Y.E. From Personalized to Precision Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):69-79 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yep@actmed.ru

Received / Поступила: 25.11.2016

Accepted / Принята в печать: 07.02.2017

Введение

За последние несколько лет тема точной (или «прецизионной») медицины стала одной из самых обсуждаемых во врачебных кругах. Крупнейшие клиники разнообразных профилей стали предлагать пациентам точный медицинский подход. Большие надежды и ожидания возлагаются на революционный потенциал этого подхода, основанный на возможности применения генетической информации для составления индивидуального плана лечения каждого конкретного пациента. Количество статей, посвященных тому или иному аспекту внедрения в ежедневную врачебную практику методов точной медицины, увеличивается в геометрической прогрессии с каждым месяцем, что свидетельствует о наличии как растущего интереса, так и большого числа вопросов, на которые необходимо будет ответить врачам, ученым и специалистам по организации здравоохранения [1].

Точная медицина – что это?

В настоящее время большинство медицинских процедур рассчитано на «среднестатистического» пациента. Точная медицина, со своей стороны, призвана обеспечить каждого пациента помощью, которая будет лучше всего соответствовать именно его состоянию. Она принимает во внимание индивидуальные особенности: разнообразие генов, условий окружающей среды, образ жизни и даже бактериальной микрофлоры. Точная медицина интегрирует последние достижения не только в секвенировании и анализе ДНК, но и в области генетических технологий, биохимии белка, исследований рака, персональных электронных устройств, программного обеспечения, производства компьютерных чипов и многих других [2].

В 2015 г. в США была определена необходимость запуска государственной программы по развитию точной медицины: «Врачи всегда признавали, что каждый пациент уникален, и всегда старались подобрать наилучший способ лечения, подходящий каждому пациенту. Вы можете перелить кровь одного человека другому в соответствии с группой крови – это было важное открытие. А что, если подбор лекарства от рака в соответствии с генетическим кодом был бы столь же прост? Стал бы обычным делом? А что, если определить правильную дозу лекарства было бы так же просто, как

измерить температуру?» Таким образом, точная медицина – это медицинское обеспечение, «подогнанное» по индивидуальным меркам [3].

В тоже время управление по контролю пищевых продуктов и лекарств США при описании персонализированных лекарственных средств и изделий медицинского назначения отмечает, что это не средства, которые являются уникальными для пациента. По их утверждению точный, персонализированный подход – это «возможность классифицировать индивидуумов в субпопуляции, которые отличаются по своей подверженности конкретному заболеванию или ответу на специфическое лечение. Профилактические или терапевтические вмешательства могут быть сосредоточены на тех, кому они достоверно пойдут на пользу, избавляя от ненужных расходов и побочных эффектов тех, кто от их применения достоверно не выиграет» [4].

От «персонализированной» к «точной» медицине

С момента старта проекта «Геном человека» в начале 1990-х годов генетики предрекали появление «новой парадигмы медицинской помощи» – такой, в которой молекулярное профилирование применялось бы для выявления генных аллелей человека, ответственных за риски для здоровья [5].

Несколько лет назад Frank Emmert-Streib из Королевского университета Белфаста опубликовал результаты анализа данных Pubmed и Google Scholar, отражающих основные тренды здравоохранения. На рис. 1 отображена динамика числа публикаций по темам «вычислительная биология», «геномика», «биоинформатика», «системная биология», «междисциплинарное исследование» и «персонализированная медицина» [1].

По этим кривым можно проследить, что тема персонализированной медицины в научной литературе появилась совсем недавно и стала заметной лишь около 2005 г., за чем последовал заметный набор популярности, что делает ее самой новой из всех исследованных областей с резким ростом интереса научного общества в течение последних 5 лет. Прочие обозначенные отрасли науки, такие как вычислительная биология и геномика по всей видимости, уже прошли пик своей популярности [1].

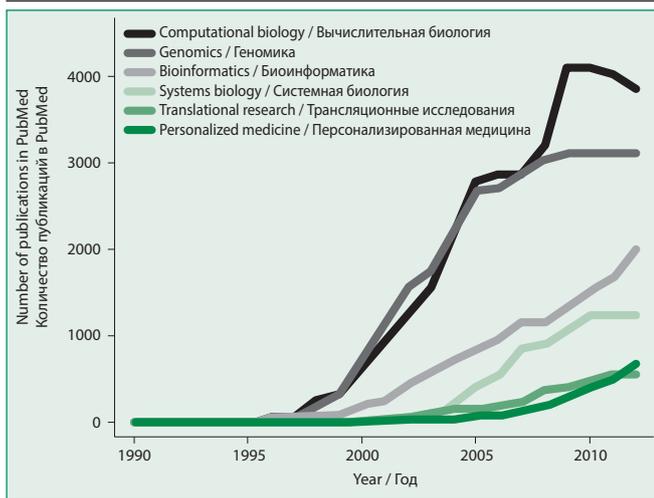


Figure 1. Publications in Pubmed, dedicated to personalized medicine and related scientific fields

Рисунок 1. Публикации в Pubmed, посвященные персонализированной медицине и смежным научным областям

Первоначально казалось, что понятие «персонализация» лучше прочих отражает суть зарождающейся парадигмы, и усилия по применению инструментов геномного анализа в клинической практике широко пропагандировались в научных, клинических, правительственных и коммерческих кругах именно как шаги по развитию «персонализированной» геномной медицины. Несмотря на то, что термин «персонализированная медицина» нес различную смысловую нагрузку для различных заинтересованных сторон, он стал одним из самых заметных биомедицинских лозунгов 2000-х, заняв свое место рядом с «трансляционной клинической наукой» и «доказательной медициной» [5].

Однако к 2012 г., в то время как в средствах массовой информации продолжалось обсуждение способов, с помощью которых персонализированная геномная медицина произведет революцию в здравоохранении, лидеры общественного мнения стали призывать отказаться от самого термина «персонализированная медицина»: на их взгляд, это определение не было способно охватить суть того многомерного подхода, который ожидался от новой медицинской парадигмы [5].

Eric Juengst, директор Центра биоэтики, профессор кафедры социальной медицины и кафедры генетики Университета Северной Каролины, США, проведя в 2011-2012 гг. интервью со множеством врачей, отметил два важных идеологических сдвига в формирующейся практике геномной медицины. Первый из них – это уменьшение степени влияния пациента на лечебный процесс и переход к экспертно-опосредованному принятию решений в клинических условиях, что возобновило споры о медицинском патернализме, которые долгое время казались улаженными. Второй – это расширение области приложения новой концепции от

индивидуализации лечения для конкретных пациентов до использования геномного профилирования в интересах семей, этнических групп и национальных меньшинств [5].

Оба сдвига, по мнению исследователей, являются объективными коррективами к ранней риторике персонализированной медицины. Термин «персонализированная медицина» в качестве обозначения для геномного подхода к диагностике и профилактике имел множество противников. Врачи настаивали на том, что традиционная медицинская практика уже достаточно «персонализированная» в том смысле, что клиницисты всегда придавали высокую значимость изучению уникальной истории болезни каждого пациента, условий его жизни и субъективных жалоб в процессе диагностики и лечения. Генетики предупреждали, что сведение «персонализации» к молекулярному профилированию может, как ни странно, нести риск деперсонализации здравоохранения. Защитники общественного здравоохранения выказывали недовольство этим названием, поскольку оно преуменьшает значимость экологических, социальных и системных подходов к профилактике [5].

Не менее значительными были возникшие среди адептов движения споры о том, что на самом деле означает слово «персонализированный». С одной стороны, респонденты неоднократно говорили, что оно обещает пациентам создание программы лечения «по индивидуальной мерке». В то же время опрошенные отметили, что в обозримом будущем геномная медицина будет в меньшей степени посвящена разработке уникальных рецептов для отдельных пациентов и больше – распределению пациентов в группы в соответствии с генетическими рисками и чувствительностью к препаратам на основании данных об их генотипе [5].

Проблема «персонализации» состоит в том, что геномная информация может очертить область рисков лишь для здоровья групп, тем самым оставляя геномной медицине классифицировать пациентов исключительно как членов этих групп. Для того чтобы избежать социальных и политических вопросов, связанных с распределением населения на категории, сторонникам геномной медицины в США нужно было название, которое имело бы более нейтральную, если не положительную, окраску в общественном сознании. Они нашли подходящую альтернативу в книге «Инновационное предписание» (2009) экономиста Клэя Кристенсена, который вместе с Джеромом Гроссманом впервые применил понятие «точная медицина» [5].

Употребление этого термина в докладе «На пути к точной медицине» Института медицины при национальной академии наук США в 2011 г. стало отправной точкой в процессе популяризации нового названия. Окончательно оно закрепилось в научном сообществе

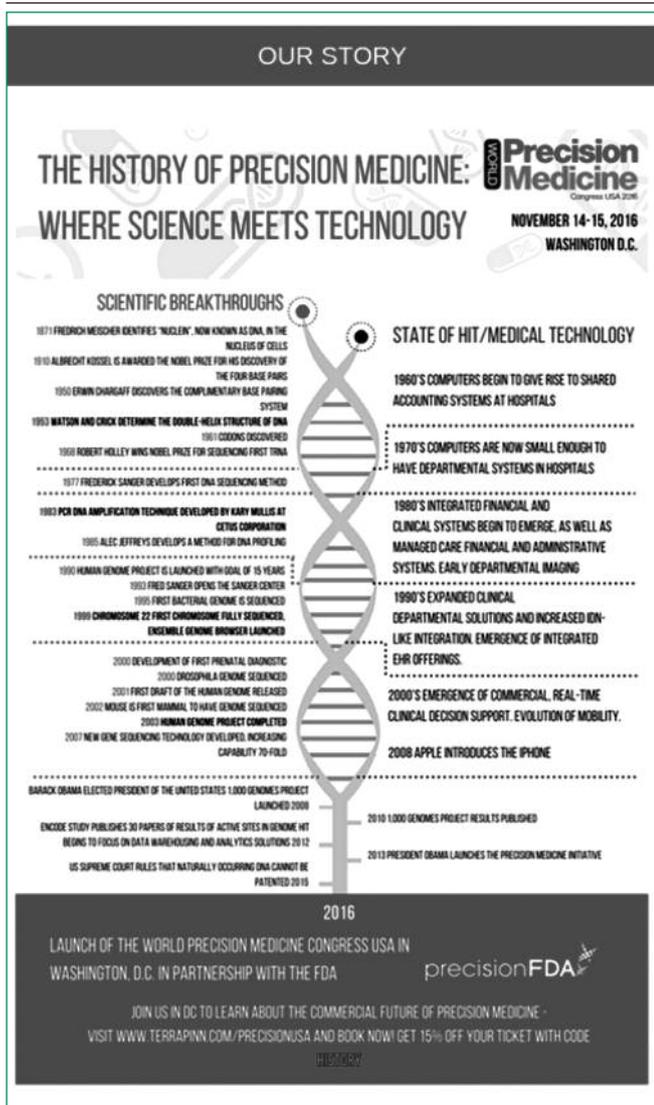


Figure 2. World Congress on precision medicine Brochure (Washington, November 2016)

Рисунок 2. Брошюра Всемирного конгресса по точной медицине (Вашингтон, ноябрь 2016)

в 2015 г., когда был предложен план «Национальной программы по точной медицине» в целях содействия развитию и использованию геномных инструментов в области здравоохранения [5].

В брошюре Всемирного конгресса по точной медицине 2016 г. представлена инфографика, наглядно отражающая краткую историю точной медицины (рис. 2). Ориентируясь на эти данные, можно заключить, что ученые предлагают вести отсчет от обнаружения швейцарским биологом Фридрихом Мишером ДНК в человеческих лейкоцитах в 1869 г. Далее – Нобелевская премия Альбрехту Коссеру за выделение 4 основных пар нуклеотидов в 1910 г., открытие двуспиральной структуры ДНК Уотсоном и Криком в 1953 г., изобретение ПЦР Кэри Маллисом в 1983 г., запуск проекта «Геном человека» в 1990 г., и его завершение в 2003 г. Приведенная хронология подчеркивает неотделимость раз-

вития точной медицины от эволюции знаний о геноме человека [5].

Помимо геномики, возможности точной медицины напрямую зависят от качественного технического обеспечения. Основанные на фармакокинетических и фармакодинамических моделях подходы с использованием байесовской оценки были описаны еще в конце 1970-х годов такими новаторами, как Луи Шайнер и Роджер Джелифф. К сожалению, эта методика не вызвала интереса у клиницистов. В те годы в сообществе клинических фармакологов основными путями «персонализации» медицины считались применение терапевтического лекарственного мониторинга и клинической фармакокинетики. Но с течением времени стало очевидно, что все проблемы индивидуализированной помощи не могли быть полностью разрешены при помощи титрации доз лекарственных средств и простого калькулятора. Важным препятствием для развития клинической фармакологии было отсутствие простых в использовании программных средств, которые появились в жизни общества сравнительно недавно. Во многом благодаря этому всплеск интереса к точной медицине пришелся на наши дни [6].

Неэтичные вопросы

Геномные исследования неизменно сопряжены с некоторыми этическими и социальными проблемами. На пример, геномика несет в себе риски, связанные с неправильной интерпретацией результатов и «обвинением жертв» на основании врожденных, немодифицируемых признаков, на пример, расы пациентов [7].

Работникам здравоохранения известно, что дозировка и особенности действия лекарств зачастую зависят от расы пациента. Принято считать, что раса коррелирует с географическим происхождением, что географическое происхождение является основным фактором, определяющим изменения генома, и что геномные вариации могут изменять реакцию на лекарственные средства. Трудность для врачей, однако, состоит в том, что раса, к которой относит себя пациент, не имеет точной корреляции с генотипом. Медицинское предписание, сделанное с учетом лишь предполагаемой расовой принадлежности, является излишне упрощенным. В конце концов, точная медицина может произвести революцию в нашем понимании расы и применимости этого параметра в клинической практике [7].

Десять лет назад Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило первый медикамент с «расово-зависимым» действием, БиДил (BiDil), комбинированный препарат изосорбида динитрата и гидралазина гидрохлорида, для применения при сердечной недостаточности у чернокожих пациентов. Не будучи обоснованным с точки зрения фармакогеномики, это действие вызвало об-

ществленную дискуссию на предмет наличия научных и этических обоснований для утверждения лекарственного средства только для людей одной расы [7].

Этническая принадлежность в настоящее время считается значимым фактором при назначении ингибиторов АПФ. У чернокожих пациентов широко распространена резистентность к действию ингибиторов АПФ, в связи с чем этим пациентам практически не назначаются препараты из этой группы. В то же время значительное число чернокожих пациентов не имеет резистентности к препаратам, но не получает препарат из-за резистентности большинства [7].

Нередко пациенты не желают предоставлять исследователям свои личные данные, опасаясь негативного влияния результатов на свое финансовое и социальное положение (возможность устроиться на работу, получить кредит, застраховаться) [4].

В данный момент усилия популяризаторов медицины направлены на то, чтобы участие людей в геномных исследованиях рассматривалось не как опасная возможность быть стигматизированным, а как способ проявления гражданского самосознания и ответственности перед родными [7].

Роль точной медицины в жизни общества: коренное население Гавайев против антикоагулянтов

Точная медицина позиционируется как способ устранения неточностей в медицинских назначениях и обеспечения пациентов правильными препаратами в правильной дозе. Однако одной из сложностей для развития точной медицины является преодоление инертности рынка фармакологических препаратов [7].

В 2014 г. генеральный прокурор Гавайев подал судебный иск, поводом к которому послужило вводящее в заблуждение продвижение оригинального препарата клопидогрела бисульфата. Прокурор потребовал привлечь к ответственности компании Bristol-Myers Squibb и Sanofi-Aventis за неправомерно приобретенные прибыли от продаж препарата на Гавайях. Главная претензия государства заключалась в том, что производители не сообщили потенциальным потребителям о некоторых особенностях действия препарата: у носителей определенных аллелей гена CYP2C19 на фоне приема клопидогрела сохраняется высокий риск развития сердечно-сосудистых событий и других осложнений, а также может вовсе отсутствовать ответ на прием этого лекарства [7].

Этнические группы, о которых шла речь в судебном процессе – азиаты и коренные жители Гавайских и других островов Тихого океана, в том числе смешанного происхождения – составляют 56% и 26% населения Гавайев, соответственно. Клопидогрел менее эффективен для лиц, несущих аллели CYP2C19*2 или CYP2C19*3,

и их «обладателями» с гораздо более высокой частотой являются выходцы из Восточной Азии, коренные гавайцы и жители островов Тихого океана, чем белые люди. Истец утверждал, что для значительной части населения Гавайев прием клопидогрела на самом деле бесполезен [7].

Этот случай является одним из первых «фармакогеномических» судебных процессов и ставит новые задачи перед производителями медикаментов: с этого момента производить «лекарства для всех» будет затруднительно [7].

Споры об экономической эффективности

Помимо этических вопросов как для пациентов, так и для врачей актуальны вопросы экономические.

Показательна общественная дискуссия, развернувшаяся в 2012 г. в США вокруг внедрения в клиническую практику препарата ивакафтор, первого этиологического средства для лечения муковисцидоза. Муковисцидоз – наследственное заболевание, которое обусловлено какой-либо мутацией гена регулятора трансмембранной проводимости (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ивакафтор способствует улучшению дыхательной функции у пациентов, у которых мутация этого гена представлена заменой глицина в 155-м положении на аспарагиновую кислоту (такой вариант белка обозначается G551D-CFTR). Сторонники развития точной медицины расценили это как победу: новый подход стал приносить свои плоды и помог пациентам, ранее считавшимися неизлечимо больными. Их оппоненты возражали: на разработку препарата ушли десятилетия, его годовая стоимость составляет 300000 долларов, и он абсолютно бесполезен для 95% пациентов [8].

Таким образом, рост расходов представляют собой вторую серьезную проблему для точной медикаментозной терапии. Препараты, доказавшие свою эффективность только для определенных субпопуляций, вероятно, будут более дорогими. Число таких целевых препаратов растет, как и обеспокоенность общества тем, будет ли точная медицина доступной для всех нуждающихся. Кроме того, для дорогостоящих вмешательств страховые компании могут потребовать доказательств эффективности и необходимости, прежде чем предоставить компенсацию. Сбор и предоставление таких доказательств затруднительны для редких заболеваний или состояний, изучаемых только в популяциях лиц преимущественно европейского происхождения. Способствовать созданию доказательной базы может исключительно проведение глобальных проспективных исследований [7].

Споры по поводу достоинств точной медицины возникли вместе с проектом «Геном человека». Этот

проект стоимостью в 3 миллиарда долларов был направлен на установление расположения и последовательности всех человеческих генов. Ученые планировали установить множество прямых взаимосвязей отдельных генетических мутаций с конкретными заболеваниями. Фармацевтические компании охотно инвестировали в проект. Однако в ходе его реализации стали возникать новые вопросы: исследование за исследованием выявляло множество вариаций каждого гена, любая из которых могла стать причиной предрасположенности пациента к заболеванию, и лишь малая часть геномных маркеров обладала однозначной корреляцией с вероятностью развития той или иной патологии. В большинстве случаев результаты могли лишь незначительно скорректировать проводимое лечение [8].

Сторонники точной медицины утверждают, что подобный исход является следствием неточной постановки задачи: нельзя было ожидать, что изучение отдельных генов, структура которых заведомо обладает значительной вариабельностью, поможет напрямую связать их с той или иной болезнью. Суть точной медицины состоит в том, чтобы рассмотреть весь геном целиком, все 6 миллиардов нуклеотидов, и «наложить» полученную информацию на прочие данные пациента – от семейного анамнеза до состояния микробиоты кишечника, а также принять во внимание эпигенетические характеристики. Таким образом, точность достигается путем интеграции максимального числа данных о пациенте [8].

Национальная программа США по точной медицине направлена именно на это. Ее главной составляющей станет когорта в миллион человек, о которых ученые соберут максимальное число данных для создания крупнейшей информационной базы, к которой ученые смогут многократно обращаться для проведения такого числа исследований, какое им потребуется [8].

Victor Dzau с соавт. в статье, опубликованной в майском номере «The Lancet» 2015 г., предположили, что расходы на медицинское обслуживание можно сократить, если применять методы точной медицины не для лечения, а для профилактики заболеваний. Тем не менее, ученые признают, что исследования, применяемые в точной медицине, более ресурсозатратны, чем все ныне существующие, а значит, неизбежно будут стоить дороже, чем применявшиеся ранее способы профилактики [9].

Перспективы

Национальные программы, посвященные развитию точной («прецизионной») медицины, внедряются повсеместно. В 2015 г. в США предложено инвестировать 215 миллионов долларов в развитие точной медицины. 130 миллионов долларов планируется потратить на развитие национальных медицинских институтов для

проведения масштабных популяционных исследований о совместном влиянии генов, образа жизни и окружающей среды на здоровье. 70 миллионов долларов будут потрачены на генетические исследования онкологических заболеваний (Национальный институт рака), еще 10 будут выделены Управлению по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для оценки новых медицинских устройств и лекарственных препаратов и, наконец, 5 миллионов долларов будет выделено на создание компьютерной базы полученных данных. Главной задачей проекта будет исследование генома миллиона добровольцев. Одной из важных особенностей исследования станет возможность беспрепятственного доступа испытуемых к информации об их геноме, что позволит им осознанно участвовать в принятии решений о своем здоровье. Это позволит приблизиться к решению проблемы рака и редких генетических заболеваний, а также сделать подбор медикаментозной терапии максимально точным [10].

В апреле 2015 г. премьер-министр Франции, вслед за своими коллегами из США, Китая и Великобритании, обратился к ученым с официальным прошением озвучить условия, необходимые для того, чтобы использовать секвенирование генов в клинической практике [11].

Летом 2016 г. президент Национального союза по здравоохранению Франции Yves Lévy представил план по геномной медицине до 2025 г. Согласно этому плану, в стране будут созданы 12 платформ секвенирования генов и два национальных центра для экспертизы, анализа данных и обеспечения совместимости всех платформ. В первую очередь будут исследоваться онкологические заболевания, сахарный диабет и орфанные заболевания, а с 2020 г. – более распространенные нозологии [12].

Правительством было принято решение об инвестировании 670 миллионов евро (или 760,8 миллионов долларов) в развитие геномики и точной медицины, направленной на улучшение диагностики и профилактики заболеваний в стране. Также было решено создать межведомственный стратегический комитет для того, чтобы следить за выполнением программы [13].

На ближайшие 10 лет сформулировано три основных цели программы. Первая цель состоит в том, чтобы сделать Францию лидером среди стран, использующих геномную медицину. Второй целью является постепенная интеграция геномной медицины в систему здравоохранения, что предполагает секвенирование около 235000 геномов в год к 2020 г. Третьей целью является создание национального промышленного сектора, заточенного под нужды геномной медицины, с возможностью экспортирования накопленного опыта. Кроме того, на ряд специалистов будет возложена обязанность разработки этических рамок реализации программы [13].

В Канаде инициатива по точной медицине была представлена на саммите инноваций и прогрессивных технологий в Келоуне, Британская Колумбия, прошедшем 27-28 июня 2016 г. На этой встрече работники здравоохранения и политические деятели обсуждали возможности трансформации медицинского обеспечения с целью сделать его максимально эффективным [14].

По итогам встречи были сформулированы основные этапы кампании по персонализированной медицине в Канаде:

1. Правительство (министерства здравоохранения, финансов, инноваций и образования) должно принять политическое обязательство осуществить программу по персонализированной медицине.

2. Должна быть создана коалиция заинтересованных сторон для координации изменений системы здравоохранения

3. Следует сосредоточить силы на достижении целей программы (внедрении технологий молекулярной в рутинную медицинскую практику) в краткосрочной перспективе.

4. В Канаде должна быть создана электронная база геномных данных 25000 канадцев для облегчения ведения исследований и внедрения новых технологий [14].

Объем бюджета, выделенного на реализацию плана, не озвучивается. Однако назначение лишь 6 классов лекарственных препаратов в соответствии с принципами фармакогеномики в Канаде уже обеспечило экономию бюджета в размере 2,1-2,3 млрд \$ в год [15]. <http://personalizedmedicineinitiative.ca/companies/>.

Vence Bonham в статье, опубликованной в *New England Journal of Medicine* в мае 2016 г., рассуждая о перспективах точной медицины, отмечает, что ее внедрение в клиническую практику потребует не только увеличения времени общения врача с пациентом и оснащения клиник дорогостоящей техникой, но и значительного изменения программ обучения врачей. Медицинским специалистам будет необходимо уметь работать с огромным объемом информации – данными пациента, касающимися его генома, наследственности, анамнеза жизни, социального положения, экологических условий, в которых он проживает – и уметь анализировать их, а значит, быть способными разбираться в нескольких областях медицины. Авторы заключают, что если эти трудности будут преодолены, точная медицина, безусловно, займет место других, более грубых, методов диагностики и лечения [7].

В противоположность доктору Bonham, Michael Joynes, врач клиники Майо (Миннесота, США), считает надежды сторонников точной медицины малореалистичными. «В чем будет состоять выгода для общественного здравоохранения? Это главный и, по сути, по-

следний вопрос. Будет ли персонализированная медицина способствовать снижению основных причин заболеваемости и смертности? Если нет, то зачем Национальному институту здравоохранения и другим федеральным агентствам, чьей целью является улучшение состояния здоровья населения, инвестировать в нее? Исторически улучшения в области общественного здравоохранения происходили либо в результате общего улучшения социально-экономических условий, либо в результате внедрения программ, касающихся всего населения в целом, таких как контроль санитарных условий, применение средств массовой иммунизации

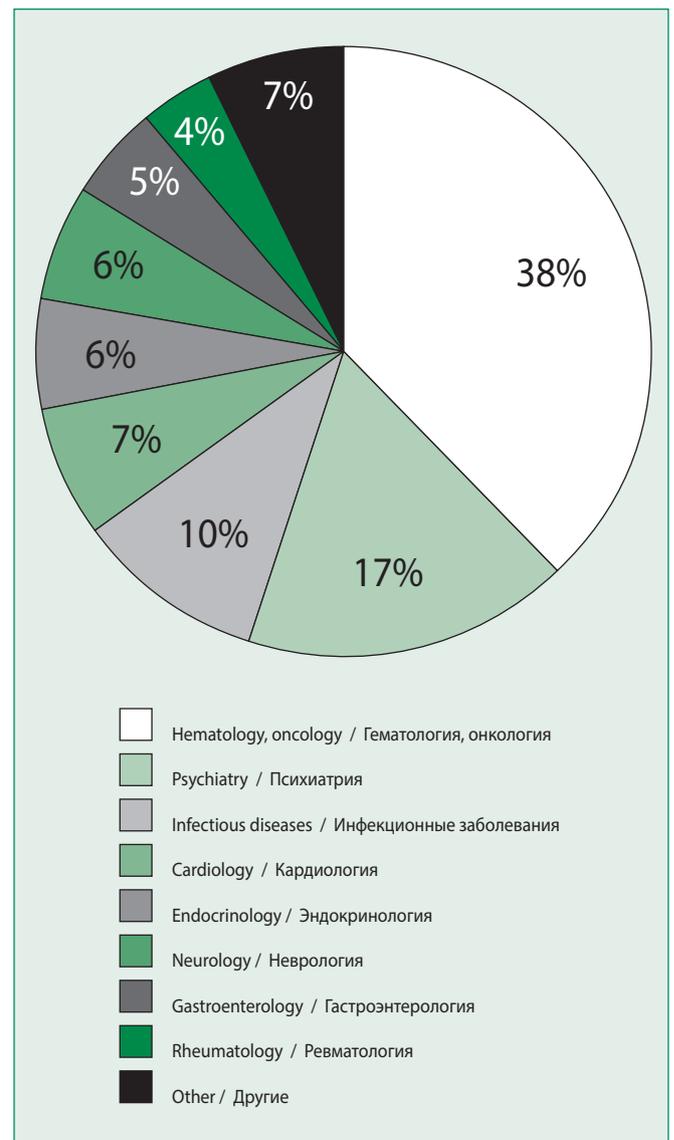


Figure 3. Number of precise recommendations offered to patients with various diseases (% of the total number of recommendations for each branch of medicine)

Рисунок 3. Количество точных рекомендаций, предлагаемых пациентам с различными заболеваниями (в % от общего числа рекомендаций по каждой отрасли медицины)

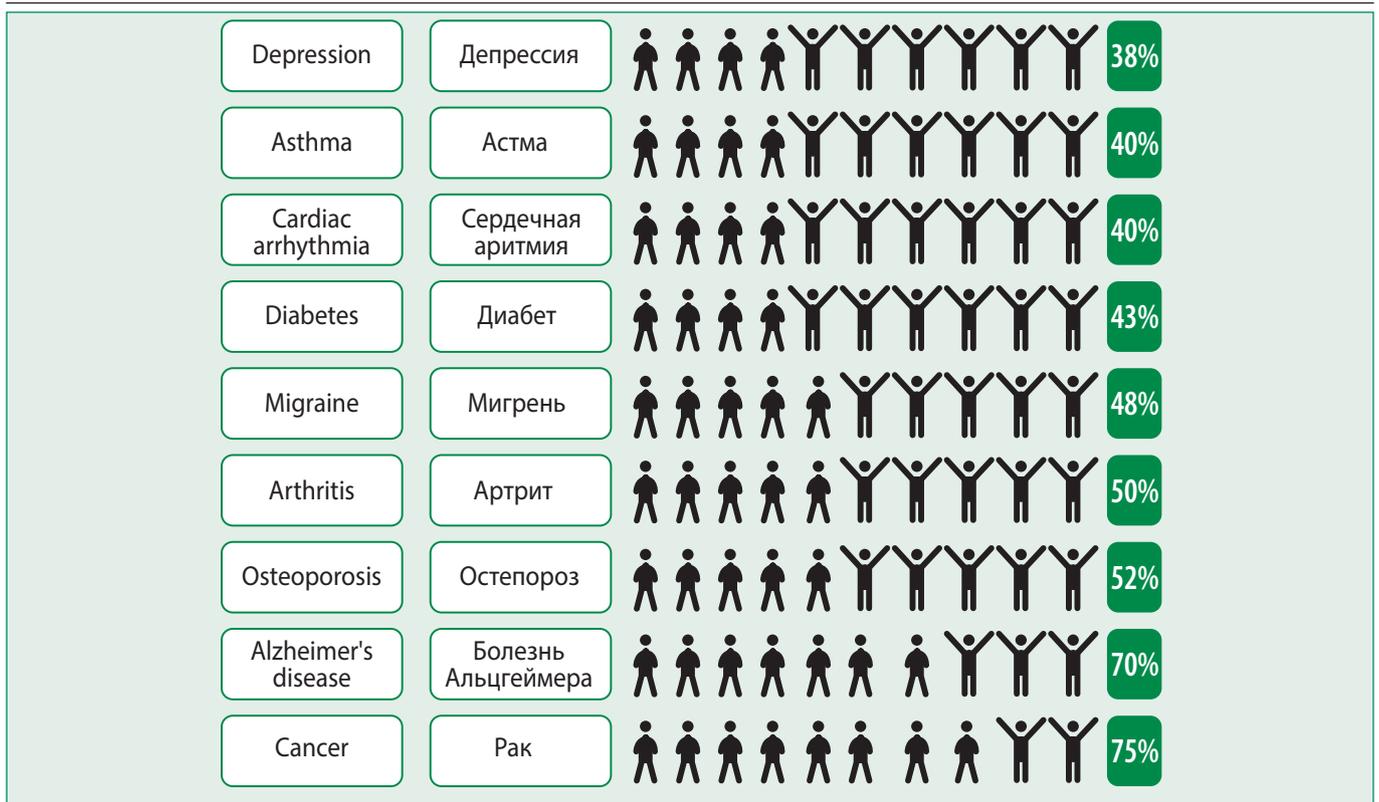


Figure 4. Proportion of patients followed over these diseases for which therapy was conducted inefficient (2001)

Рисунок 4. Доля пациентов, наблюдавшихся по поводу указанных заболеваний, для которых проводимая терапия была неэффективна (2001 г.)

и борьба с табакокурением. Расшифровка генома человека не проясняет причин большинства общечеловеческих заболеваний, а то, что проясняет, редко можно применить в практической медицине. Сторонникам персонализированной медицины, которые не согласны с этой точкой зрения, следует выбрать состояния, для которых они надеются улучшить показатели заболеваемости и смертности, и сравнить свои результаты с подходами, не связанными с точной медициной» [9].

Суть такого подхода ясна: доктор Jouner считает мерилом успешности метода его практическую применимость в масштабах страны и планеты и высказывает опасения, связанные с излишней теоретизацией медицинской деятельности. Важно отметить, что точная медицина не сводится к пассивной расшифровке генома в исключительно академических целях, а представляет собой всестороннее обследование каждого отдельного пациента с применением новейших методик. На протяжении всей истории развития медицины врачи старались подобрать метод лечения, максимально подходящий пациенту, и точная медицина является естественной заменой медицины менее точной. Подбор заместительной гормональной терапии для женщин с учетом индивидуальных параметров свертываемости крови, расчет 10-летнего риска перелома трубчатых костей, предотвращение развития рака молочной железы на основании генетического анализа – все это уже

активно применяется на практике и приводит к увеличению продолжительности и качества жизни людей во всем мире.

Все больше назначений в различных областях медицины носят точный характер: на диаграмме (рис. 3) приведено количество точных рекомендаций для разных специальностей (в процентах от общего числа рекомендаций по данной специальности) [16].

Инфографика, приведенная на рис. 4, была составлена в 2001 г. Она отражает долю пациентов, для которых применяемая терапия без определения индивидуальных биомаркеров была заведомо неэффективна [17].

За последующие 10 лет ситуация радикально изменилась. В 2014 г. уже 1 из 5 (20%) продаваемых в США лекарств было предназначено для направленной терапии [18].

К 2015 г. Агентством по контролю над лекарствами и пищевыми продуктами было одобрено 138 лекарств, на упаковках которых значилась информация, касающаяся индивидуальных биомаркеров. К примеру, на упаковках препаратов цетуксимаба и панитумумаба было напечатано предостережение для пациентов с метастатическим раком прямой кишки о неэффективности данных препаратов при наличии определенных мутаций в гене K-Ras опухолевых клеток [16,19].

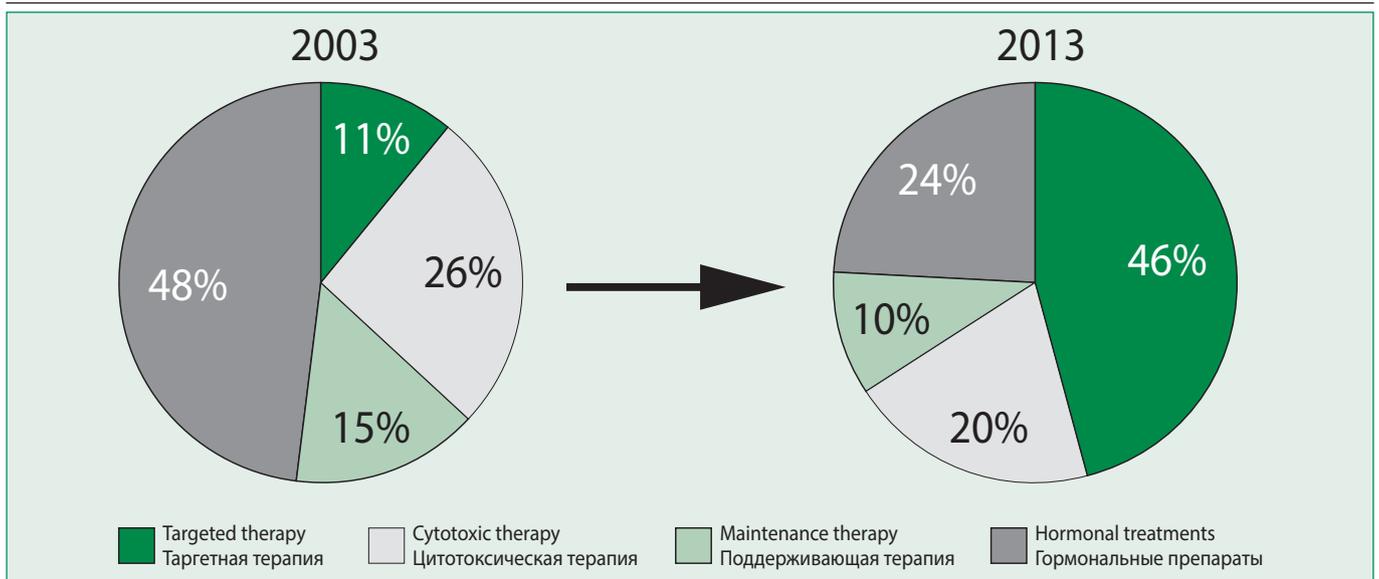


Figure 5. Methods of treatment of cancer patients
Рисунок 5. Методы лечения онкологических больных

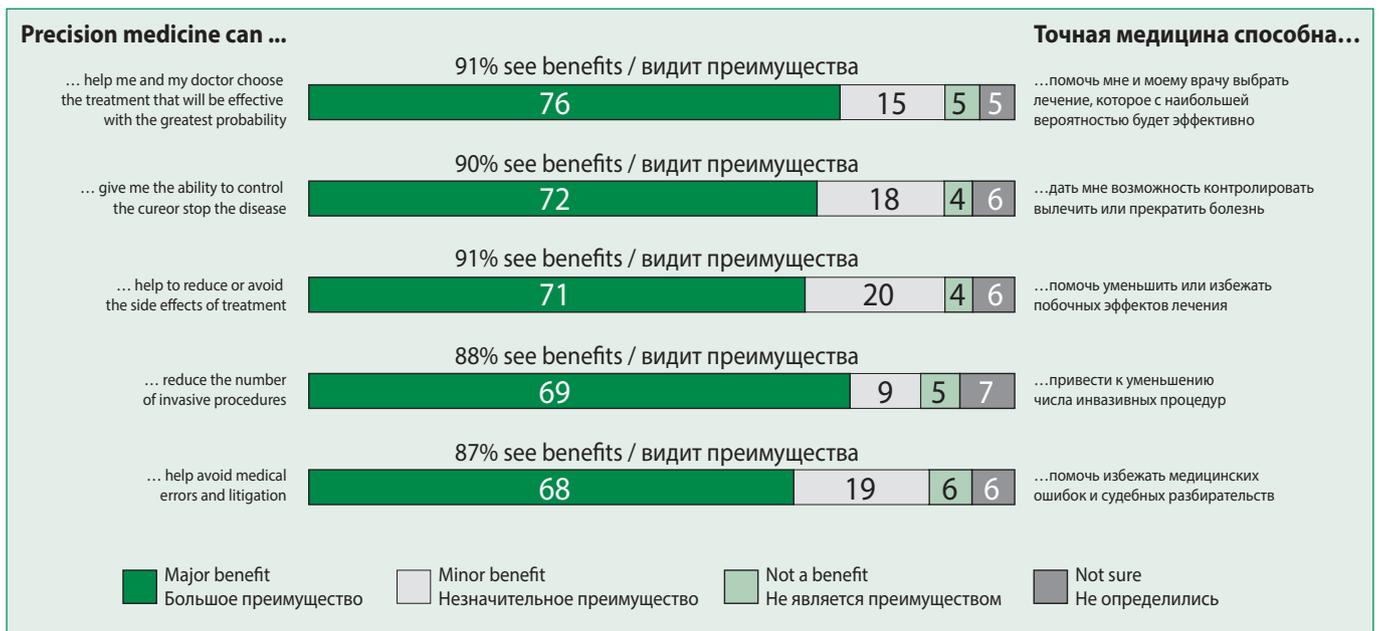


Figure 6. The survey data on the exact capabilities of Medicine (USA, 2014) [adapted from 22]
Рисунок 6. Данные опроса о возможностях точной медицины (США, 2014) [адаптировано из 22]

46% методов, применяемых для лечения онкологических больных, являются точными. Среди онкологов прочно укоренился термин «таргетная терапия» (рис. 5) [20]. И новый подход принес свои плоды, на пример, 5-летняя выживаемость пациентов с хроническим лейкозом увеличилась с 31 до 89% [20].

Проведение фармакогенетического тестирования актуально и в случае назначения препаратов, принадлежащих к числу обязательных при лечении ИБС – статинов. Миопатии признаются наиболее частым побочным эффектом, возникающим на фоне лечения статинами. В Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Евро-

пейского научного фонда (2011) включены указания по определению наличия полиморфизма гена SLCO1B1: SLCO1B1*5 (с.521T>C, rs4149056) – аллельный вариант (полиморфный маркер) гена SLCO1B1, кодирующий полипептид, который транспортирует органические анионы и участвует в выведении статинов печенью. Частота генотипов SLCO1B1*5 в российской популяции неизвестна, в других европейских этнических группах – 8-20%. Носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов. При выявлении гетерозиготного (генотип с.521TC) или гомозиготного (генотип с.521CC) носительства аллельного

варианта SLCO1B1*5 (с.521T>C) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521TT («дикий» тип) [21].

В 2014 г. в США был проведен опрос, целью которого было установление уровня осведомленности населения о возможностях точной медицины. Судя по его результатам, можно с определенностью сказать, что большинство людей верит в перспективность точной науки (рис. 6) [22].

По данным Коалиции по персонализированной медицине (PMS, США) в случае своевременного генетического исследования клеток опухоли число женщин с раком молочной железы, которым пришлось бы прибегнуть к химиотерапии, снизилось бы на 34%. Также генетическое тестирование с целью установления индивидуальной чувствительности к антикоагулянтам позволило бы избежать 17000 инсультов ежегодно [23].

Несмотря на присутствие противоречий, в среде клиницистов и ученых преобладает позитивная риторика. Alexander Vinks в своей статье в журнале «Clinical pharmacology & therapeutics» (апрель, 2016), обращает внимание читателей на то, что электронные системы ведения медицинской документации и компьютерные системы поддержки принятия решений дают нам возможности для интеграции всех необходимых данных о пациенте и применения принципов точной медицины уже сейчас. Применение электронных систем облегчает переход от пассивного терапевтического мониторинга 1980-х годов к современной форме проактивного терапевтического воздействия. Таким образом, они вносят существенный вклад в процесс эволюции наших взглядов на лечение и диагностику [6].

Eric Green, директор Национального исследовательского института генома человека при Национальном институте здоровья США в одном из своих выступлений заявил, что новая инициатива может радикально изменить само понятие медицины [24].

Он указал на пять причин, по которым, по его мнению, применение методов точных является поворотной точкой в развитии медицины:

1. Мы знаем о геноме человека больше, чем когда-либо. В 2003 г. завершилась расшифровка генома, но это было лишь предисловием к главному – к пониманию того, как именно следует применять это знание на практике. Помимо этого, первая расшифровка генома заняла 8 лет и стоила около 1 миллиарда долларов. Сейчас же разработаны методы, позволяющие провести этот процесс за 1 день и потратить не более 1 тысячи долларов.

2. Использование электронных систем ведения медицинской документации позволяет ученым анализировать данные миллионов пациентов, что позволяет получить необходимый объем информации

для понимания роли генетических различий в жизни людей.

3. Портативные датчики, крепящиеся к телу пациентов, способны регистрировать изменения состояния пациента и сообщать о них врачу в режиме 24/7. Существуют программы для смартфонов, помогающие пациенту и врачу постоянно обмениваться данными и поддерживать связь. Эти приспособления делают диагностику гораздо более точной.

4. В настоящее время существуют технологии, которые смогут помочь ученым разобраться в огромном объеме информации. Достижения в области компьютерной науки и хранения данных означают, что мы наконец-то имеем возможность обрабатывать информацию в масштабах, которые невозможно было представить в новейшей истории. Каждый геном человека содержит около 3 миллиардов единиц данных, и исследователи из Национальной программы по точной медицине хотят включить в свою работу, по крайней мере, 1 миллион участников. Обработка всей этой информации и сравнение историй болезни было бы невозможно без современных способов анализа и обработки данных.

5. Люди хотят участвовать в исследованиях такого рода. Green отмечает, что в последние годы американцы продемонстрировали готовность быть частью исследований, которые необходимы для сбора информации в рамках государственной инициативы при условии, что к ним будут относиться как к партнерам, то есть, будут полностью и своевременно оповещать о результатах и оставлять за ними возможность в любой момент отказаться от участия в исследовании [24].

«Через 10 лет», – утверждает Green, – «мы оглянемся назад и сможем оценить, насколько грубыми и неточными были прежние методы по сравнению с теми, что будут применяться на тот момент» [24].

Заключение

Итак, по мнению представителей различных областей науки, наступление эры точной медицины неизбежно. Безусловно, геномные исследования сопряжены с целой плеядой сопутствующих вопросов: этических, социальных, экономических, исторических. Однако, несмотря на то, что у точной медицины есть противники, она стремительно развивается: результаты лечения на основании точного медицинского подхода подтверждают значительную эффективность этого метода, а технологии совершенствуются и становятся доступными. Более того, множество людей осведомлено о возможностях точной медицины и готовы ее поддерживать, в том числе – участвуя в исследованиях: курс на предотвращение развития заболеваний представляется более разумным с целью улучшения качества жизни, чем запоздалое устранение последствий. Таким

образом, разработка методик лечения различных заболеваний в рамках парадигмы точной медицины представляется наиболее перспективной в ближайшем будущем.

References / Литература

1. Emmert-Streib F. Personalized medicine: Has it started yet? A reconstruction of the early history. *Front Genet.* 2013;3:1-4.
2. Genetic Science Learning Center. What is Precision Medicine? Available at: <http://learn.genetics.utah.edu/content/precision/intro/>. Checked by Feb 10, 2017.
3. The Precision Medicine Initiative. The White House, Statements & Releases (2016). Available at: <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>. Checked by Feb 10, 2017.
4. Singer D.R.J., Zair Z.M. Clinical Perspectives on Targeting Therapies for Personalized Medicine. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2016;102:79-114.
5. Juengst E., McGowan M.L., Fishman J.R., Settersten R. From "Personalized" to "Precision" Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. *Hastings Cent Rep.* 2016;46(5):21-33.
6. Vinks A. Therapeutic Optimization as Part of the Precision Medicine Paradigm. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(4):340-2.
7. Bonham V.L., Callier S.L., Royal C.D. Will Precision Medicine Move Us beyond Race? *N Engl J Med.* 2016;374(21):2003-5.
8. Interlandi J. The Paradox of Precision Medicine. *Sci Am.* 2016;314(4):24-5.
9. Joyner M.J., Paneth N. Seven Questions for Personalized Medicine. *JAMA.* 2015;55905:2015-6.
10. Reardon S. Obama to seek \$215 million for precision-medicine plan. *Nature.* 2015:1-2.
11. Merieux F. Presentation of the French Plan for Genomic Medicine 2025 | Newsroom | Inserm. (2016). Available at: <http://presse.inserm.fr/en/presentation-of-the-french-plan-for-genomic-medicine-2025/24328/>. Checked by Feb 10, 2017.
12. France Plans to Invest €670M in Genomics, Personalized Medicine. *Genome Web* (2016). Available at: <https://www.genomeweb.com/clinical-translational/france-plans-invest-670m-genomics-personalized-medicine>. Checked by Feb 10, 2017.
13. French plans for a genomic healthcare future. *Genomics Educ Program* (2016). Available at: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/news/item/266-french-plans-for-a-genomic-healthcare-future>. Checked by Feb 10, 2017.
14. Cullis P., Huntsman D., Mcmanus B., et al. Personalized Medicine Initiative Canada (2016). Available at: <http://personalizedmedicineinitiative.ca/>. Checked by Feb 10, 2017.

About the Authors:

Kira V. Raskina – MD, PhD Student, Chair of Endocrinology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Eugenia Yu. Martynova – MD, PhD Student, Chair of Endocrinology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Andrey V. Perfilov – MD, Chief Executive Officer, Medical Center "Atlas"; Medical Director, Biomedical Group "Atlas"
Dmitry A. Sychev - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Grigoriy N. Shuev - MD, PhD Student, Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Ildus R. Fatkhutdinov - MD, Chief Medical Officer, Medical Center "Atlas"
Sergey V. Musienko - Chief Executive Officer, Biomedical Group "Atlas"
Dmitry A. Nikogosov - MD, Head of Analytics Department, Biomedical Group "Atlas"
Irina O. Zhegulina - MD, Geneticist, Medical Center "Atlas"
Larisa G. Bavykina - MD, Endocrinologist, Geneticist, Medical Center "Atlas"
Yurii E. Poteshkin - MD, PhD, Head of Clinical Research Center for Endocrinology, Medical Center "Atlas"; Associate Professor, Char of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

15. Cullis P., Drohan J., Fraser R. Roadmap for Bringing Personalized Medicine to British Columbians Summit Partners. Available at: <http://www.pwc.com/ca/en/healthcare/publications/pwc-personalized-medicine-summit-green-paper-2015-06-en.pdf>. Checked by Feb 10, 2017.
16. U.S. Food and Drug Administration. Paving the Way for Personalized Medicine Paving the Way for Personalized Medicine. *Per Med.* 2013:5-11.
17. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201-4.
18. Personalized Medicine Coalition. More than 20 percent of the Novel New Drugs Approved by FDA's Center for Drug Evaluation and Research in 2014 are Personalized Medicines (2014). Available at: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/fda-approvals-personalized-medicine-2014_adjusted.pdf. Checked by Feb 10, 2017.
19. U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/Ucm083378.htm>. 2015:1-14. doi:08/18/2014. Checked by Feb 10, 2017.
20. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
21. Sychev D.A. Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2011; 1:3-10. (In Russ.) [Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная Клиническая Практика.* 2011;1:3-10].
22. Personalized Medicine Coalition. U.S. Public Opinion about Personalized Medicine Survey Shows Public Optimism about Personalized Medicine (2013). Available at: http://personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/us_public_opinion_about_personalized_medicine.pdf. Checked by Feb 10, 2017.
23. Personalized medicine by the numbers Prominent examples of personalized medicine drugs, treatments and diagnostics products available (2014). Available at: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_personalized_medicine_by_the_numbers.pdf. Checked by Feb 10, 2017.
24. Loria K. The history of medicine will seem blunt and random compared with what's coming next. *Bus Insid.* (2015). Available at: <http://www.businessinsider.com/what-the-precision-medicine-initiative-will-do-2015-5>. Checked by Feb 10, 2017.

Сведения об авторах:

Кира Вадимовна Раскина – аспирант кафедры эндокринологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Евгения Юрьевна Мартынова – аспирант кафедры эндокринологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Андрей Валентинович Перфильев – генеральный директор, медицинский центр «Атлас»; медицинский директор, биомедицинский холдинг «Атлас»
Дмитрий Алексеевич Сычев – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Григорий Николаевич Шуев – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Илдус Рифкатович Фатхутдинов – главный врач, медицинский центр «Атлас»
Сергей Владимирович Мусиенко – генеральный директор биомедицинского холдинга «Атлас»
Дмитрий Аркадьевич Никогосов – руководитель отдела аналитики, биомедицинский холдинг «Атлас»
Ирина Олеговна Жегулина – врач-генетик, медицинский центр «Атлас»
Лариса Геннадьевна Бавыкина – врач эндокринолог-генетик, медицинский центр «Атлас»
Юрий Евгеньевич Потешкин – к.м.н., зав. научно-клиническим центром эндокринологии, медицинский центр «Атлас»; доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова