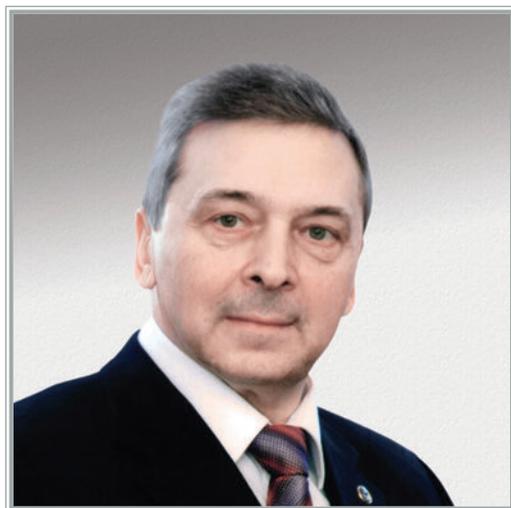


# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА: НА ПОРОГЕ НОВОЙ ЭПОХИ



ДИРЕКТОР ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ  
АКАДЕМИК РАН  
Иван Иванович Дедов

В XXI веке медицину ждет естественное и необходимое преобразование. Каждый пациент страдает и здоровствует по-своему, и эта уникальность раскроется перед врачом на языке геномных и постгеномных технологий.

Персонализированная медицина – дитя множества естественных, точных и общественных наук, и о ее будущем облике всё еще ведутся жаркие дискуссии. В академических кругах и среди практикующих врачей зреют идеи близкого будущего: «медицины персонализированной» (исцелять человека, а не болезнь), «медицины трансляционной» (внедрять достижения прочих наук) и «медицины высокоточной» (лечить с опорой на геномно-постгеномные обоснования). В ближайшие десятилетия в этих пересекающихся плоскостях родится новая медицина, основанная на персональной профилактике, предсказании рисков и прицельной терапии.

В данной статье мы рассматриваем научные предпосылки, а также некоторые клинические, экономические и методические аспекты, сопутствующие эпохе персонализированного врачевания.

Учение об индивидуальном подходе к каждому пациенту существовало уже на заре врачебного искусства. «Гораздо важнее знать то, каков пациент, нежели какова болезнь», – отмечал Гиппократ. Корифей русской терапевтической школы М.Я. Мудров говорил: «Каждый больной, по различию сложения своего, требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же».

Сегодня библиографический индекс PubMed Central предоставляет более 150 тыс. публикаций по запросу «персонализированная медицина». Этот растущий массив знаний сегодня ориентирован на молекулярные технологии, которые открывают перед клиницистом биомаркеры и предикторы на уровне сигнальных путей, геномных, протеомных и метаболомных процессов. Прорывом в этой области стала реализация в 2003 году международного проекта «Геном человека» (The Human Genome Project). Благодаря картированию всех генов и их регуляторных участков возникла фармакогеномика,

позволяющая применять лекарственные средства с учетом генетической уникальности пациента, ограничивая побочные эффекты и снижая стоимость клинических испытаний.

Обобщая опыт, накопленный лабораториями ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» за минувшие 15 лет, мы можем с уверенностью утверждать: ДНК-анализ является зачастую единственно эффективным методом диагностики моногенных заболеваний. Генетическое обследование родственников пациента позволяет поставить диагноз на доклинической стадии и начать терапию с наилучшими шансами на успех, а иногда и предотвратить болезнь (например, с помощью превентивного хирургического лечения)<sup>1</sup>.

В нашей практике молекулярная генетика используется и с прогностическими целями, в частности у новорожденных с дефицитом фермента 21-гидроксилазы, где по генетическому дефекту можно предсказать тяжесть сольтеряющего синдрома.

Молекулярный диагноз влияет и на тактику лечения. Например, при мутации гена *PROPI* у пациента с гипопитуитаризмом и образованием турецкого седла нейрохирургическое лечение обычно не показано, что позволяет ограничиться заместительной гормональной терапией. А у пациентов, чей сахарный диабет вызван дефектом АТФ-зависимых калиевых каналов, анализ генов *KCNJ11* или *ABCC8* определяет возможность отменить инсулинотерапию и перевести пациента на таблетированные сахароснижающие препараты<sup>2</sup>. Это лишь несколько примеров, где молекулярные методы качественно улучшили исход лечения в нашей практике. На сегодняшний день Институт персонализированной медицины на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» активно разрабатывает панели для прицельного секвенирования генов, ориентируясь на принципы высокоточной и персонализированной медицины (ранняя диагностика и дифференцированная тактика). Некоторые из этих панелей представлены в таблице 1.

## Геномные технологии сегодня

За последние 10 лет множество открытий обязано своим происхождением технологиям экзомного секвенирования генома, способным прочесть всю совокупность ДНК, кодирующую белки. Показательно, что наибольшего прогресса удалось достичь в изучении патологий, обусловленных повреждением одного гена.

Среди несомненных успехов:

- выявлены новые подтипы сахарного диабета;
- открыты генетические основы первичной недостаточности яичников, врожденной недостаточности щитовидной железы и дилатационной кардиомиопатии;
- получено множество ценных сведений о других, более редких или орфанных заболеваниях.

Однако экзомное секвенирование представляет большой интерес и в изучении распространенных хронических патологий. С помощью этого метода удалось обнаружить ранее неизвестную роль генетических вариантов в нарушении обмена холестерина, при остеопорозе, сахарном диабете 2-го типа.

Подобные работы определяют новые фармакогенетические цели, открывая дорогу персонализированной терапии социально значимых хронических заболеваний. Так, с помощью экзомного секвенирования были обнаружены варианты гена *PCSK9*, при которых уменьшается риск ишемической болезни сердца за счет снижения в крови уровня липопротеидов низкой плотности. Это открытие позволило создать новый класс препаратов, которые уже получили регистрацию американского надзорного органа FDA.

## Следующий шаг – полногеномное секвенирование

К сожалению, секвенирование экзома не лишено ограничений: прочтению поддается в среднем лишь 85–95% всего объема экзомной информации и почти полностью игнорируются регуляторные области ДНК. Кроме того, предрасположенность к наиболее социально значимым

<sup>1</sup> Тюльпаков А. Роль молекулярной генетики в диагностике и лечении эндокринных заболеваний.

Краткая характеристика моногенных форм наследственных эндокринопатий, диагностированных

в ФГУ ЭНЦ за 15-летний период (1996–2010) // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 57, №1. С. 32.

<sup>2</sup> Там же.



Таблица 1

## ПАНЕЛИ ДЛЯ ПРИЦЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ГЕНОВ

Название панели	Гены, n
СД и гиперинсулинизм	30
Врожденный гипотиреоз	23
Рахит	22
Гипопитуитаризм	24
Гипогонадотропный гипогонадизм	30
Наследственные липодистрофии	17
Аденомы гипофиза	15
Гипокортицизм-электролитные нарушения	38
Нарушения формирования пола	38
Первичный гиперпаратиреоз	11
Примордиальный нанизм	11
Несовершенный остеогенез	13

хроническим заболеваниям (например, сахарный диабет и ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, новообразования) определяется сочетанием множества генетических вариантов. К сожалению, значительная доля подобных мутаций обнаруживается именно во внеэкзонных областях и, следовательно, требует полного прочтения генома.

Национальные и международные проекты полногеномных исследований развиваются по всему миру. Так, проект «1000 геномов» создает референсную библиотеку вариантов человеческого генома. Проект ENCODE («Энциклопедия ДНК-элементов») изучает функции некодирующей (вне-экзонной) области генома. Институтом Сэнгера запущен проект раковых геномов, нацеленный на поиск генетических основ развития онкологических болезней.

Хорошо известно, что результативность геномных исследований пропорциональна числу участвующих пациентов и полноте знаний об этногеографических популяциях. В 2015 году стартовал проект «Российские геномы»<sup>3</sup>, миссия которого включает создание открытой компьютерной базы данных, содержащей анонимную информацию о полногеномных последовательностях по меньшей мере от 3 тыс. мужчин и женщин из разных регионов России, а также описание вариаций в геноме у этих групп, определение особенностей, влияющих на распространение заболеваний<sup>4</sup>.

### За порогом генома: протеомика

Говоря образно, расшифровка генома обнажила исходный код человеческого организма, однако воплощение этого кода в конкретные биологические функции и признаки оставалось загадочным. В 2010 году стартовал проект «Протеом человека» (The Human Proteome Project, HPP)

<sup>3</sup> Oleksyk T.K., Brukhin V. & O'Brien S.J. The Genome Russia Project: Closing the Largest Remaining Omission on the World Genome. Map // GigaScience. 2015. V. 4, №1. P. 53.

официальном интернет-портале <http://genomerussia.spbu.ru>.

<sup>4</sup> Подробную информацию о проекте можно получить на



с целью выяснить локализацию, функцию и взаимодействие всех белков человеческого организма, открывая дорогу к персонализированной протеомике. Эта задача еще амбициознее, чем расшифровка генома, так как на основе 20 тыс. выявленных генов у человека синтезируется около 1 млн разновидностей белка. Такое исключительное разнообразие вызвано сложнейшими процессами рекомбинации ДНК, альтернативного сплайсинга и посттрансляционных модификаций. Данные проекта ложатся в основу так называемой протеомной карты, в пространстве которой идет поиск ассоциаций с заболеваниями для создания новых диагностических и лечебных маркеров.

Россия является участницей проекта HPP наряду с другими странами (США, Франция, Швеция и т.д.). Группы ученых из каждого государства изучают белки, кодируемые генами той или иной хромосомы. Группа российских ученых под руководством академика А.И. Арчакова составляет протеомную карту 18-й хромосомы (285 генов этой группы кодируют около 30 тыс. белков, связанных с развитием более 350 заболеваний, в том числе сахарного диабета, колоректального рака, ревматоидного артрита, шизофрении и многих других)<sup>5</sup>.

## Доказательная медицина и персонализированные методы: как разрешить противоречие?

Главным достижением здравоохранения к концу XX века стала концепция доказательности: любое вмешательство – от постели больного до организации здравоохранения – призвано опираться на скрупулезно обработанные статистические данные. Внедрение доказательной медицины с начала 1990-х годов дало врачам стандарты лечения, основанные на масштабных клинических исследованиях. К сожалению, такой подход при всех его завоеваниях для общественного здоровья не позволяет учитывать индивидуальные характеристики пациента, особенно на генетическом и эпигенетическом уровнях. Цитируя FDA, до 43% больных сахарным диабетом 2-го типа и до 75% онкологических пациентов (среди прочих патологий) не отвечают на медикаментозное лечение. У многих развиваются побочные эффекты (до 2,2 млн человек в год в США), в том числе с летальным исходом (более 100 тыс. смертей в год в США)<sup>6</sup>. Таким образом, концепция «усредненные результаты принять за универсальные» сегодня уже неприемлема. Действительно, каждый пациент хотя бы по некоторым параметрам является редким случаем, и поэтому стандарт, основанный на средних значениях, рано или поздно окажется к нему неприменим. Высокоточная, персонализированная медицина предлагает ровно обратное: набор глубоких массивов данных о каждом индивидууме без статистической мощи многотысячных когорт при этом. Противоречие несомненно, но у него есть решение: геномно-постгеномные исследования должны стать массовыми.

## Инфраструктурные основы персонализации

В 2016 году США развернули амбициозный проект All of Us («Все мы») по созданию беспрецедентной коллекции геномных и постгеномных данных (в сочетании с биотелеметрией от носимой электроники) с числом участников не менее 1 млн и стартовым бюджетом в 215 млн долларов<sup>7</sup>. К январю 2018 года пилотная стадия проекта уже собрала 10 тыс. участников.

Инфраструктура американского проекта сосредоточена вокруг Координационного центра на базе национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) с централизованным биобанком и облачной вычислительной системой. В то же время набор

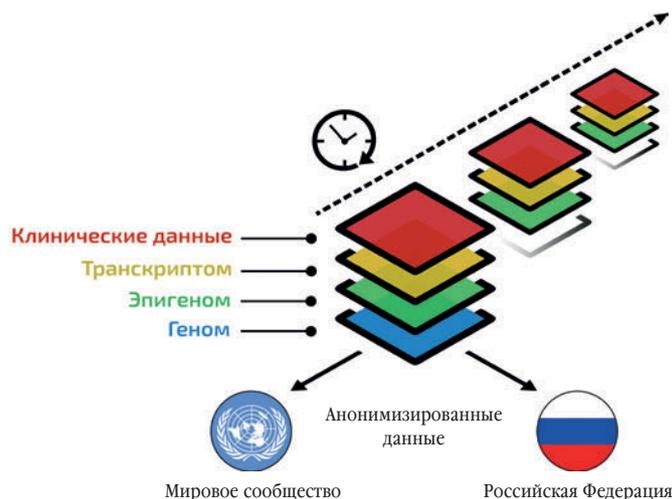
<sup>5</sup> Archakov A. Gene-Centric View on the Human Proteome Project: The Example of the Russian Roadmap for Chromosome 18 // Proteomics. 2011. V. 11. P. 1853–1856.

<sup>6</sup> По материалам отчета за 2013 год Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA). URL: <https://www.fda.gov/oc/2013/08/2013-08-28-13-Personalized-Medicine.pdf>. С. 12.

<sup>7</sup> По данным информационной сводки администрации президента США за 2015 год. URL: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>.



1



БУДУЩЕЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ – ОБЪЕДИНЕНИЕ ГЕНОМНЫХ И ПОСТГЕНОМНЫХ ДАННЫХ В ПРОСПЕКТИВНЫЕ МУЛЬТИОМНЫЕ БИБЛИОТЕКИ

пациентов и профильная обработка данных ложатся на партнерские структуры – преимущественно крупные университеты и клинические центры.

8 февраля 2018 года В.В. Путин, выступая на Совете при Президенте Российской Федерации по науке и образованию, поручил разработать национальную программу геномных исследований. Несомненно, наибольший практический интерес для этой инициативы составят социально значимые полигенные заболевания (сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и ожирение, злокачественные новообразования). Персонализированная система здравоохранения в близком будущем будет опираться на достижения именно в этой области.

Запросу на соответствующую инфраструктуру органично отвечает вновь созданная система национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ). Этим учреждениям поручено совершенствовать систему здравоохранения в пределах своих профильных направлений: с правом научного целеполагания, разработки образовательных программ, создания региональных клинических центров, а также выполнения элементов надзорных функций.

Инфраструктура и ресурсы НМИЦ позволяют:

- эффективно и безопасно собирать и хранить биоматериал, репрезентативный для народов России;
- извлекать информацию по стандартизированной методике;
- вести проспективное наблюдение за профильными когортами, отслеживая динамику заболевания на постгеномном уровне;
- хранить и публиковать в открытом доступе полученные данные, гарантируя их строжайшую анонимность.

Наконец, объединение цифровых хранилищ НМИЦ в единую телекоммуникационную сеть сочетает лучшее в доказательной медицине (статистическая сила) и в персонализации (индивидуальная тактика лечения). Подчеркнем, что ввиду необычайного объема и сложности мультиомных данных необходима государственная программа по стандартизации форматов хранения и протоколов обмена.

Сегодня на базе Института персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» развивается целый комплекс служб, ориентированных на персонализированную терапию: лаборатории геномных и метаболомных исследований, клеточных технологий, клинической иммунологии и иммуногенетики, отделы фармакогенетики и биоинформатики, вычислительный комплекс, биобанк.



Эта структура отвечает нашему долгосрочному видению персонализации как объединения геномных и постгеномных данных в проспективные мультиомные библиотеки: многослойные цифровые системы, интегрирующие геном, эпигеном, транскриптом и клинические данные в когортах социально значимых заболеваний (рис. 1).

## Подготовка медицинских кадров в эпоху персонализации

По всему миру звучат призывы адаптировать медицинские образовательные программы к наступлению геномной эры как на студенческом, так и на постдипломном уровне. Создание системы НМИЦ в этом отношении как никогда своевременно.

Независимо от профиля национального центра переподготовка непременно должна включать основы геномики и введение в биоинформационный анализ. Это даст практикующим врачам главное – способность критически анализировать научную литературу и давать информированные советы пациентам в отношении генетических услуг (включая коммерческое секвенирование, что набирает популярность на потребительском рынке).

Связи с высшими учебными заведениями и собственные институты постдипломного образования позволят национальным центрам знакомить молодых врачей и ученых с методами биоинформационного анализа. Ключевым здесь является право НМИЦ разрабатывать интерактивные образовательные модули. Слушатели курсов смогут работать с реальными массивами геномных и постгеномных данных центра-организатора, в частности самостоятельно использовать программные инструменты для обработки и интерпретации этого уникального материала.

Персонализированная медицина, однако, потребует от врачей не только более глубоких фундаментальных знаний, но и новых коммуникативных и организационных компетенций, а также переосмысленного формата врачебного приема. В последние годы рыночные условия и повсеместное внедрение стандартизированной медицинской помощи поступательно сокращало время, отведенное на общение с пациентом. В условиях персонализированной практики, где от врача требуется не только перекрестный анализ клинических и генетических (а в будущем мультиомных) данных, но и разъяснение этого анализа пациенту, подобное положение дел неприемлемо. Кроме того, опора на цифровую инфраструктуру ставит вопросы о безопасности личных данных пациентов, а стремительное внедрение высоких технологий неизбежно увеличивает личные риски врача. Таким образом, персонализация медицины требует еще и законотворческих инноваций.

Референсным учреждениям, таким как национальные центры, предстоит готовить специалистов к работе в этих новых непростых условиях, а также тесно сотрудничать с государственными структурами для совершенствования нормативно-правовых основ врачебной практики.

## Экономические аспекты персонализированной медицины: вызовы и перспективы

В начале 1990-х годов стоимость секвенирования одного генома составляла до 1 млрд, а еще в 2001 году – около 95 млн долларов. Однако с внедрением высокопроизводительного секвенирования стоимость полногеномного анализа начала стремительно падать, и в июле 2017 года составила всего 1121 доллар. Дальнейшая коммерциализация секвенирования очень скоро преодолет и этот порог. К сожалению, экономические преграды развитию высокоточной и персонализированной медицины не ограничиваются затратами на базовые технологии.

Уже сегодня стоимость лекарственных препаратов ложится тяжелым бременем на государственный и частный бюджет. Так, в США из 12 препаратов, одобренных для лечения онкологических заболеваний, 11 стоят более 100 тыс. долларов в год. Совершенно очевидно, что движение



персонализации с ее сосредоточенностью на узких группах пациентов (а в идеале – на индивидуумах) на начальных этапах может усложнить эту ситуацию.

Анализ, опубликованный в 2017 году в журнале *Science*, рекомендует обособленно рассматривать экономические эффекты каждой персонализированной инновации. Так, новый фармакогеномный маркер, сокращая неэффективные или небезопасные назначения, сужает рыночную нишу целевого препарата. В результате для остальных пациентов цена лечения растет. И, напротив, биомаркеры, дающие персональное предсказание побочных эффектов, снижают и риски и расходы<sup>8</sup>. Например, выбор дозы варфарина на основе генетического теста позволит предотвратить 17 тыс. случаев инсульта и 85 тыс. случаев опасных кровотечений ежегодно с экономией порядка 1,1 млрд долларов<sup>9</sup>. Согласно данным другого исследования, скрининг на полиморфизмы гена *KRAS* позволил бы сократить расходы на лечение больных метастатическим колоректальным раком на 600 млн долларов в год<sup>10</sup>.

В то же время при внедрении новых персонализированных препаратов рынок столкнется с первоначально низкой конкуренцией в каждой новообразованной нише, фактически с микромонополиями, которые будут стремиться повысить цену пропорционально эффективности этих средств. Наконец, многообещающие методы персональной клеточной и генной терапии требуют, в сущности, от лечебных учреждений развернуть в своих стенах маломасштабное производство биологических продуктов, а значит, требуют и вложений в сертифицированное оборудование и лицензии<sup>11</sup>.

Чтобы стимулировать рынок персонализированной терапии, предложено перенять законодательный опыт в области орфанных заболеваний. Так, компании, разрабатывающие орфанные препараты, получают существенные налоговые послабления и продление патентных прав. В свою очередь, в интересах пациентов – потребителей персонализированных услуг изучаются новые финансовые инструменты, в частности аналогичные ипотечному кредитованию. Это позволило бы облегчить бремя единовременных выплат и смягчить реальную угрозу неравного доступа граждан к благам высокоточной медицины.

Обобщая, можно предсказать, что экономическая выгода будет проистекать из высокой эффективности первичной и вторичной персонализированной профилактики, что компенсирует частные и государственные расходы на терапию.

Сегодня трудно не согласиться со словами Р. Снайдермана, одного из основоположников современной концепции персонализированной медицины, который сказал, что здравоохранение достигло кризиса: оно поглощает огромные деньги, оно инерционно, неэффективно и подходит шаблонно даже к поздним стадиям болезни и что выход один – профилактическая, персонализированная, инклюзивная медицина.

Только совместные усилия врачебного и научного сообщества, промышленности, общества и всех ветвей власти сделают эту новую медицину реальностью.

Персонализация медицины – это одновременно область академического знания и процесс, в определенном смысле даже общественное движение. В ее компетенции – как внедрение конкретных технологий, так и вопросы стратегического уровня: реорганизация здравоохранения, экономические условия персонализации, медико-правовые аспекты. Мы убеждены, что все эти смежные вопросы необходимо обсуждать в едином поле, ибо только при участии медицинского сообщества можно гарантировать главное: скрупулезность персонализации как академического учения и гуманность на всех этапах ее воплощения.

<sup>8</sup> Stern A.D., Alexander B.M. & Chandra A. How Economics Can Shape Precision Medicines // *Science*. 2017. V. 355, №6330. P. 1131–1133.

<sup>9</sup> McWilliam A., Nardinelli C., Lutter R. Health Care Savings

from Personalizing Medicine Using Genetic Testing: The Case of Warfarin. 2006. AEI-Brookings GS Joint Center For Regulatory Studies.

<sup>10</sup> Shankaran V. Материалы доклада на Симпозиуме по

гастроэнтерологическому раку (январь 2009). Обзор доступен по адресу: <https://www.medscape.com/viewarticle/586946>.

<sup>11</sup> Stern A.D., Alexander B.M. & Chandra A. How Economics

Can Shape Precision Medicines // *Science*. 2017. V. 355, №6330. P. 1131–1133.