

# ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

---

Академик РАН и РАМН Михаил ПАЛЬЦЕВ,  
первый вице-президент РАМН,  
ректор Московской медицинской академии  
им. М.А. Сеченова с 1987 по 2009 г.

---

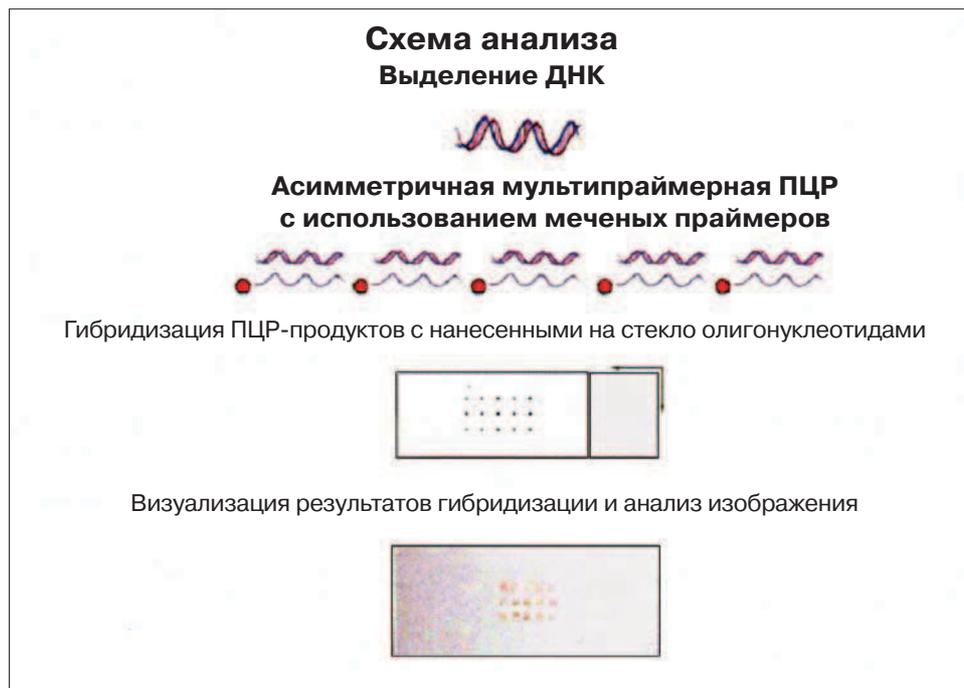
**В последние годы ученые многих стран активно обсуждают концепцию персонифицированной, или предикативной (предупредительной) медицины – она, по прогнозам, способна существенно повысить качество лечения. Раннее выявление рисков возникновения того или иного заболевания у конкретного пациента, оптимальная для него врачебная помощь уже в ближайшей перспективе могут стать реальностью.**

## **«ЛЕЧИТЬ БОЛЬНОГО, А НЕ БОЛЕЗНЬ»**

Сам по себе такой подход не является новым для России. Блестящие врачи прошлого, включая одного из основоположников отечественной терапии Матвея Мудрова (1776-1831), – он разработал схему обследования больного, ввел в практику составление истории болезни – рассматривали каждого пациента как уникальную комбинацию факторов наследственности и приобретенных качеств, проявляющуюся

в специфических условиях жизни. Несомненно, новые знания, накопленные специалистами в последующие годы, способствовали углублению этих представлений\*. Но и после прочтения генома человека в начале XXI в. многие важные вопросы остаются открытыми. До сих пор неизвестно, каким образом относительно небольшое количество генов хранят в себе всю информацию о структурных и функциональ-

\*См.: С. Попов. Медицина завтрашнего дня рождается сегодня. – Наука в России, 2005, № 3 (прим. ред.).



**Алгоритм диагностики с использованием биологических микрочипов.**

ных особенностях организма и обеспечивают столь бесконечное разнообразие людей, населяющих нашу планету. Неясно также, в какой степени геном определяет индивидуальность каждого из нас и какое воздействие окружающих факторов модифицирует проявления генотипа.

Конечно, эти вопросы — предмет интереса фундаментальной науки, но ответы на них напрямую связаны с практикой лечения. Вот лишь один пример. В 1970-х годах врачи в нашей стране и за рубежом обнаружили, что при введении анестезирующего препарата сукинилхолин, по окончании предполагаемого срока его действия, часть больных просыпается легко, без каких-либо последствий для организма, но есть и такие, кто после пробуждения испытывает затруднения при дыхании и остается временно бездвиженным. При обследовании последних было выявлено, что они обладают генетически обусловленной замедленностью метаболизма этого препарата. Как позже выяснилось, примерно 1 из 3500 человек несет две копии генов, приводящих его в группу риска с проявлением описанных побочных явлений. Этот случай был одним из первых, показавших наличие прямых связей между генетическими вариациями и индивидуальной реакцией пациента на лекарственные препараты. С тех пор накоплен огромный объем информации, связанной с генетически обусловленными особенностями метаболизма отдельных химических соединений у разных людей, что помогает объяснить, почему один и тот же препарат эффективен для одного больного, не оказывает никакого действия на другого и токсичен для третьего. Аналогичные причинные связи, пока не до конца ясные,

играют ключевую роль в возникновении конкретного заболевания, имеющего типичные симптомы у различных больных. Так, оказалось, что повышенные риски развития болезни Альцгеймера и рака молочной железы связаны с генетическими особенностями, передающимися по наследству. Схоже объясняется появление рака легкого у одних курильщиков и его отсутствие у других.

Между тем доминирующим в дифференциальной диагностике патологий и сегодня остается давно устоявшийся подход, предполагающий, что после постановки диагноза все дальнейшие усилия врача направлены на лечение «болезни» как комплекса симптомов, причем сам пациент как бы отделяется от психосоциального контекста, его особенности не учитываются. Тогда все усилия безуспешны в борьбе с «заболеванием» как динамическим процессом, при котором индивидуальные характеристики больного влияют на прогноз его течения и эффективность терапии.

В 1990-х годах специалист в области функциональной медицины Лео Голланд (США) предложил иной подход, получивший название «Пациент-ориентированная диагностика и лечение». В этой модели составление многофакторной базы данных на каждого пациента предполагает учет его биологических и психосоциальных особенностей. При этом общая картина складывается из множества деталей — результатов анализа работы различных систем организма, в необходимых случаях — на молекулярном уровне, наличия наследственных патологий и даже... описания особенностей отношений в семье. В итоге врач интегрирует поведенческие, метаболические,

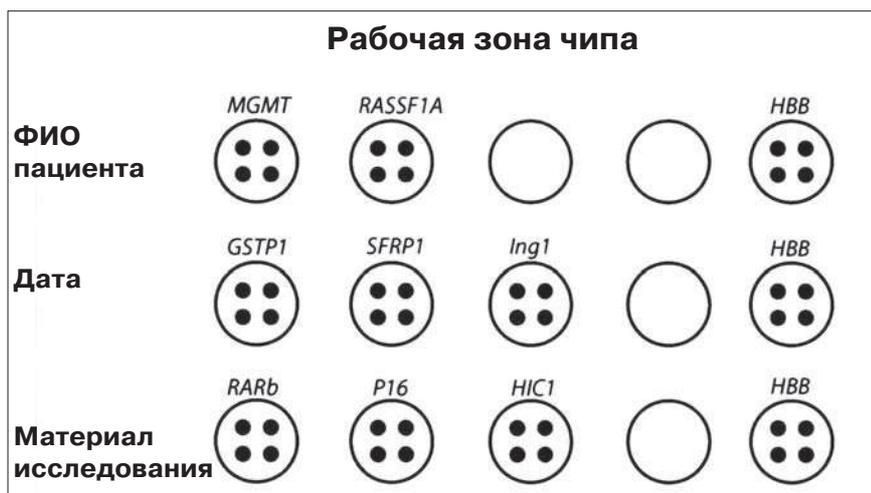


Схема микрочипа для диагностики аномального метилирования (модификации молекулы ДНК) генов, вовлеченных в канцерогенез.

конституциональные, экологические факторы с фундаментальными методами дифференциальной диагностики болезней. Напомню, что само слово «diagnosis» в его первоначальном значении с греч. — «узнать насквозь», «узнать до конца, тщательно». Именно это значение возвращается понятию «диагностика» в модели Голланда. И принцип Мудрова «лечить больного, а не болезнь» воплощается на новом уровне с помощью самых передовых технологий.

Годом рождения персонифицированной медицины можно назвать 1998-й, когда сам термин «*personalized medicine*» впервые появился в названии монографии американского исследователя Кевала Джейна. Новое направление неразрывно связано с молекулярной медициной, во многом обеспечивающей развитие соответствующих инновационных технологий, — они базируются на клеточных и биомолекулярных методах и средствах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации.

Подчеркнем: для персонифицированной медицины важными остаются три классических аспекта: профилактика патологического состояния, диагностика и лечение в случае его возникновения. Рассмотрим их подробнее.

### ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Она включает в себя поиск генетически обусловленной предрасположенности к развитию тех или иных болезней, так называемых «слабых мест» организма. Следует выделить несколько основных направлений исследований, которые могут быть актуальными для решения вопроса о том, насколько индивидуальные особенности человека важны для лечения с точки зрения предикативной медицины.

Предстоит детально определить генетическое своеобразие человека как вида, отличающего его от прочих представителей животного мира, составить генетическую карту *Homo sapiens*. Пока неясно, какие именно гены делают человека человеком, а болезнь — человеческой, т.е. связанной со специфическими био-

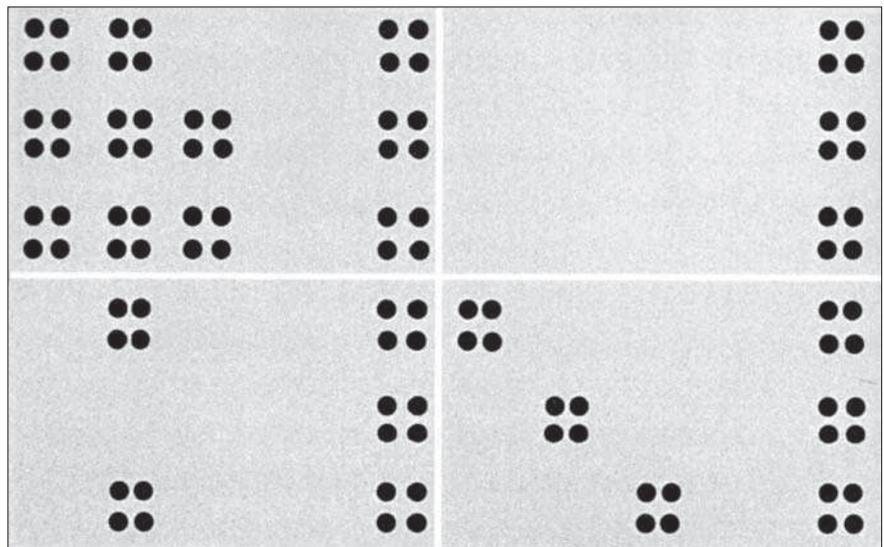
социальными и прочими факторами. Есть потребность и в составлении такого же документа «идеального здоровья» для представителей различных рас (наций) и их сравнительный анализ. Помимо того нужны индивидуальные генетические карты с определением наследственной предрасположенности индивидуума к социально значимым заболеваниям (иммунодефицитным состояниям, онкологическим, эндокринным, психическим патологиям, инфаркту миокарда, инсульту и др.). В числе задач — определение носителей мутаций часто встречающихся моногенных заболеваний (фенилкетонурия\*, муковисцидоз\*\* и др.) и доминантных заболеваний с поздним «дебютом» (болезнь Альцгеймера, диабет, наследственные формы рака молочной железы и др.). Нуждается в выявлении и индивидуальная чувствительность к повреждающему действию ксенобиотиков (алкоголя, наркотиков, ионизирующего излучения, химических, биологических факторов, в том числе вирусов). Наконец, идея необходимости исследования генетического статуса как отдельных пациентов, так и контингентов больных должна найти поддержку практических врачей разного уровня.

Персонифицированная профилактика позволит дать конкретные рекомендации по предупреждению указанных заболеваний (диспансерное наблюдение и ранняя регистрация, применение соответствующих немедикаментозных и медикаментозных методов). Например, выявление риска развития злокачественных опухолей обуславливает необходимость данным категориям лиц проходить более частые диспансеризации (два раза в год) с обязательным проведением скрининговых тестов (маммография, рентгенография легких, гастродуоденоскопия (обследование по-

\*Фенилкетонурия — наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина, что приводит к тяжелому поражению центральной нервной системы (прим. ред.).

\*\*Муковисцидоз — системное наследственное заболевание, в основе которого лежит генная мутация, характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжелым нарушением функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта (прим. ред.).

**Примеры анализа образцов  
клинического материала  
с применением микрочипа  
низкой плотности  
для анализа метилирования.**



лости желудка и двенадцатиперстной кишки), определение простатоспецифического антигена, мазок шейки матки, клинический анализ крови и т.д.). Это поможет диагностировать их на ранних стадиях, когда возможно высокоэффективное лечение. Следование другим рекомендациям (отказ от курения, диета, советы по профессиональной ориентации) той же категорией пациентов будет способствовать снижению риска онкологических заболеваний (рак легких, толстой кишки). Указанные тесты в перспективе необходимо проводить для всего трудоспособного населения.

### **ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА**

Существенное место в концепции персонифицированной медицины (как уже отмечалось, многие специалисты рассматривают ее как важное направление медицины молекулярной) занимает диагностика на основе биомаркеров, т.е. биологических соединений, свидетельствующих о наличии какого-либо специфического расстройства или подверженности ему. Сегодня врач получает их на уровне клеток и субклеточных структур, но с развитием аналитических методов доступны станут маркеры на уровне генома, транскриптома\*, протеома\*\* и метаболома\*\*\*. Комплекс таких «индикаторов» поможет установить индивидуальный статус здоровья человека, спрогнозировать риск развития заболевания, его течение.

В настоящее время усилия ученых направлены на поиск молекулярных биомаркеров, разработку соответствующих тест-систем. И вот реальный результат:

\*Транскриптом — совокупность всех транскриптов (молекул РНК), синтезируемых одной клеткой или группой клеток (*прим. ред.*).

\*\*Протеом — совокупность белков (протеинов) организма (*прим. ред.*).

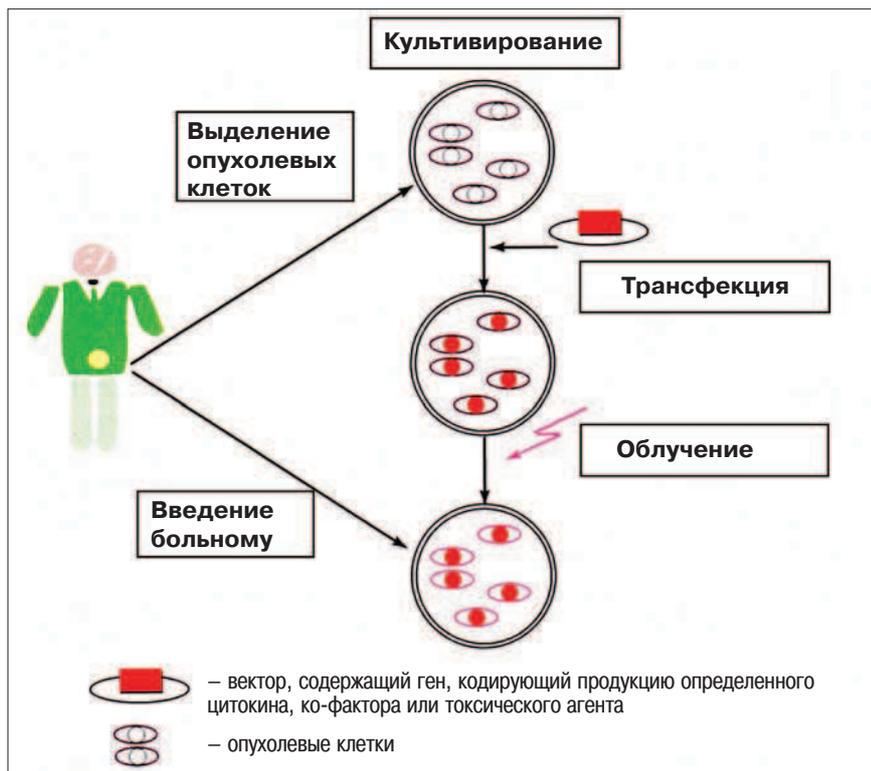
\*\*\*Метаболом — полный набор низкомолекулярных метаболитов (промежуточных продуктов обмена веществ, гормонов и других сигнальных молекул), которые могут быть найдены в биологических образцах (*прим. ред.*).

Научно-исследовательским институтом молекулярной медицины Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова\* (с 2010 г. — Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) совместно с Институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино, Московская область) налажен крупномасштабный выпуск биочипов, биохимических наборов для их проявления, а также чип-детекторов с оригинальным программным обеспечением.

Конечно, при создании таких систем необходимо четко представлять себе характер биологического материала, анализируемого в диагностических лабораториях, в частности, онкологического профиля. В подавляющем большинстве случаев — это парафинизированные блоки, содержащие фиксированную формалином ткань опухоли. Вторым типом биоматериала для ранней диагностики и мониторинга онкологического процесса в обозримом будущем будет плазма крови обследуемых. Оба указанных типа образцов непригодны для анализа на базе классических экспрессионных микрочипов (как показывает европейский опыт, независимо от плотности нанесения зондов). Тем не менее эти же пробы становятся доступны для анализа содержащихся в них нуклеиновых кислот, пройдя процедуру амплификации (увеличения числа копий ДНК) — в таких случаях применяют микрочипы низкой плотности. Их пилотные варианты для исследования «сбоев» в генах *MGMT*, *RASSF1*, *GSTP1*, *RARβ*, *CDKN2A*, *SFRP1* и *HIC1*, причастных к возникновению раковых опухолей, были созданы в упомянутом НИИ молекулярной медицины.

Молекулярная диагностика весьма эффективна при наследственных формах рака, например, ретинобластоме. Для нее характерна опухоль сетчатки глаза, причем злокачественное новообразование быстро метастазирует в соседние области и ткани. По-

\*См.: М. Пальцев, А. Иванов, В. Киселев. От молекул болезни до молекул здоровья. — Наука в России, 2006, № 1 (*прим. ред.*).



**Генная терапия ex vivo  
в лечении опухолевых заболеваний.**

является в период внутриутробного развития или в первые 2-3 года жизни. Эффективное лечение и сохранение жизни ребенка возможно лишь при раннем обнаружении. С этой целью в НИИ молекулярной медицины проведено комплексное молекулярно-генетическое обследование патологии в гене *RBI* (в норме он подавляет развитие раковых клеток) у пациентов с различными формами ретинобластомы. Причем мутации этого гена обнаружены у 90 % из них. Всего диагностика проведена более чем у 200 пациентов и членов их семей. Наследственный характер мутаций подтвержден более чем в 30 % случаев, что свидетельствует: эффективное выявление предрасположенности к этой патологии вполне реально.

Диагностика на предсимптомных стадиях позволит распознавать не только редкие формы рака, но и некоторые нервные и психические расстройства, в настоящее время определяемые лишь на основе клинических симптомов. Все это станет предпосылкой для разработки эффективных способов лечения.

### ПЕРСониФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

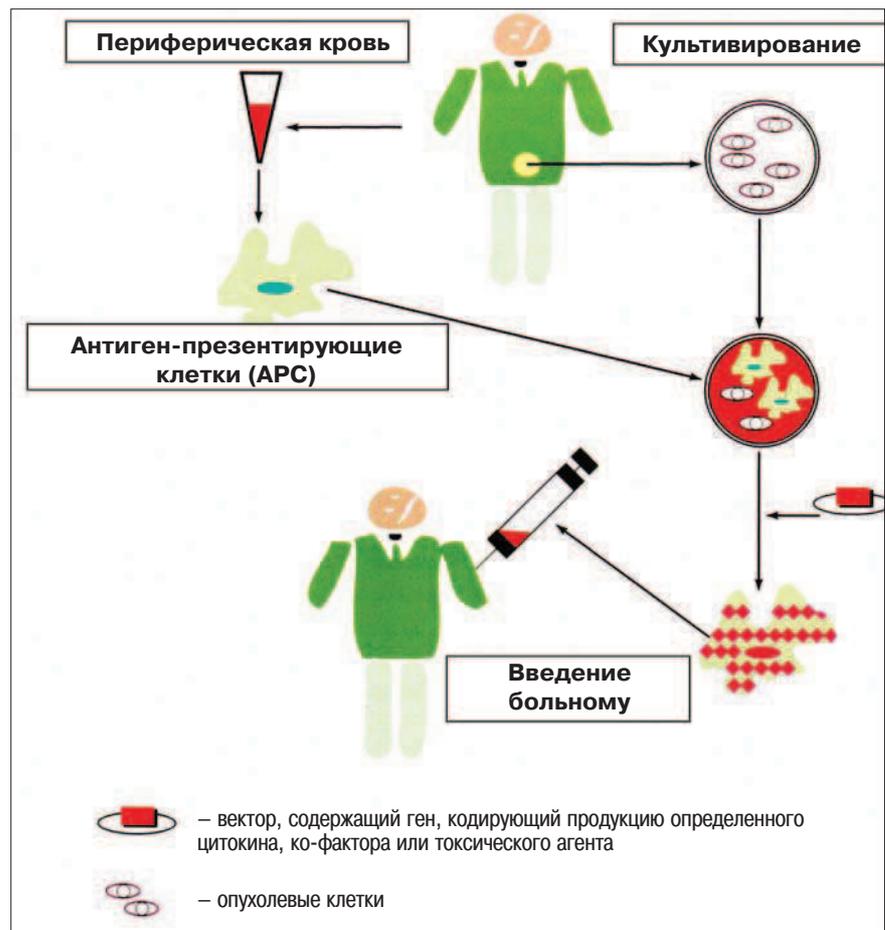
Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования указывают на недостаточную эффективность лекарств при различных заболеваниях: по данным Всемирной организации здравоохранения такие препараты вообще неэффективны в среднем у 40% больных. Но это при стандартном подходе к пациентам. Индивидуализированная же диагностика возникшего патологического состояния предпола-

гает персонализированный выбор лекарственных средств. Выявив генетические особенности больного, врач выберет самый эффективный и безопасный препарат, его дозу. Такой подход применим в кардиологии, пульмонологии, ревматологии, психиатрии, неврологии, онкологии, трансплантологии, других областях медицины. Он не только повысит эффективность терапии и снизит частоту нежелательных реакций, но и уменьшит расходы на дорогостоящие лекарства, которые при эмпирическом выборе могут оказаться неподходящими для данного пациента.

Важное направление персонифицированной медицины — выявление полиморфизмов (различий) ключевых генов, определяющих тактику борьбы со многими заболеваниями. Например, эффективность лечения некоторых видов рака зависит от наличия мутаций генов *KRAS*, *p53*, *HER2* и др.

В последние годы индивидуальный подход активно используют и в клеточной терапии онкологических заболеваний. Актуальность данного направления обусловлена высокой устойчивостью опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим препаратам. В связи с этим создание вакцин «с личным адресом» может повысить эффективность лечения таких патологий. И в НИИ молекулярной медицины ведут поиск персонифицированных схем противораковой терапии. Каковы же их особенности?

Опухолевые клетки больного культивируют в присутствии вектора, содержащего ген, кодирующий продукцию какого-либо цитокина (пептидной регуляторной молекулы) или токсического продукта. На



**Вакцинация с применением антиген-презентирующих клеток.**

следующем этапе их, после трансфекции\*, культивируют для увеличения количества, а затем подвергают радиоактивному облучению, в итоге они теряют способность к делению и распространению в организме. Затем их вводят больному, в результате чего активизируется иммунная система, распознающая белок, продуцируемый трансфецированными клетками, что приводит к уничтожению клеток опухоли.

К инновационным можно отнести способы создания индивидуальных клеточных вакцин и регуляции иммунного ответа с применением дендритных клеток\*\* и методы адаптивной иммунотерапии. В многочисленных клинических испытаниях, а на сегодня опробовано уже более 1000 препаратов на основе таких клеток, продемонстрирована безвредность, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов и эффективность их использования при меланоме, почечно-клеточной карциноме, раке предстательной железы, опухолях желудочно-кишечного тракта и других локализаций, в том числе и в детской онкологии. Иммунотерапия с применением аутологичных (происходящих из организма самого пациента) дендритных клеток, как показывают испытания,

\*Трансфекция – процесс введения чужеродной нуклеиновой кислоты в клетки человека и животных (прим. ред.).

\*\*Дендритные клетки – тип клеток иммунной системы (прим. ред.).

обеспечивает эффективный клинический результат не менее чем в 30% случаев. А в НИИ молекулярной медицины продолжают работы по повышению эффективности указанных вакцин. Конечная цель – разработка методов клеточной терапии любых типов рака. Наиболее перспективны в этом отношении антиген-презентирующие клетки\* – в условиях *in vitro* они трансфецируются вектором для борьбы с опухолевыми клетками, а затем вводятся больному.

Одним из аспектов персонализированной медицины станут методы лечения на основе аутологичных стволовых клеток. Такие технологии уже широко применяют для лечения сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, для нужд регенеративной медицины.

\*Антиген-презентирующие клетки – гетерогенная популяция лейкоцитов с выраженной иммуностимулирующей активностью; локализованы в коже, лимфатических узлах, селезенке, слизистых оболочках, тимусе (прим. ред.).

*Иллюстрации предоставлены автором*