

ДИСКУССИЯ

© ДОЛГОПОЛОВ И.С., РЫКОВ М.Ю., 2023

Долгополов И.С.¹, Рыков М.Ю.^{2,3}

Медицина будущего: персонифицированная, стратифицированная или прецизионная? (обзор литературы)

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», 129226, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия

«Персонализированная» медицина (ПМ) основана на убеждении, что каждый человек обладает уникальными характеристиками на молекулярном, физиологическом, экологическом и поведенческом уровнях, и в случае развития болезни лечение следует проводить с учётом этих уникальных характеристик. Это убеждение в некоторой степени подтверждено применением новейших технологий (секвенирование ДНК, протеомика, протоколы визуализации и использования беспроводных устройств для мониторинга состояния здоровья), которые выявили большие межиндивидуальные различия.

Цель исследования — обосновать, что в медицине будущего будет использоваться персонифицированный подход.

Проведён поиск литературных источников, включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, WoS, Scopus, Global Health, CyberLeninka и РИНЦ. Проанализированы 72 статьи, посвящённые ПМ, из которых 51 включена в обзор. Это статьи, опубликованные в течение последних 10 лет по направлениям «онкология», «генетика», а также рассматривающие правовые, демографические и социальные аспекты данной проблемы. Из анализа исключались статьи, посвящённые философским аспектам ПМ, применению компьютерных и беспроводных технологий обработки данных и связи с пациентами.

Рассматриваются исторические прецеденты, некоторые законодательные и политические аспекты внедрения ПМ в практику, новые технологии, которые делают её возможной, некоторый новый опыт, способы проверки и применения индивидуализированных лекарств, а также потенциальные способы лечения людей с проблемами фертильности и бесплодия. Представлены существующие ограничения ПМ. Поскольку аспекты ПМ уходят корнями в биологические реалии, индивидуализация медицинской практики в определённых случаях, вероятно, неизбежна.

Заключение. По мере развития технологий и накопления опыта индивидуальный подход к пациенту становится более эффективным и рентабельным. Чтобы различные заинтересованные стороны приняли ПМ и начали работать в этой парадигме, необходимо разработать и внедрить более эффективные стратегии обучения и подготовки медицинских работников на всех этапах.

Ключевые слова: персонифицированная медицина; биомаркеры; мониторинг пациентов; геномика; обзор

Для цитирования: Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Медицина будущего: персонифицированная, стратифицированная или прецизионная? (обзор литературы). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67(3): 259–266. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-3-259-266> <https://elibrary.ru/wmlkdg>

Для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва. E-mail: wordex2006@rambler.ru

Участие авторов: Долгополов И.С. — концепция и дизайн исследования, написание текста, составление списка литературы; Рыков М.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание текста, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания. *Все соавторы* — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 08.12.2021

Принята в печать 19.01.2022

Опубликована 06.07.2023

DISCUSSION

© AUTHORS, 2023

Igor S. Dolgoplov¹, Maksim Yu. Rykov^{2,3}

Medicine of the future: personalized, stratified or precision? (literature review)

¹Tver State Medical University, Tver, 170100, Russian Federation;

²Russian State Social University, Moscow, 129226, Russian Federation;

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064, Russian Federation

“Personalized” medicine is based on the belief that each person has unique molecular, physiological, environmental and behavioral characteristics, and in case of development of the disease, each patient should be treated taking into account these unique characteristics. This belief was to some extent confirmed by the use of the latest technologies, such as DNA sequencing, proteomics, imaging protocols and the use of wireless devices for health monitoring, which revealed large inter-individual differences.

The purpose: to substantiate a personalized approach will be used in the medicine of the future.

Literary sources (scientific articles) were searched, including those published in peer-reviewed journals indexed in Pubmed, WoS, Scopus, Global Health, CyberLeninka, and the Russian Science Citation Index. Seventy two articles devoted to personalized medicine were analyzed, of which 51 are included in this review. The review included articles on personalized medicine, published mainly over the past 10 years on the topics of oncology, genetics, and articles considering the legal, demographic and social aspects of this problem. From the analysis were excluded articles devoted to the philosophical aspects of personalized medicine, the use of computer and wireless technologies for data processing and communication. Historical precedents, some legislative and policy aspects of its implementation in practice, new technologies that make it possible, some new experiences including successes and failures, ways of testing and using individualized drugs, and future directions, including potential ways of treating people with problems concerning fertility and infertility are considered. The existing limitations of “personalized” medicine are presented. Since aspects of “personalized” medicine are rooted in biological realities, individualization of medical practice in certain cases is probably inevitable.

Conclusion. With the development of technology and the accumulation of experience, an individual approach to the patient becomes more effective and cost-effective. In order for the various stakeholders to embrace “personalized” medicine and begin operating in this paradigm, it is necessary to develop and implement more effective strategies for the education and training of health professionals at all stages.

Keywords: *personalized medicine; biomarkers; patient monitoring; genomics; review*

For citation: Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu. Medicine of the future: personalized, stratified or precision? (literature review). *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2023; 67(3): 259–266. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-3-259-266> <https://elibrary.ru/wmlkdg> (in Russian)

For correspondence: *Maxim Yu. Rykov*, MD, PhD, DSci., Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy of the Russian State Social University; Researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064, Russian Federation. E-mail: wordex2006@rambler.ru

Information about the authors:

Dolgoplov I.S., <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Rykov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Contribution of the authors: *Dolgoplov I.S.* — the concept and design of the study, writing the text, compiling a list of references; *Rykov M.Yu.* — the concept and design of the study, writing the text, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 08, 2021

Accepted: January 19, 2022

Published: July 06, 2023

Дискуссия

В предыдущие десятилетия достигнут значительный прогресс как в биологическом понимании причин и механизмов развития заболеваний, так и в области вычислительных и информационных технологий. Однако ожидаемые улучшения результатов, качества и стоимости лечения на индивидуальном и популяционном уровнях в результате этих достижений отставали от ожиданий. Имеющиеся тенденции демонстрируют увеличение разрыва в темпах технологического развития и его успешного внедрения в практику здравоохранения. Снижение основных показателей здоровья в развитых странах в последние годы сделало актуальными поиск новых подходов, обеспечивающих правильное лечение конкретного пациента, и разработку методов профилактики заболеваний, основанных на использовании генных и информационных технологий. Клинические и исследовательские учреждения в настоящее время находятся в процессе ассимиляции изменений, вызванных «четвёртой промышленной революцией», которая может быть охарактеризована прежде всего конвергенцией биологии, физических наук и информатики. При правильном управлении эти изменения могут одновременно обеспечить эффективную профилактику и раннюю диагностику заболеваний, поднять рентабельность индивидуальной медицинской помощи, сделать более целенаправленной и эффективной систему здравоохранения в целом, улучшив тем самым показатели здоровья населения. К сожалению, в практике приходится встречать непонимание задач персонификации и методов, используемых для этой цели в медицине, не только у пациентов, но и со стороны врачей и организаторов здравоохранения. Применение новых высокопроизводительных биомедицинских технологий, оперирующих большими объёмами данных, таких как секвенирование ДНК, протеомика и метаболомика, протоколы визуализации и создание устройств для беспроводного мониторинга выявили множество индивидуальных вариаций в отношении механизмов развития патологических процессов, факторов, определяющих динамику болезни, и подходов к терапии. В научной и популярной литературе широко обсуждается тезис о том, что стратегия лечения человека с заболеванием и, возможно, мониторинг или профилактика этого заболевания должны быть адаптированы или «персонализированы» с учётом уникальных биохимических, физиологических и поведенческих особенностей каждого индивидуума, а также воздействия на него окружающей среды.

Следует отметить, что, хотя многие используют термин «персонализированная» медицина (personalized) как синонимы терминов «стратифицированная» (stratified) и «точная» (precision) медицина, между этими понятиями есть некоторые важные, хотя часто тонкие, различия [1]. Данные понятия формируются в разных политических, эпистемологических и экономических контекстах с учётом различных интересов, структуры систем здравоохранения и существующих программ. Для понимания значения терминов «персонализированная», «стратифицированная» и «точная» медицина и круга охватываемых этими терминами проблем мы должны посмотреть не столько в будущее самой медицинской науки, сколько на то, как строится и управляется настоящая система здравоохранения и науки в целом, кто, сколько и в какие отрасли этой науки инвестирует и на каких условиях [2].

Существует ряд проблем в сфере внедрения индивидуализированной лекарственной терапии и персонифицированных лекарственных средств, связанных, прежде всего, с недооценкой их роли и с пассивным сопротивлением

со стороны различных заинтересованных сторон в сфере здравоохранения — врачей, руководителей здравоохранения, страховых компаний. Почти все эти проблемы связаны с необходимостью доказать, что стратегии «персонализированной» медицины (ПМ) превосходят стратегии медицины традиционной, тем более что для многих индивидуализированных или персонализированных методов лечения, таких как применение аутологичных CAR-T и НК-клеток при определённых типах рака, таргетных препаратов для лечения муковисцидоза или болезней накопления, стоимость терапии чрезвычайно высока [3–6].

Цель нашего исследования — обосновать, что в медицине будущего будет использоваться персонифицированный подход. Мы рассматриваем историю и стратегии развития ПМ, ближайшие перспективы ПМ и ограничения, замедляющие её использование.

Проведён поиск литературных источников (научных статей), включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, WoS, Scopus, Global Health, CyberLeninka и РИНЦ. Проанализированы 72 статьи, посвящённые ПМ, из которых 51 включена в данный обзор. В обзор включались статьи по ПМ, опубликованные в течение последних 10 лет по направлениям «онкология», «генетика», а также статьи, рассматривающие правовые, демографические и социальные аспекты данной проблемы. Из анализа исключались статьи, посвящённые философским аспектам ПМ, применению компьютерных и беспроводных технологий обработки данных и связи с пациентами.

Персонализированная медицина

«Персонализированная медицина» была наиболее распространённым термином, применяемым в статьях и дискуссиях для описания потенциала развития биомедицинской науки и практики [7]. Будучи принятым Европейской комиссией в качестве предпочтительного термина для обозначения новых технологий и исследований в контексте европейских систем здравоохранения, он стал доминирующим в европейской политике [8]. В рамках данной концепции ПМ определяется как «медицинская модель, использующая характеристику фенотипов и генотипов людей (например, молекулярное профилирование, медицинская визуализация, данные об образе жизни) с целью адаптации правильной терапевтической стратегии для конкретного человека в нужное время и/или для определения своевременности к заболеванию и/или обеспечения своевременной и целенаправленной профилактики». В контексте европейской политики программы финансирования Европейского союза инвестируют в ПМ с момента начала 7-й Европейской рамочной программы исследований и технологического развития в 2007 г. [9]. Одной из программ, направленных на создание инновационных лекарственных препаратов для эффективной профилактики и диагностики, является «Horizon 2020»¹. Выбор термина ПМ вместе с соответствующим акцентом на инвестиции в систему науки и здравоохранения стран Евросоюза, ориентированных на пациента, имеет целью

¹ European Commission. 2017. HORIZON 2020 — Work Programme 2016–2017. Health, demographic change and well-being. URL: https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2016_2017/main/h2020-wp1617-health_en.pdf (дата обращения: 22.01.2018); European Commission. 2016a. Advice for 2018–2020 of the Horizon 2020 Advisory group for societal challenge 1, “Health, demographic change and well-being”. URL: https://ec.europa.eu/research/health/pdf/ag_advice_report_2018-2020.pdf (дата обращения: 22.01.2018).

поставить пациента «в центр здравоохранения», обеспечить не только совместное использование и владение биомедицинскими данными человека, но и персональную ответственность и контроль граждан за своим здоровьем.

ПМ преподносится как средство ухода и наблюдения за конкретным пациентом на всём протяжении его жизни (от здоровья до болезни), что приводит к беспрецедентной индивидуализации программ, не вписывающихся в современные системы здравоохранения, сформировавшиеся в период действия другой парадигмы [10]. В биомедицинской литературе этот термин имеет широкую сферу применения и неоднозначное толкование, а также вызывает обоснованную критику [11, 12]. L. Simmons и соавт. отмечают, что ПМ часто служит универсальным термином, используемым как синоним геномной медицины, фокусируя внимание на применении геномных и связанных технологий и отвлекая внимание от более широкого применения персонализации в здравоохранении и биомедицине [13]. Определение ПМ, скорее, подчёркивает такие аспекты, как расширение прав и возможностей пациентов, даёт им возможность участвовать в принятии медицинских решений, направлено на улучшение взаимоотношений между врачом и пациентом и на формирование индивидуальной ответственности человека за управление своим здоровьем [14].

Хотя ПМ была и остаётся наиболее известным термином в биомедицинской литературе, а также была принята Европейской комиссией, существует мнение, что вместо термина «персонализированная» следует использовать термин «стратифицированная», чтобы более чётко очертить стоящие перед практической медициной задачи.

Стратифицированная медицина

Всемирная организация здравоохранения утверждает, что «стратификация» более точно «отражает реалистичные эффекты лекарств на уровне населения, в то время как термин ПМ отражает, возможно, чрезмерно амбициозные перспективы индивидуализированного выбора и разработки уникальных лекарств» [15]. Академия медицинских наук Великобритании приняла концепцию «стратификации» вместо «персонализации», определив её как «группировку пациентов на основе риска заболевания или реакции на терапию с использованием диагностических тестов или методов» [16].

Как и в случае с «персонализацией», нет единого мнения, что именно подразумевает концепция «стратификации». Некоторые учёные различают эти два подхода. «Стратифицированная» медицина, по их мнению, сводится к «определению подгрупп населения на основе оценок их различий в восприимчивости к болезням, прогнозов или ответов на лечение», в то время как термин ПМ больше подходит для акцентирования на отдельных пациентах [17]. Совместная встреча форума 2015 г., организованная британской Академией медицинских наук Великобритании, пришла к выводу, что термин «стратификация» не подходит для коммуникации с общественностью и средствами массовой информации, т.к. способен вызвать ассоциации с социальным разделением общества, особенно стратификацией по этническому и социально-экономическому признакам². Чтобы избежать

этих ассоциаций и связанных с ними социальных и политических проблем, в США стал официально использоваться термин «точная» медицина [18, 19].

Прецизионная (точная) медицина

В контексте политики США и биомедицинских дискуссий Национальный исследовательский совет Национальной академии наук США отметил, что по сравнению с термином ПМ термин «точная» медицина будет «с меньшей вероятностью неправильно истолкован как означающий, что каждый пациент будет лечиться по-другому, чем любой другой пациент до или после него» [20]. В рамках данной концепции «точная» медицина определяется как «подход к лечению и профилактике заболеваний, направленный на получение максимальной эффективности за счёт учёта индивидуальной изменчивости генов, условий окружающей среды и образа жизни» посредством «комбинированного анализа биологических, экологических и поведенческих факторов, которые способствуют здоровью и болезням»³. Управление по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США отметило, что цель точной медицины состоит в том, чтобы нацелить правильное лечение на нужных пациентов в нужное время⁴. В рамках концепции «точной» медицины Национальным институтом здравоохранения США осуществляется набор одного миллиона добровольцев для формирования когорты, отражающей демографическое разнообразие населения США, для выявления «ассоциаций между генетическим и экологическим воздействием и их последствий для здоровья». Итогом данной работы должно стать создание банка данных, содержащего биологические пробы, результаты физических измерений, электронные медицинские карты, данные, собранные в ходе опросов, и даже мобильные и цифровые данные о состоянии здоровья с устройств и приложений для здоровья и фитнеса [21].

Термин «точность» как бы противопоставляется термину «персонализация», позволяет избежать обнадёживающих, но возможно, чрезмерно амбициозных обещаний последнего, и в то же время позволяет политикам, используя риторические приёмы, представлять современную медицину адаптированной к образу жизни, генам, окружающей среде и предпочтениям людей. Он не несёт в себе явных ассоциаций с социальными и расовыми делениями, вызванными «стратифицированной» медициной, сохраняя при этом групповую стратификацию и медицинское профилирование, обеспечивая прогностический и системный подходы [22]. Термин ассоциируется с такими понятиями, как «высокоточное оборудование», и даже переключается с «военной точностью», позволяет объединить геномику (и другие области -омики) с этически сложными и противоречивыми методами исследования, такими как биобанкинг и интеллектуальный анализ данных электронных медицинских карт [19]. Если Европейская комиссия делает упор на ответственность граждан за личные данные о здоровье, то политика «точной» медицины в США переплетается со стремлением дать людям возможность инвестировать в своё здоровье и управлять им, чтобы принимать лучшие жизненные решения.

² AMS. Stratified, Personalised or P4 Medicine: A New Direction for Placing the Patient at the Centre of Healthcare and Health Education. Summary of a Joint FORUM Meeting Held on 12 May 2015. URL: <https://acmedsci.ac.uk/viewFile/564091e072d41.pdf> (дата обращения: 22.01.2018).

³ NIH. The precision medicine initiative cohort programme-building a research foundation for 21st century medicine. 2015. URL: <https://acd.od.nih.gov/documents/reports/DRAFT-PMI-WG-Report-9-11-2015-508.pdf> (дата обращения: 22.01.2018)

⁴ U.S. Food and Drug Administration. Precision medicine. 2017. URL: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PrecisionMedicine/default.htm> (дата обращения: 22.01.2018)

Таким образом, для политиков как в Европе, так и в США акцент делается на повышении эффективности здравоохранения за счёт профилактики, повышения ответственности граждан за своё здоровье и, как следствие, уменьшения бремени оказания медицинской помощи, которое несут государственные органы и органы общественного здравоохранения.

В данном обзоре мы будем использовать термин ПМ, обобщая в нем все аспекты современных подходов к диагностике, лечению и профилактике как конкретных пациентов, так и групп пациентов, обобщённых по определённым биомедицинским и экологическим факторам [23].

Генетические факторы формирования болезней

Обоснованная и разработанная статистиком Рональдом Фишером математическая модель показала, как можно согласовать непрерывную фенотипическую изменчивость индивидуума с дискретными наследственными факторами, которые вносят вклад в эту изменчивость. Это дало существенный толчок к пониманию роли генетических факторов формирования болезней человека [24]. Утверждение, что нередко не один, а сложное взаимодействие множества генов способствует фенотипическому выражению в целом, было подтверждено применением современных высокопроизводительных генетических технологий, таких как чипы для генотипирования и секвенирование ДНК. Следует подчеркнуть, что, хотя ПМ уходит корнями в генетические исследования, при определении оптимального способа лечения отдельного пациента необходимо принимать во внимание другие факторы, например, воздействие окружающей среды, образ жизни и эпигенетические изменения, а также поведенческие реакции [25–28].

Фактор доступности медицинской помощи является одним из главных условий «персонализации», поскольку некоторые люди могут не иметь доступа к медицинским ресурсам и технологиям из-за географических или экономических барьеров. С учётом этого требуется разработать диагностические и терапевтические подходы для этих людей. Унаследованная генетическая информация носит исключительно прогностический или диагностический характер, однако соматические изменения ДНК могут дать ценную информацию о патогенных процессах. Тканевые биомаркеры (например, стандартные панели клинического биохимического анализа крови) полезны для обнаружения изменений в состоянии здоровья, равно как визуализация и радиологические исследования, а также данные, обычно собираемые с помощью беспроводных мониторов. Воздействие окружающей среды и поведение обеспечивают большую индивидуальную вариативность и могут повлиять на успех медицинского вмешательства. Эпигенетическая регуляция модифицирует функции генов в зависимости от направления и силы воздействий и требует постоянного контроля.

Ранние примеры персонализированной медицины

Существует множество примеров вмешательств, адаптированных к индивидуальным профилям пациентов, практически все они основаны на генетических профилях.

Организм человека использует традиционные фармакотерапевтические методы (например, лекарства) для лечения болезней двумя основными способами. Первона-

чально организм должен отреагировать на лекарство. Эта реакция происходит поэтапно, причём первые шаги связаны с абсорбцией препарата и последующим его распределением (во время этого процесса лекарство может «био-трансформироваться» или метаболизироваться в полезные или токсичные компоненты) в организме. Затем лекарство начинает вызывать эффекты. Последним этапом является фаза выведения препарата или его компонентов из организма. Эти процессы часто объединяются под заголовком «фармакокинетика». Фармакокинетическая активность часто находится под контролем уникального набора генов (например, ферменты, метаболизирующие лекарства). Как только лекарство попадает в организм, оно, взаимодействуя со своей мишенью (как правило, геном или белком, кодируемым геном), вызывает эффект. Эти свойства включают в себя «сродство» лекарственного средства к своей цели, способность препарата модифицировать цель, а также «эффективность» препарата или количество, которое необходимо, чтобы вызвать определённое изменение его цели. Фармакодинамические свойства лекарства также находятся под генетическим контролем [29].

Варфарин — широко используемый антикоагулянтный препарат, который при несоблюдении дозировки может вызвать потенциально опасную для жизни побочную реакцию. Варфарин нацелен на конкретный ген — витамин-К редуктазу-1 (*VKORC1*) и частично метаболизируется геном цитохрома P450 (*CYP2C9*). Наличие естественных генетических вариаций генов *VKORC1* и *CYP2C9* приводит к тому, что фармакодинамика и фармакокинетика варфарина существенно варьируются у разных людей. Именно поэтому существуют чёткие рекомендации, требующие учитывать генотип человека (т.е. доза должна быть индивидуализирована для человека на основе конкретных генетических вариантов, которыми они обладают в генах *VKORC1* и *CYP2C9*), при назначении варфарина [30].

Противомаларийный препарат примахин является ещё одним классическим примером лекарственного средства, которое следует назначать людям с определённым генетическим профилем. Врачи давно заметили, что у некоторых солдат, получавших лечение примахином, развивалась острая гемолитическая анемия. Позже было показано, что в данной популяции имеются точечные изменения в гене, отвечающем за синтез глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (*G6PD*) [31]. Текущая клиническая практика назначения примахина требует генотипирования отдельных пациентов, чтобы определить, несут ли они соответствующие варианты в гене *G6PD*.

Ингибитор продукции аномального химерного белка BCR-ABL1 иматиниб, синтезированный для лечения хронического миелолейкоза и других лейкозов, имеющих данную генетическую аномалию, является наиболее часто приводимым примером персонализированного подхода к разработке и использованию лекарства [32]. Имамтиниб ингибирует химерный фермент тирозинкиназу, продукт гибридного гена *BCR-ABL1*, формирующегося в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 (филадельфийская хромосома). Однако «филадельфийская хромосома» встречается в 95% случаев хронического миелолейкоза и в 15% случаев всех других лейкозов у взрослых, и ещё реже — в детской онкологической практике [33]. Следовательно, назначение иматиниба целесообразно только людям с наличием транслокации *BCR-ABL1*, определяемой перед началом терапии.

Современные примеры персонализированной медицины. Специфические для генных мутаций методы лечения

Разработанный для лечения пациентов с муковисцидозом препарат ивакафтор активен только у лиц, имеющих специфические патогенные мутации в гене трансмембранной регуляции кистозного фиброза (*CFTR*) [5]. Патологическая функция гена *CFTR* при муковисцидозе определяется способностью белка-транскрипта данного гена контролировать трансмембранные каналы, регулирующие поступление и выведение электролитов в клетки организма. Различные мутации в гене *CFTR* вызывают разные типы дисфункции. Например, некоторые мутации просто заставляют ген *CFTR* ничего не производить, вне зависимости от того, открыты каналы или нет. Другие мутации вызывают дисфункцию воротного механизма. Ивакафтор предназначен для открытия каналов на более длительные периоды времени при наличии определённых мутаций, которые приводят к преждевременному их закрытию. Следовательно, ивакафтор оказывает терапевтическое действие только в группе пациентов с муковисцидозом, мутации *CFTR* у которых приводят к этой специфической проблеме трансмембранного обмена ионами [34].

Второй пример связан с применением клеточной иммунотерапии рака [35]. В приведённом ниже примере используются собственные иммунокомпетентные клетки пациента, подвергшиеся генноинженерным манипуляциям, которые способны распознавать уникальные наборы генетических изменений, возникающих в опухолевых клетках конкретного больного раком («неоантигены»). Это лежит в основе так называемой CAR-клеточной терапии. Химерный рецептор антигена (Chimeric antigen receptor, CAR) — это рекомбинантный гибридный белок, сочетающий фрагмент антитела, обладающий способностью очень избирательно связываться с конкретными антигенами, с сигнализирующими доменами, способными активировать Т- или NK-клетки [36]. Терапия цитотоксическими CAR Т-клетками, а позднее CAR NK-клетками является пациент-специфичной, «персонализированной» по двум причинам. Во-первых, неоантигенный профиль пациента уникален, так что цитотоксические Т-клетки, созданные для распознавания и атаки определённого набора неоантигенов, не будут работать у пациента, чья опухоль не имеет этих неоантигенов. Во-вторых, если используются «аутологичные» конструкции, то собственные Т-клетки пациента модифицируются и, следовательно, вряд ли будут работать так же эффективно у другого пациента, хотя предпринимаются попытки создать «аллогенные» конструкции [17, 37].

Персонализация стратегий раннего обнаружения заболеваний

Если человек предрасположен к заболеванию или у него имеется риск развития рецидива заболевания, то за этим человеком следует наблюдать на протяжении всей его жизни. В настоящее время считается, что такой мониторинг следует проводить с использованием «личных пороговых значений», а не «пороговых значений популяции» [38]. Пороговые значения для популяции получены на основе эпидемиологических данных и обследований населения и включают, например, уровень холестерина > 200 мг/дл, который является индикатором риска сердечно-сосудистых заболеваний, или систолическое артери-

альное давление > 140 мм рт. ст., которое служит индикатором гипертонии, увеличивает риск развития инсульта или инфаркта. Персональные пороговые значения устанавливаются на основе персональных значений этих показателей, собранных для человека с течением времени, которые в дальнейшем используются для интерпретации результатов наблюдений. Значительные отклонения от катamnестических или средних унаследованных значений считаются признаком изменения состояния здоровья, независимо от того, превышают ли эти значения пороговые для популяции [39]. Например, при исследовании личных пороговых значений уровня онкомаркера СА125, собранных у ряда женщин с развившимся раком яичников, обнаружено, что во всех случаях, кроме одного, опухолевая патология была бы обнаружена достоверно раньше, если бы применялись индивидуальные, а не популяционные пороговые значения [38]. Авторы показали, что использование персональных пороговых значений позволило бы обнаружить рак яичников в среднем почти на год раньше.

Индивидуальная профилактика заболеваний

Использование генетической информации о пациенте для разработки персонализированных стратегий профилактики заболеваний в настоящее время прочно вошло в научную практику, но ещё не получило широкого распространения в клинической медицине. Существует множество прекрасных примеров того, как использование генетической информации может привести к снижению риска развития заболевания или к уменьшению осложнений от стандартного лечения. В 2012 г. группа учёных из Японии сообщила об улучшении общей выживаемости и снижении риска смерти от колоректального рака (КРР) у пациентов с соматической мутацией в гене *PIK3CA*, принимающих аспирин в послеоперационном периоде, по сравнению с пациентами, у которых рак имел ген *PIK3CA* дикого типа [40]. В 2015 г. появилось сообщение о различном влиянии использования аспирина на риск развития КРР в зависимости от генотипа человека. При этом у людей, обладающих разными генотипами, риск развития КРР при использовании аспирина либо ниже, либо выше, либо не изменялся [41]. Учитывая, что применение аспирина может иметь серьёзные побочные эффекты, связанные с кишечным и внутричерепным кровотечением, было бы идеально ограничить использование этого лекарства для тех людей, у которых прогнозируется высокий риск рецидива опухоли на основе анализа их генотипа.

В 2018 г. опубликовано сообщение об использовании расширенных моделей прогнозирования риска развития КРР. В дополнение к действующим рекомендациям, в которых в качестве переменных используются только возраст и семейный анамнез, было показано, что при использовании информации о воздействии окружающей среды и генетическом профиле человека рекомендации о том, когда начинать скрининг, могут измениться на 12 лет для мужчин и 14 лет для женщин [42]. Точность соответствующих прогнозов относительно индивидуального риска развития КРР была изучена и предполагает, что значение площади под кривой (AUC) для модели, включающей экологические и генетические факторы, где AUC, равная 1,0, предполагает модель с идеальной точностью прогнозирования, составляла 0,63 для мужчин и 0,62 для женщин. Для сравнения, AUC составляет 0,53 для мужчин и 0,54 для женщин, когда учитывается только информация о семейном анамнезе. Таким образом,

Дискуссия

наблюдается значительное улучшение модели, позволяющей прогнозировать риск развития КРП в более сложных, «персонифицированных» моделях, что, несомненно, оправдывает их использование.

Проведение профилактической мастэктомии и овариэктомии у молодых женщин с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* снижает риск развития опухолей в 2 раза [43]. По результатам проспективного исследования, включающего 3772 женщин, выраженный протективный результат овариэктомии заключался в снижении риска развития рака молочной железы (РМЖ) на 82% и наблюдался только у носительниц мутаций *BRCA2* моложе 50 лет [44]. Исследовательская группа PROSE из США также оценивала риск развития рака после риск-редуцирующей мастэктомии. Количество случаев развития РМЖ сравнивали между группой 105 носительниц мутаций *BRCA1* или *BRCA2*, перенёвших превентивную двустороннюю мастэктомию, и группой 378 носительниц мутаций, у которых осуществлялось только наблюдение. РМЖ в первой группе был диагностирован в 2 (1,9%) случаях, во второй — у 184 (48,7%) женщин при медиане наблюдения 6,4 года. Таким образом, билатеральная риск-редуцирующая мастэктомия сократила риск развития болезни приблизительно на 90% [45]. Метаанализ, опубликованный в 2015 г. и насчитывающий 2635 носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, наглядно продемонстрировал, что риск-редуцирующая мастэктомия на 93% снижает риск развития РМЖ [46].

Заключение

Доступность современных биомедицинских технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, метаболомика, тераностика, появление устройств беспроводного мониторинга позволяет осуществлять «персонифицированный» подход к ранней, субклинической диагностике, индивидуализации лечения с целью получения максимальной эффективности и минимальной токсичности терапии, предупреждения рецидива заболевания и его профилактики. Будущие задачи заключаются не только в поиске новых способов разносторонней характеристики пациента, но и в персонализации терапии, создании индивидуальных лекарственных схем и схем профилактики заболеваний.

Наконец, для того, чтобы различные заинтересованные стороны приняли ПМ и начали работать в этой парадигме, необходимо разработать и внедрить более эффективные стратегии обучения и подготовки медицинских работников на всех этапах.

Таким образом, не вызывает сомнений, что будущее — за индивидуализацией подходов к диагностике, лечению и профилактике заболеваний. Существующие векторы развития — стратифицированная и прецизионная медицина — по сути являются промежуточными этапами на пути к истинной персонификации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Erikainen S., Chan S. Contested futures: envisioning “Personalized,” “Stratified,” and “Precision” medicine. *New Genet. Soc.* 2019; 38(3): 308–30. <https://doi.org/10.1080/14636778.2019.1637720>
2. Brown N., Rappert B., Webster A., eds. *Contested Futures: A Sociology of Prospective Techno-Science*. London: Ashgate; 2000.
3. Shah G.L., Majhail N., Khera N., Giral S. Value-based care in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy: challenges and opportunities. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2018; 13(2): 125–34. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0444-z>

4. Davis P.B., Yasothan U., Kirkpatrick P. Ivacaftor. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012; 11(5): 349–50. <https://doi.org/10.1038/nrd3723>
5. Gulland A. Cystic fibrosis drug is not cost effective, says NICE. *BMJ.* 2016; 353: i3409. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3409>
6. Check Hayden E. Promising gene therapies pose million-dollar conundrum. *Nature.* 2016; 534(7607): 305–6. <https://doi.org/10.1038/534305a>
7. Pokorska-Bocci A., Stewart A., Sagoo G., Hall A., Kroese M., Burton H. «Personalized medicine»: what’s in a name? *Per. Med.* 2014; 11(2): 197–210. <https://doi.org/10.2217/pme.13.107>
8. Council conclusions on personalised medicine for patients. *OJEU.* 2015; 58(C421): 2015C421/03:2-5.
9. Nimmesgern E., Benediktsson I., Norstedt I. Personalized medicine in Europe. *Clin. Transl. Sci.* 2017; 10(2): 61–3. <https://doi.org/10.1111/cts.12446>
10. Ginsburg G., Willard H. Genomics and personalized medicine: foundations and applications. *Transl. Res.* 2009; 154(6): 277–87.
11. Nicholls S.G., Wilson B.J., Castle D., Etchegary H., Carroll C.J. Personalized medicine and genome-based treatments: why personalized medicine ≠ individualized treatments. *Clin. Ethics.* 2014; 9(4): 135–44.
12. Schleidgen S., Klingler C., Bertram T., Rogowski W., Marckmann G. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature. *Review. BMC Med. Ethics.* 2013; 14: 55. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-55>
13. Simmons L., Dinan M., Robison T., Snyderman R. Personalized medicine is more than genomic medicine: confusion over terminology impeded progress towards personalized healthcare. *Per. Med.* 2012; 9(1): 85–91. <https://doi.org/10.2217/pme.11.86>
14. Heusser P. “Towards integration of ‘personalised’ and ‘person-centred’ medicine: the concept of ‘integrative and personalised health care’.” In: Vollman J., Sandow V., Wascher S., Schildmann J., eds. *Ethics of Personalised Medicine: Critical Perspectives*. London, New York: Routledge; 2015: 77–86.
15. WHO. Priority medicines for Europe and the World 2013 update; 2013. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf
16. AMS. Realising the potential of stratified medicine; 2013. Available at: <https://acmedsci.ac.uk/viewFile/51e915f9f09fb.pdf>
17. Matthews P.M., Edison P., Geraghty O., Johnson M.R. The emerging agenda of stratified medicine in neurology. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10(1): 15–26. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.245>
18. Chan S., Erikainen S. What’s in a name? The politics of ‘precision medicine’. *Am. J. Bioethics.* 2018, 18(4): 50–2. <https://doi.org/10.1080/15265161.2018.1431324>
19. Juengst E., McGowan M., Fishman J., Setterstein R. Jr. From ‘personalized’ to ‘precision’ medicine: the ethical and social implications of rhetorical reform in genomic medicine. *Hastings Cent. Rep.* 2016; 46(5): 21–33. <https://doi.org/10.1002/hast.614>
20. Katsnelso A. Momentum grows to make ‘personalized’ medicine more ‘precise’. *Nat. Med.* 2013; 19(3): 249. <https://doi.org/10.1038/nm0313-249>
21. Jameson L.J., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *Obstetric. Gynecol. Survey.* 2015; 70(10): 612–4. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000472121.21647.38>
22. Garrod A.E. The Incidence of Alkaptonuria: A study of chemical individuality. *Lancet.* 1902; 160(4137): 1616–20.
23. Mendel J.G. Versuche uber Pflanzenhybriden. In: *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn*. Brno; 1865: 3–47.
24. Fisher R.A. The correlation between relatives on the supposition of mendelian inheritance. *Phil. Trans. R. Soc. Edinb.* 1918; 52(2): 399–433.
25. Carlsten C., Brauer M., Brinkman F., Brook J., Daley D., McNagny K., et al. Genes, the environment and personalized medicine: We need to harness both environmental and genetic data to maximize personal and population health. *EMBO Rep.* 2014; 15(7): 736–9. <https://doi.org/10.15252/embr.201438480>
26. Schork N.J. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med.* 2013; 5(6): 54. <https://doi.org/10.1186/gm458>
27. Patel C.J., Sivadas A., Tabassum R., Preeprem T., Zhao J., Arafat D., et al. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med.* 2013; 5(6): 58. <https://doi.org/10.1186/gm462>
28. Hogben L., Sim M. The self-controlled and self-recorded clinical trial for low-grade morbidity. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1953; 7(4): 163–79. <https://doi.org/10.1136/jech.7.4.163>
29. Weber W.W. *Pharmacogenetics*. Oxford: Oxford University Press; 1997.

30. Lee M.T., Klein T.E. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J. Hum. Genet.* 2013; 58(6): 334–8. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.40>
31. Luzzatto L., Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br. J. Haematol.* 2014; 164(4): 469–80. <https://doi.org/10.1111/bjh.12665>
32. O'Dwyer M.E., Druker B.J. Status of bcr-abl tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* 2000; 12(6): 594–7. <https://doi.org/10.1097/00001622-200011000-00013>
33. Etienne G., Dulucq S., Huguet F., Schmitt A., Lascaux A., Hayette S., et al. Incidence and outcome of BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia patients who failed to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med.* 2019; 8(11): 5173–82. <https://doi.org/10.1002/cam4.2410>
34. Gramegna A., Contarini M., Aliberti S., Casciaro R., Blasi F., Castellani C. From ivacaftor to triple combination: a systematic review of efficacy and safety of CFTR modulators in people with cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(16): 5882. <https://doi.org/10.3390/ijms21165882>
35. Farkona S., Diamandis E.P., Blasutig I.M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016; 14: 73. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5>
36. Gross G., Eshhar Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-tumor toxicities for safe CAR-T cell therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 56: 59–83. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124844>
37. Mohanty R., Chowdhury C.R., Arega S., Sen P., Ganguly P., Ganguly N. CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol. Rep.* 2019; 42(6): 2183–95. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7335>
38. Drescher C.W., Shah C., Thorpe J., O'Briant K., Anderson G.L., Berg C.D., et al. Longitudinal screening algorithm that incorporates change over time in CA125 levels identifies ovarian cancer earlier than a single-threshold rule. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(3): 387–92. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.6691>
39. Schork N.J., Goetz L.H. Single-subject studies in translational nutrition research. *Annu. Rev. Nutr.* 2017; 37: 395–422. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064717>
40. Liao X., Lochhead P., Nishihara R., Morikawa T., Kuchiba A., Yamauchi M., et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(17): 1596–606. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1207756>
41. Nan H., Hutter C.M., Lin Y., Jacobs E.J., Ulrich C.M., White E., et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA.* 2015; 313(11): 1133–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1815>
42. Jeon J., Du M., Schoen R.E., Hoffmeister M., Newcomb P.A., Berndt S.I., et al. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors. *Gastroenterology.* 2018; 154(8): 2152–64.e19. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.021>
43. Rodriguez E., Domchek S.M. The prevention of hereditary breast cancer. *Semin. Oncol.* 2007; 34(5): 401–5. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2007.07.006>
44. Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J., Singer C.F., Moller P., Lynch H.T., et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Natl Cancer Inst.* 2016; 109(1): djw177. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw177>
45. Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T., Neuhausen S.L., van 't Veer L., Garber J.E., et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(6): 1055–62. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.04.188>
46. De Felice F., Marchetti C., Musella A., Palaia I., Perniola G., Musio D., et al. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22(9): 2876–80. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4532-1>