

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 614.2

ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДИКТИВНО-ПРЕВЕНТИВНУЮ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННУЮ МЕДИЦИНУ: ОПЫТ ПРОШЛОГО И РЕАЛЬНОСТИ ДНЯ ЗАВТРАШНЕГО

С. В. СУЧКОВ^{1,2}, Н. В. СТАВИЦКАЯ³, А. NOTKINS⁴, Ю. М. ЛОПУХИН⁵, F. BUNZ⁶, Ю. В. БЕЛОВ⁷,
K. PAYNE⁸, J. CREEDEN⁹, Т. А. БОДРОВА¹⁰, V. COSTIGLIOLI⁶, H. ABE¹⁰, O. GOLUBNICHAJA⁶

INTRODUCTION TO PREDICTIVE, PREVENTIVE AND PERSONALIZED MEDICINE: PAST EXPERIENCE AND FUTURE REALITY

S. V. SUCHKOV^{1,2}, N. V. STAVITSKAYA³, A. NOTKINS⁴, YU. M. LOPUKHIN⁵, F. BUNZ⁶, YU. V. BELOV⁷,
K. PAYNE⁸, J. CREEDEN⁹, T. A. BODROVA¹⁰, V. COSTIGLIOLI⁶, H. ABE¹⁰, O. GOLUBNICHAJA⁶

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

²Европейская ассоциация предиктивно-превентивной и персонализированной медицины (EPMA), г. Брюссель, Евросоюз

³НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

⁴National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA

⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁶НИИ физико-химической медицины ФМБА РФ, г. Москва

⁷Institute of Population Health and Health Economics, University of Manchester, Manchester, UK

⁸Высшая школа экономики, г. Москва

⁹Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, Switzerland

¹⁰ISPM (International Society of Personalized Medicine), Tokyo, Japan

1. Актуальность проблемы и немного истории

Формирование политики в сфере охраны и укрепления индивидуального здоровья является одной из приоритетных задач национальных систем здравоохранения. Несмотря на это, демографические показатели в РФ сохраняются на неудовлетворительно низком уровне по сравнению с аналогичными показателями экономически развитых стран, иллюстрируя, тем самым, неблагоприятную для России демографическую ситуацию. А доминирующая по сей день «ремонтная» медицина, будучи консервативной и необоснованно дорогой, безжалостно поглощает государственные резервы, не давая возможности сохранять здоровье будущих поколений. Так сложилось исторически и, следуя принципам Галена и Гипократа, оставалось неизменным на протяжении многих веков.

Причинами кардинального перелома во взглядах на роль и место медицины в структуре охраны здоровья, произошедшего на рубеже 80-90-х годов, послужили два фактора, а именно:

- итоги многолетних исследований Института экономики США, продемонстрировавшие несостоятельность существующей модели здравоохранения на фоне катастрофического роста доли уже заболевших людей и, в первую очередь, хроников и инвалидов;
- активное внедрение в практику достижений *фундаментальной биомедицины и инстру-*

ментов трансляции, позволяющих проникать внутрь биоструктур, открывая пути для визуализации очагов поражения, ранее скрытых от глаз врача-клинициста.

Тенденции развития современного здравоохранения плотно концентрируются вокруг активно разрабатываемого направления, получившего название (рис. 1) *предиктивно-превентивной и персонализированной медицины* (ПППМ).

Немного истории. В 2004 г. впервые была основана «Коалиция персонализированной медицины», получившая мандат на развитие и уже в



Рис. 1. ПППМ – модель здравоохранения будущего

следующем 2005 г. подтвержденная крайне позитивной оценкой на Всемирном экономическом форуме в Давосе. А в марте 2007 г. в Конгресс США был внесен законопроект «О геномной и персонализированной медицине».

Одновременно Национальные институты здоровья по предложению директора и основателя программы «Геном человека» Ф. Коллинза включили ПППМ в пятерку самых приоритетных областей развития медицины. Все это стало невиданным по мощи толчком для развития вышеуказанного направления в ряде университетов (рис. 2) – Дюк, Гарвард, Йель и др., а также Центре военно-космических сил США были созданы специализированные сегменты и даже кафедры ПППМ.

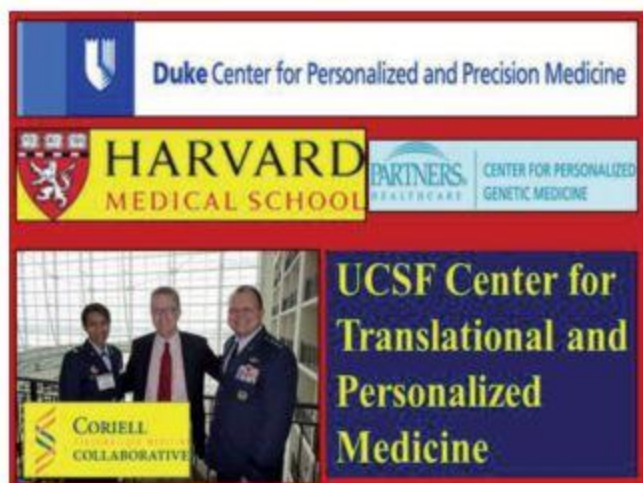


Рис. 2. Калейдоскоп активности в сфере организации и создания национальных и международных исследовательских центров ПППМ

Университет Джона Гопкинса принял решение об открытии междисциплинарного Центра персонализированной медицины, получив для этой цели от Конгресса США и частных инвесторов грант в размере 500 млн долларов. И, подводя итоги, министр здравоохранения США Майкл Левитт заявил: «В предстоящие годы знания, основанные на принципах и технологиях ПППМ, смогут обеспечить принципиально новую модель здравоохранения в целях укрепления здоровья нации».

В 2011 г. в Бонне прошел Первый Европейский конгресс, учредив *Европейскую ассоциацию (EPMA)* и дав жизнь новому международному журналу *EPMAJ* (рис. 3).

Одновременно было создано и *Международное общество персонализированной медицины (ISPM)*, а также журнал *Personalized Medicine Universe* (рис. 4).

В сентябре 2013 г. в Брюсселе состоялся Второй международный конгресс EPMA, на котором была представлена сформированная под эгидой EPMA молодежная исследовательская группа, состоящая из студентов и аспирантов Первого

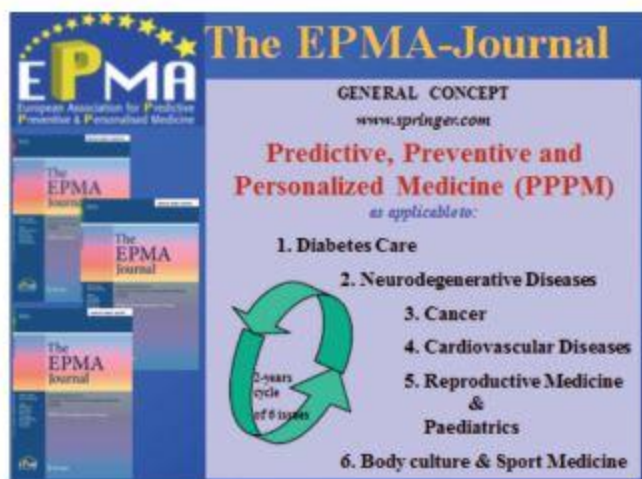


Рис. 3. Европейская ассоциация предиктивно-превентивной и персонализированной медицины (EPMA) в сфере активной политики по конструированию модели ПППМ и внедрению в реальную практику



Рис. 4. ПППМ и ее отражение в мире современной научной журналистики

МГМУ им. И. М. Сеченова и других российских и западных университетов (рис. 5).

Причиной перелома в здравоохранении послужило активное внедрение в практику достижений фундаментальных наук, позволяющих проникать внутрь биоструктур и создавать в них условия для визуализации очагов поражения, скрытых от глаз врача-клинициста. По мнению мирового лидера в области ПППМ профессора Н. Роуза, «...ПППМ станет началом глобальной реструктуризации всей системы здравоохранения...».

Именно это звено – звено ПППМ, основанное на раннем (*доклиническом*) выявлении заболевания и последующих *превентивных* мероприятий, способно реально стабилизировать показатели заболеваемости и снизить инвалидность среди трудоспособного населения, существенно сократив при этом традиционно высокие расходы на лечение уже заболевших людей. По выражению



Рис. 5. Молодежная исследовательская группа EPMA, состоящая из студентов и аспирантов Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и других российских и зарубежных университетов

великого французского врача Рене Лериша «...болезнь – это драма в двух действиях: причем, первое (длинное) происходит при погашенных свечах в тишине наших органов и тканей и лишь во втором (коротком) появляется боль и другие зримые явления...».

Основы ПППМ были заложены французским ученым Доссэ, которому удалось обнаружить четкую связь между определенным набором генов и заболеваниями, имеющими сложную и неоднозначную природу [например, сахарный диабет (СД)], что послужило началом разработки геномных технологий. В основу ПППМ положены не «принципы отчуждения», а «принципы содружества» больного и природы, врача и природы, больного и врача, больного как объекта лечения и его самого как субъекта лечения.

Здравоохранение нового (интенсивного) типа основано на принципах ПППМ и интегративной медицины, противоположных традиционным принципам «гиппократовской» и/или «галеновской» медицины, а именно: лечение не болезни, а целостного организма с опорой на сочетанное использование по ходу оздоровления патогенетически ориентированных технологий с объединением усилий врача и пациента.

Для достижения вышеуказанной цели – разработки и претворения на практике концепции ПППМ – должна быть создана принципиально новая стратегия, основанная на доклиническом и/или предиктивном выявлении биоиндикаторов скрытой патологии задолго до проявления признаков болезни. Такого рода стратегия дает врачу реальную возможность вовремя принимать превентивные меры, персонализация которых может оказать существенное влияние на демографическую ситуацию, что, в частности, активно поддерживается и пропагандируется Еврокомиссией,

Национальными институтами здоровья (NIH, Bethesda, MD, USA) и Фармкомитетом (FDA) США.

2. Задачи ПППМ

1. Выявление признаков заболевания на стадии **доклинической** патологии с идентификацией мишеней, адекватных для **фармакопревенции**.

2. **Фармакокоррекция** выявленных нарушений с целью **превенции**, что относится к категории превентивных мероприятий, способствующих подавлению патологического процесса на **доклинической** стадии.

3. Внутренняя архитектура ПППМ

ПППМ оперирует достаточным арсеналом лечебно-диагностических и реабилитационных средств и инструментов принципиально новых генераций, необходимых для итоговой оценки предрасположенности пациента или обследуемого лица из группы риска к развитию той или иной формы патологии желательна на **доклинической** стадии. Далее осуществляется разработка оптимального протокола фармакопревентивных мероприятий с учетом роли и места факторов предикции и прогноза заболевания независимо от стадии последнего.

3.1. Сегмент предиктивной медицины

Предикция, как начальный инструмент ПППМ, предусматривает прогнозирование стадийности в развитии заболевания, а тщательное исполнение предиктивных мер позволяет паре врач – пациент действовать совместно и активно. От пациента, в частности, такой подход потребует своевременной коррекции образа жизни с регулярным наблюдением у специалиста-превентолога.

Предикция служит не столько целям лечения заболевшего человека, сколько защите здоровой личности, в связи с чем основной задачей ПППМ является оценка индивидуального риска развития того или иного заболевания. Таким образом, предиктивный подход меняет саму парадигму медицины, откуда следует, что основная цель предиктивного сегмента – научить человека жить в гармонии со своими генами.

3.2. Сегмент превентивной медицины

Основная цель превентивного сегмента – здоровый образ жизни, чем она, собственно, и близка к учению Эпикура. Более того, превентивная медицина – это не только философия, но и альтернативная идеология и даже методология здравоохранения, суть которых заключается в управлении состоянием индивидуального здоровья и резервами конкретного организма. Превентивная медицина противостоит традиционной лечебно-

паллиативной медицине, выходя далеко за границы общепринятой инфраструктуры практического здравоохранения, которое до сих пор ориентировано лишь на совокупную массу населения, а не на конкретного индивидуума или пациента.

3.3. Персонализированная (персонифицированная) медицина

Персонализированная (персонифицированная) медицина – сравнительно новая отрасль здравоохранения, годом рождения которой можно назвать 1998-й, когда сам термин «personalized medicine» впервые появился в названии монографии американского исследователя Кевала Джейна. Новое направление неразрывно связано с трансляционной медициной, во многом обеспечивающей развитие инновационных технологий, которые базируются на биомолекулярных методах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Иными словами, персонифицированный сегмент ПППМ – это сегмент лечебно-диагностических мероприятий, разработанных для конкретного пациента, основанный на результатах исследования индивидуальных геномов, протеомов и метаболомов.

ПППМ, как отрасль, располагает достаточным арсеналом средств принципиально новых поколений, необходимых для оценки наследственной предрасположенности пациента или обследуемого лица из группы риска к развитию той или иной формы патологии. А результаты соответствующих исследований, подвергнутые компьютерной обработке, будут использоваться в создании единых информационных баз, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья.

Что же должна сделать современная диагностика для решения задач ПППМ?

Во-первых, уметь своевременно определять генетическую предрасположенность к возникновению типовой патологии.

Во-вторых, с высокой достоверностью определять количественный показатель риска возникновения такой патологии, когда она еще находится в бессимптомном состоянии, что позволит проводить мероприятия, предупреждающие развитие заболеваний.

И, в-третьих, за счет динамического скрининга **биомаркеров** и **биопредикторов** проводить и отслеживать реакции организма на терапию и хирургическое вмешательство.

Эти задачи уже решаются благодаря революционным достижениям системной и многомерной биологии (high dimensional biology) и трансляционной медицины (ТраМед). И основой ПППМ становятся базовые алгоритмы, позволяющие использовать для целевых мероприятий структуру поликлиник. Такие алгоритмы необходимы для определения генетической предрасположенности к возникновению конкретной патологии, до-

стоверно оценивая количественные показатели риска, а также для контроля ответных реакций со стороны лиц из группы риска на превентивные мероприятия.

4. Фундаментальные основы ПППМ

Фундаментальную основу ПППМ составляют геномика, протеомика, метаболомика и инструменты математического моделирования, относящиеся к категории биоинформатики.

4.1. Геномика

Общие принципы построения и функционирования геномов изучает **геномика**, анализируя структуру ДНК с помощью **секвенирования** и анализа **генетических полиморфизмов** (рис. 6).

Представления о генетическом полиморфизме, которым объясняются изменения следующего уровня – в протеоме, и составляют концептуальную основу ПППМ (рис. 7).

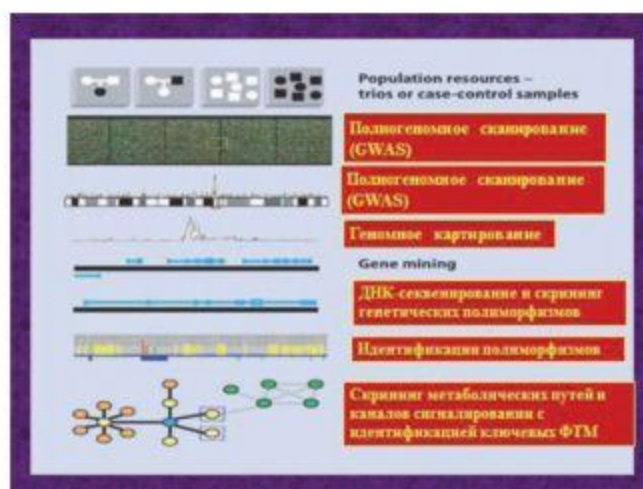


Рис. 6. Методический арсенал геномики



Рис. 7. Природа геномных вариаций (в основе – многообразие SNP-полиморфизмов)

Стратегической же целью геномики является получение данных о потенциальных свойствах клетки, которые на уровне генома не полностью реализованы на текущий момент времени. Знания же о таких свойствах позволяют конструировать ПППМ-аффилированные алгоритмы принципиально новых генераций и в дальнейшем – идентифицировать фармакотерапевтические мишени (ФТМ-К) с созданием на их основе инструментов превентивной генотерапии. Так, например, идентификация лиц, генетически предрасположенных к появлению побочных реакций на лекарственный препарат, жизненно необходимо, и генетическое тестирование, в основу которого положены панели геномных биомаркеров, медленно, но верно входит в ежедневную практику, формируя новое направление в деятельности врача – *фармакогеномику* (рис. 8).



Рис. 8. Иллюстративное отражение содержания фармакогеномики как отрасли ПППМ

Для справки: и сам генотип, и приобретенные генетические изменения влияют, помимо прочего, на восприятие ЛП, определяют параметры эффективности терапии, длительность действия, побочные эффекты, а также могут обусловить устойчивость клеток к лекарственным препаратам, либо, наоборот, их повышенную восприимчивость. Неблагоприятные реакции на лекарства стоят на 5-м месте среди причин смертности в США, а ежегодная стоимость обслуживания неблагоприятных реакций достигает 120 млрд долларов в год, что превышает ежегодную стоимость всех затрат на лечение.

Таким образом, используя адресный протокол *геномного сканирования*, а также информацию, полученную из трех основополагающих источников – *генеалогического древа, анамнеза болезни, анамнеза жизни*, – следует выявить лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания,

сформировав для второго этапа соответствующие группы риска.

При этом анализ ассоциаций генетического полиморфизма с конкретным заболеванием, построение для каждого мультифакториального заболевания генной сети с идентификацией в этой сети центральных генов и генов-модификаторов составляют геномную основу ПППМ (рис. 9).

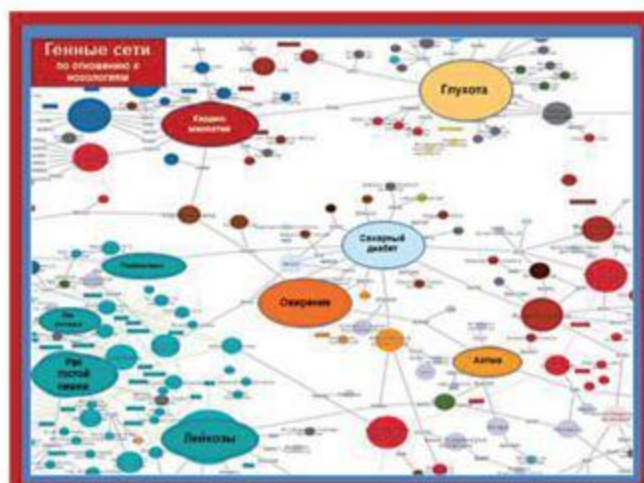


Рис. 9. Архитектоника генных сетей и их место в развитии мультифакториального заболевания

При этом, однако, разные гены имеют различную степень участия в развитии конкретной формы патологии: наряду с главными (ключевыми) генами, существуют второстепенные и т. д. Объединяя роли всех участников генетического влияния в единую картину можно с большой степенью достоверности определить с прогнозом для обследуемого индивидуума. Т. е. составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциаций их полиморфизма с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических и персонифицированных мероприятий для конкретного пациента и составляют геномную основу ПППМ.

Развитие геномики патологий позволяет, однако, не только проводить их молекулярно-генетическую диагностику, но и, как следующий этап, определять интенсивность синтезов РНК и белков (т. е. РНКома и протеома, а в совокупности – транскриптома), имеющих отношение к возникновению и развитию заболеваний. Поэтому исследование динамики транскриптома, лежащей в основе формирования второго уровня фенотипа, – протеома, является задачей транскриптомики. При этом некоторые задачи транскриптомики являются одновременно и задачами функциональной геномики (рис. 10).



Рис. 10. От генома к протеому. Исследование динамики **транскриптома**, лежащего в основе второго уровня фенотипа – **протеома**, является задачей **транскриптомики**. При этом некоторые задачи транскриптомики являются одновременно и задачами **функциональной геномики**

4.2. Протеомика

Следующая за геномикой ступень – **протеомика**.

Для анализа протеомного профиля основополагающую роль играют методы идентификации индивидуальных белков, формирующих сложнейшие по своей архитектонике **интерактомы**.

Современные технологии протеомного скрининга не только значительно повышают эффективность **доклинической** диагностики, но и резко увеличивают пропускную способность клинко-диагно-КДЦ при плановых периодических обследованиях населения, применяя в качестве инструментов скрининга микробиочипы с различными типами детекции (рис. 11).

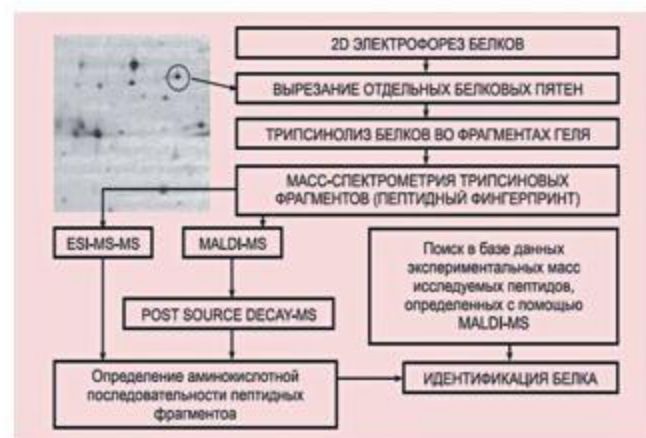


Рис. 11. Процедура протеомного анализа и методы идентификации индивидуальных белков (в том числе в целях поиска мишеней для создания инновационных фармаконструкций)

Протеомика, по сути, вводная часть к следующему разделу – **метаболомике**.

4.3. Метаболомика

Метаболомика иллюстрирует функциональное состояние клетки на уровне ее метаболизма в реальном времени, отражая совокупность всех метаболических путей в клетке на данный момент времени (рис. 12).

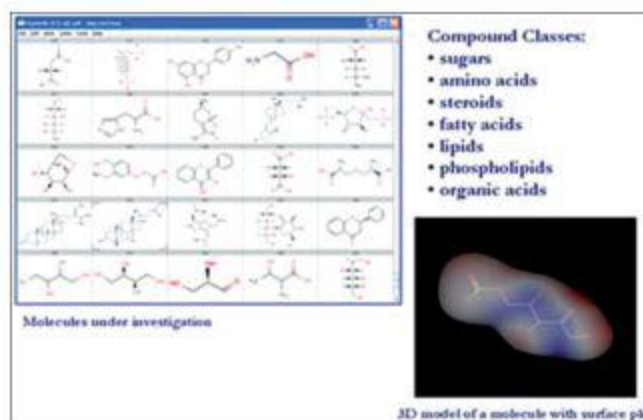


Рис. 12. Основы метаболомики

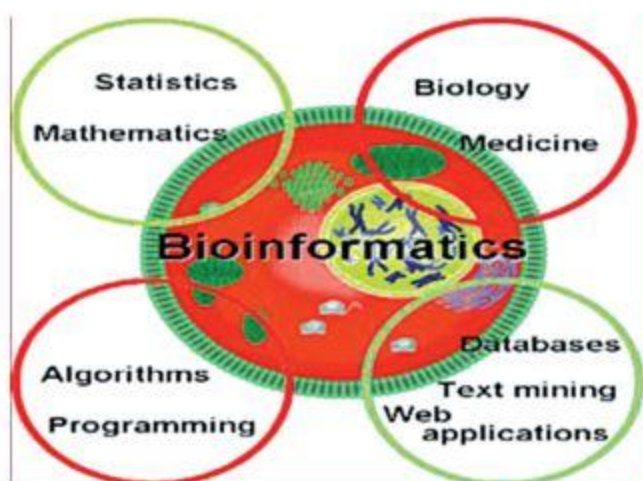


Рис. 13. Арсенал биоинформатики

Обработка столь безумного массива исследований отдана на откуп **биоинформатике** (рис. 13) с применением математического моделирования.

5. Процедурные аспекты ПППМ

Аккумулируемые в ходе обследования результаты гено- и фенотипирования, подвергнутые компьютерной обработке, будут использоваться в создании информационных банков, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья (рис. 14).

Технологически вышеуказанные задачи решаются с использованием **микробиочипов** – при этом каждая болезнь характеризуется **биомаркерами** и своим **штрих-кодом** – изменением уровня транскрипции генов, характерного для данной нозологии (рис. 15).



Рис. 14. Результаты гено- и фенотипирования у лица из группы риска, подвергнутые компьютерной обработке по программам ПППМ

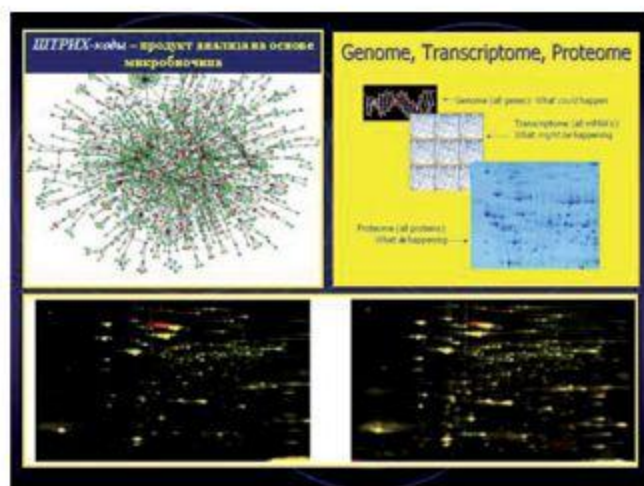


Рис. 15. Биомаркеры, индексируемые штрих-кодами – изменениями транскрипции генов, характерных для нозологии

Недалек и тот день, когда мы сможем определять для оценки мультифакториального заболевания (рис. 16) весь комплекс генов предрасполо-



Рис. 16. Мультифакториальные заболевания с позиций ПППМ

женности и их продуктов для каждого человека, сформировав «генетический паспорт» индивидуума (рис. 17).



Рис. 17. Генетический паспорт – медицинский паспорт будущего

В Западной Европе, США и Канаде паспортизация уже проводится, создавая индивидуальные и семейные базы данных. В итоге и врач, и сам индивидум становятся обладателями информации о рисках развития предполагаемого заболевания, принимая решение о выборе превентивного протокола, минимизирующего риски заболевания или предупреждающего его развитие.

Отобранные по итогам **первого** (геномного) этапа лица подвергаются обследованию с использованием целевых панелей **протеомных** биомаркеров, отслеживая лиц на стадии **доклинической** патологии. Возможность идентификации **биомаркеров** стала важнейшим достижением ПППМ (рис. 18А, Б)!



Рис. 18А. Биомаркеры – базовые инструменты ПППМ



Рис. 18Б. Биомаркеры – базовые инструменты ПППМ

Ведь именно **биомаркеры** дали толчок **мультиадресной** терапии, обосновали лекарственные препараты, способные внедряться в ключевые звенья патогенеза, оказывая превентивный эффект и препятствуя прогрессированию процесса, например канцерогенеза.

6. Типовые модели нозологий в практике врача-превентолога

В качестве наиболее перспективных моделей, иллюстрирующих возможности доклинической диагностики и превентивной фармакопревенции, могут быть использованы:

- заболевания аутоиммунной природы (рис. 19),
- злокачественные новообразования (рис. 20),
- туберкулез (рис. 21).



Рис. 19. Типовая модель хронизации заболевания аутоиммунной природы



Рис. 20. Типовая модель канцерогенеза: роль и место биомаркеров

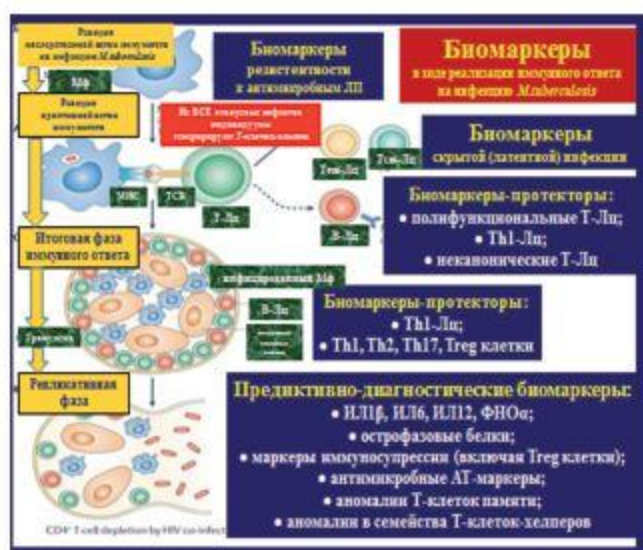


Рис. 21. Типовая модель развития туберкулеза: роль и место биомаркеров

6.1. Типовые заболевания аутоиммунной природы

К двум наиболее значимым факторам, способствующим индукции хронических заболеваний аутоиммунной природы (рис. 19), отнесены:

- генетическая предрасположенность** к формированию постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС) (рис. 22), диктуемая локусами HLA;
- особенности **эндомикробиома**, а именно: носительство патогенов с **мимикрирующим** потенциалом, которые способны провоцировать развитие ПИФАС (рис. 23).



Рис. 22. Развитие постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС), первичный инфекционный патоген участвует в индукции и развитии ПИФАС двумя путями: (а) за счет ресурсов молекулярной мимикрии со стороны перекрестно-реагирующих (мимикрирующих) АГ-детерминант патогена (красные стрелки); (б) способности патогена генерировать АГ-неспецифические сигналы (синие стрелки), способствующие индукции воспалительного процесса с дальнейшим прогрессированием иммунного ответа через т.н. адьювантный эффект

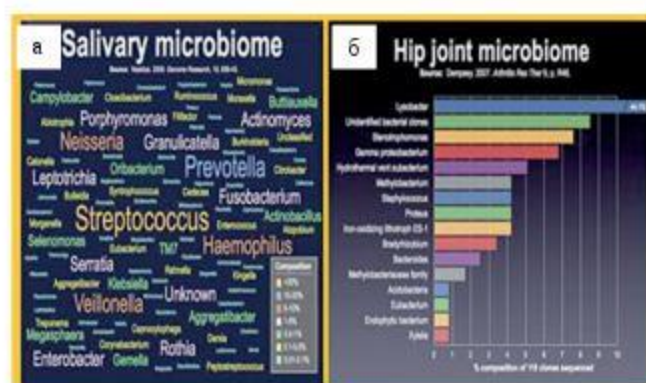


Рис. 23. Эндомикробиом индивидуума (и взаимоотношения с ресурсами иммунной системы индивидуума-носителя)

(А) – эндомикробиом слюнной жидкости;
(Б) – эндомикробиом суставной сумки. Первичный инфекционный патоген участвует в индукции и развитии

6.2. Типовые модели канцерогенеза

К ключевым факторам биопредикции, определяющим состояния рисков и угрозу предраковых состояний, следует отнести генетическую предрасположенность и, соответственно, фактор «онкологической настороженности». А с учетом возможностей ПППМ следует в обязательном порядке предусматривать идентификацию единичных (часто циркулирующих в кровотоке и других биологических жидкостях организма) трансформированных клеток (circulating tumor cells/CTCs) (рис. 24).

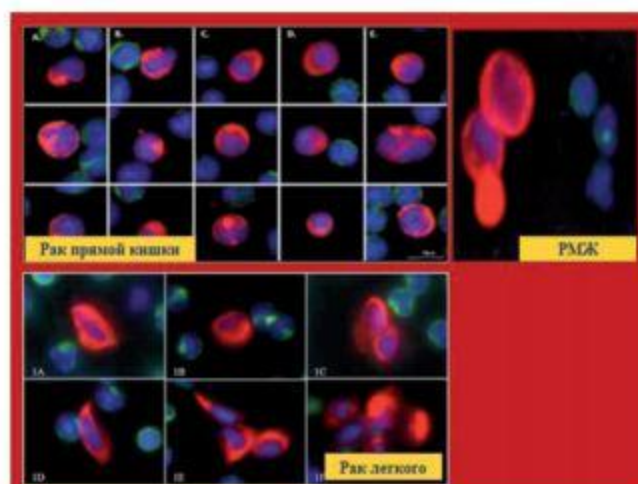


Рис. 24. Стволовые клетки-предшественники канцерогенеза

Последнее крайне продуктивно:
а) для оценки совокупных рисков метастазирования первичной опухоли;
б) для мониторинга эффективности лечения и прогнозирования возможных рецидивов;
в) для доклинической диагностики предрака в стадии латенции.

Ассоциированные с опухолевым ростом биомаркеры вошли в группу протеомных и метаболомных онкомаркеров. В свою очередь, протоонкогены и антионкогены стали основой ДНК- и РНК-диагностики, сформировав группу геномных онкомаркеров.

В этой связи к факторам, определяющим степень агрессивности и инвазивности злокачественных новообразований, следует отнести:

а) биомаркеры, позволяющие проводить доклиническую диагностику неоплазм и их молекулярную классификацию (рис. 25);
б) биопредикторы метастазирования;
в) биопредикторы индивидуального ответа на терапию.

Cancer Site	Relative Risk >5.0	Relative Risk >1.5 and <5.0	Relative Risk >1.01 and <1.5
	Gene (% of Cancers Caused by Mutation in this Gene)		Genes or Loci
Lung	RB1 (<0.1), TP53 (<0.1)	No convincing examples	rs1051700, rs804295; CHRNA3, CHRNA4 CHRNA5 are candidate genes
Breast	BRCA1 (1-5), BRCA2 (1-5), TP53 (<0.5), PTEN (<0.5), CHEK2, ATM, PALB2, BRIP1, STK11 (<0.1), CDH1 (<0.1)		CASP8, FGF2, MAP3K1, loci on 8q24, 5p, 10q23, 2q, 6q22, 11p15.5
Colon and rectum	APC (85-100), MLH1 (1-2), MSH2 (1-2), MSH6 (<1), PMS2 (<1)	APC (113070), BLM (BLM TM)	MUTYH, CASP8, 8q24 loci, 8q23 (E1F3P2), 20p14, 11q23, CRAC1, SMAD7 TM
Prostate	BRCA2 (<0.1)	8q24 loci TM	rs500455 (and other adjacent loci), rs221048, NBS1, E1BP1, TCF2, CTBP2, JAZF1, MSH6, LMTK2, KLF3, SLCC20A3 TM
Pancreas	BRCA2 (<0.5), CDKN2A (<0.1), STK11 (<0.1), TP53 (<0.1), PRSS1 (<0.1), SPNAC1 TM (<0.1)	BRCA1, MSH2, MLH1	No convincing examples

Рис. 25. Опухлево-ассоциированные геномные биомаркеры и биопредикторы канцерогенеза (согласно базам данных по рискам для гетерозигот)

Таким образом, конструируя виртуальный протокол, необходимо включать в его структуру определенный набор селективируемых биомаркеров геномного, протеомного и метаболомного уровней, необходимых для:

- создания геномной карты пациента или лица из группы риска;
- построения онкопротеомов и онкометаболомов с исчерпывающим анализом их динамики в ходе возникновения и развития злокачественных новообразований;
- скрининга и идентификации путей передачи клеточных сигналов, приводящих к онкогенезу;
- идентификации биомаркеров и биопредикторов в целях диагностики онкопатологии и мониторинга ответа опухоли и организма на проводимые фармакопревентивные мероприятия;
- оценки состояния противоопухолевого иммунитета.

7. Ключевые задачи современных протоколов фармакопревенции

Построение стратегии и тактики фармакопревенции на основе данных доклинической и предиктивной диагностики должно учитывать два важных момента в части, касающейся течения и эволюции хронических форм патологии, а именно:

- а) приостановка/блокада аутоагрессии (для заболеваний аутоиммунной природы);
- б) подавление процессов малигнизации ткани (клеток) с профилактикой процессов метастазирования (для заболеваний опухолевой природы);
- в) восстановление морфофункционального ресурса органа или ткани.

При этом не секрет, что сохранность структуры и функции пораженной ткани может быть достигнута с использованием технологий:

- а) трансплантации;
- б) иммунофармакокоррекции с применением средств, обладающих регенераторным ресурсом;
- в) создания и пересадки стволовых клеток.

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакопревентивной терапии является ее индивидуализация, или, иными словами, внедрение принципов персонифицированной медицины, в том числе с учетом знаний об индивидуальных особенностях биотрансформации лекарственных средств.

Персонификация терапевтических протоколов – это подход к выбору лекарства и его дозы в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, ибо рациональное применение лекарств – главная цель клинического фармаколога, а главная цель фармакопревенции – достижение превентивного эффекта при минимальных побочных.

В этой связи фармакопревенцию можно сформулировать в следующей интерпретации: каждый человек реагирует на лекарственное средство по индивидуальным сценариям (с вовлечением раз-

личных фармакотерапевтических мишеней), и эта индивидуальность детерминирована факторами генетической предрасположенности. Т. е. реакция конкретного индивидуума на определенный набор лекарственных средств обусловлена, в числе прочих, генетическим профилем индивидуума, «дающим о себе знать» на уровне фенотипа в ходе взаимодействия с лекарственным средством.

При этом важно отметить, что рассмотрение любого заболевания с позиций доклинической и предиктивной диагностики с последующей фармакопревенцией раздвигает границы поиска факторов патогенеза и вырисовывает новые площадки для разработки лекарственного препарата принципиально новых генераций. Кроме того, заново пересматриваются роль и место традиционных участников патогенеза, присутствие которых в клинической стадии может иметь только диагностическое значение, в то время как на доклиническом этапе подобные участники могут стать многообещающими ФТМ для адресного воздействия в рамках таргетной фармакопревенции.

8. Междисциплинарные аспекты ПППМ

Реализация программы ПППМ потребует правильной интерпретации результатов перед тем, когда существующая модель взаимодействия лечащего врача и пациента постепенно будет вытесняться моделью **медицинский советник – здоровый человек**, поэтапно обеспечивая переход от системы, ориентированной на лечение заболевания, к системе охраны индивидуального здоровья.

Такой подход к реформе здравоохранения потребует не только политической воли, но и колоссальных усилий со стороны государства, медицинского сообщества и социума в целом. В этой связи очевидно, что реализация программы ПППМ потребует не только накопленных фундаментальных знаний, но и серьезной реформы образовательного процесса, а также правильной этической и правовой интерпретации результатов доклинического тестирования и результатов последующих этапов фармакопревентивных мероприятий. Существующая при этом система образования мало способствует взаимопониманию участников этого необычного спектакля, ибо, согласно Гаю Плинию, «...стыдно признаться, но ведь из всех живых существ лишь один человек не знает, что для него полезно».

8.1. Реформа системы образования и подготовки кадров

Обществу необходима новая научно-практическая школа для формирования специалистов новой генерации, использующих нетрадиционные для сегодняшнего дня критерии, основанные на достижениях фундаментальных наук и трансляционной медицины. В этой связи становится

очевидным, что в основе разрабатываемой концепции ПППМ должны лежать постулаты, способствующие изменениям культуры и ментальности общества в целом. В первую очередь, это осознание ответственности человека за свое собственное здоровье и здоровье своих детей, активное участие населения в проводимых профилактических мероприятиях по укреплению индивидуального и общественного здоровья.

При этом, однако, существующая система образования мало способствует взаимопониманию всех участников этого необычного спектакля. Очевидно, что современное сообщество испытывает необходимость в создании инновационных подходов обучения новых поколений специалистов и широкомасштабного распространения современного образа системного мышления среди разных категорий населения. Становится очевидным, что обществу необходим и принципиально новый опыт для широкого распространения инновационного мышления и формирования специалистов-профессионалов новой генерации.

Сложившаяся на практике ситуация диктует необходимость организации в медицинских вузах специальных учебных программ (ТраМед), включающих технологические, психологические и юридические аспекты постановки доклинического диагноза с применением соответствующей доказательной базы и процедуры информирования «здоровых» лиц из групп риска и их родственников. А базовым системообразующим фактором для формирования в структуре здравоохранения ПППМ, как принципиально новой отрасли, станут новые знания в области омиксов, которые будут способствовать внедрению в практику лечащего врача нетрадиционных для сегодняшнего дня доклинических критериев.

Именно реформа педагогического процесса и создание в структуре медицинских вузов кафедр, а позднее факультетов ПППМ с основами предиктивной и доклинической диагностики с участием ведущих вузов, НИИ, биотехнологических и фармацевтических компаний будет отражать системный подход к формированию инновационной инфраструктуры, ориентированной:

а) на реализацию инновационных проектов в сфере ПППМ и модернизацию управления современным здравоохранением;

б) на разработку алгоритмов доклинической диагностики и фармакопревенции с развитием сетевого взаимодействия с ведущими университетами, исследовательскими центрами и международным бизнес-сообществом;

в) на эффективное преодоление системных препятствий и ограничений в сфере коммерциализации разработок с формированием высокоэффективной модели ПППМ.

Изменяется и требования к специалистам будущего – врачам-превентологам и специалистам в области ТраМед.

Реализация данного проекта требует решения сразу нескольких первоочередных задач. Во-первых, это создание нормативно-правовой базы, которая будет отвечать всем запросам общества по охране индивидуального здоровья – регламент госгарантий системе ПППМ; каналы финансирования отрасли, включающие как государственные, так и частные источники; нормы регулирования отношений врача и пациента и, наконец, систему ознакомления с новой дисциплиной в структуре здравоохранения.

Во-вторых, стоит не совершенствовать, а радикально менять систему подготовки медицинских кадров, не только качественно меняя уровень их квалификации, но и расширяя технологический спектр предоставляемых населению услуг, а также разрабатывая принципиально новые подходы к восстановлению утраченных и формированию новых академических школ. При этом соблюдение в эпоху ПППМ норм биоэтики, пограничных в отношении личности, особенно важно.

8.2. Эволюция ПППМ и вопросы биоэтики в практике врача-превентолога и жизни нового общества

Формируемое под влиянием научно-технического прогресса в структуре практического здравоохранения предиктивно-превентивное направление сталкивается, помимо прочего, и с проблемами биоэтического характера (биоэтика от др.-греч. Βίος – жизнь и ηθική – этика, наука о нравственности – учение о нравственной стороне деятельности человека в биомедицине). Все эти процессы сделали наиболее острыми моральные проблемы, которые теперь встают перед врачом, родственниками больных и средним медицинским персоналом, и, естественно, должны быть должным образом учтены. Среди перечня наиболее актуальных вопросов вопросы следующего порядка:

- Кто должен включаться в программы скрининга?
- Должна ли диагностическая панель включать основную популяцию обследуемых лиц либо, помимо них и их родственников по первой линии родства, генетически предрасположенные группы населения?
- В какие временные интервалы и когда именно должен проводиться скрининг?
- Какие биомаркеры должны быть включены в диагностические пакеты?
- Кто должен быть проинформирован?
- Стоит ли информировать работодателей?
- Должны ли быть проинформированы страховые компании?
- Какие институты здравоохранения займутся формированием ПППМ-аффилированных банков данных по вопросам геномики и протеомики?

- Будет ли такого рода информация приниматься во внимание при вступлении в брак, рождении детей, страховании, приеме на работу и т. п.?

Не ясно, кто и как станет обеспечивать конфиденциальность данных об обследуемых лицах, включая ключевой вопрос – данные о генетическом статусе обследованного лица.

Так, например, широкое клиническое применение полногеномного скрининга привело к накоплению образцов ДНК в специализированных «банках». Использование этих образцов для исследовательских и диагностических целей требует регламентации, которую осуществляет этический комитет Всемирной организации здравоохранения. Информация о ДНК важна не только для самого индивидуума, но и для его родственников, поэтому, в первую очередь, должен быть решен вопрос о доступности для них хранящихся образцов.

Как видно, серьезно говорить о всеобщей «генетической паспортизации» преждевременно. Она потребует не только уже накопленных наукой знаний, но и правильной интерпретации результатов тестирования врачами разных специальностей и помощи со стороны правоведов и социологов. Кроме того, такая «паспортизация» таит в себе потенциальные опасности, связанные со свободой и правами личности, с решением множества социальных, юридических и правовых норм, касающихся интерпретации и применения результатов генетического тестирования.

Следует заметить, что сегодня, как и раньше, в лечении участвуют трое: врач, болезнь и больной. Но скоро у врача может появиться сильный союзник – компьютерная модель больного, и поэтому правовая и этическая регламентация медицинских приложений биотехнологий должна строиться с учетом международного опыта, причем для решения возникающих проблем требуются совместные усилия медиков, генетиков, юристов, философов, социальных работников и богословов.

Поэтому в эру высоких биотехнологий, инвазивных по отношению к человеку, и не только к его соматическому статусу, но и к его интеллектуальной, эмоциональной, духовной сфере и даже к его потомству соблюдение норм биоэтики становится просто крайне актуальным.

9. Ожидаемые итоги и перспективы ПППМ как глобального инструмента реструктуризации всей системы здравоохранения

Ориентировочные расчеты показывают, что лица, которые находятся под регулярным наблюдением, позволяющим выявлять патологические сдвиги на доклинических этапах болезни, и по отношению к которым принимаются превентивные меры, получают не менее 8-15 лет полноценной и активной трудоспособности к общей продолжительности жизни. Это позволит обществу сохра-

нять на каждом индивидууме от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч долларов ежегодно.

9.1. Перспективы для сферы инновационного бизнеса и производственного сектора

Сегодня уже наблюдается рост доли профилактических средств в общей структуре разрабатываемых и производимых биофарминдустрией лекарств. Т. е. в этой сфере и сфере медицинских биотехнологий уже существует своя экономическая ниша для развития и процветания производства.

Одновременно с этим увеличивается и количество процедур раннего диагностического обследования как в количественном, так и в качественном составе. На этом фоне эксперты прогнозируют смену моделей конкуренции на рынке медико-фармацевтического сервиса – переход от внутрифирменных разработок к интеграции усилий различных компаний на пути к поиску инновационных решений (*companion-based projects*). Большое значение для развития медицинского бизнеса будут иметь программы по управлению собственным здоровьем, отличающиеся яркой профилактической направленностью и направленные на комплексное удовлетворение потребностей участников рынка.

При этом **коммерциализуемость** программ ПППМ является весьма высокой, причем при социальной ориентированности сами программы финансово прозрачны, а нефинансовые риски предельно минимизированы. Ведь модель ПППМ рассчитана на плотное взаимодействие с государственными органами власти, а также малым и средним бизнесом (включая страховые компании).

И, наконец, ни сама модель ПППМ, ни проекты не требуют высоких затрат на вхождение в отрасль и не предполагают серьезного противодействия ни со стороны конкурентов (ввиду их отсутствия на данном этапе), ни со стороны органов власти (ввиду их прямой заинтересованности в успехе проекта).

9.2. Первые маркетинговые исследования в сфере ПППМ

В ходе внедрения в практику ЛДЦ принципов и технологий ПППМ при сравнении двух сегментов рынка медицинских услуг – *лечебно-диагностического* и *профилактического* – становится очевидным, что формирование истинного потребительского спроса в сфере ПППМ постепенно становится доминантой. Фактором успеха предложений по продажам *превентивно-профилактических* услуг является то условие, при котором врачи-превентологи новой генерации способны разработать убеждающую рекламу и тем самым развеять сомнения и сдерживающие пациента мотивы. А для снижения интенсивности противодействия со стороны лечебно-профилактических учреждений в развитии технологий ПППМ необ-

ходимо ПППМ-аффилированные сегменты вводить непосредственно в структуры самих лечебно-профилактических учреждений, увеличивая, тем самым, заинтересованность последних в развитии соответствующих сегментов рынка.

А для поощрения прямых инвесторов, кредиторов и страховых компаний необходимо предусмотреть ряд льгот, например, освобождение профильного бизнеса от налогов на строительство центров ПППМ с последующей компенсацией затрат выпускаемой продукцией и оказываемыми видами медицинских услуг. Следует при этом заметить, что в развитых странах работы по созданию центров ПППМ нарастают с катастрофической скоростью, тогда как в РФ такие центры пока отсутствуют. А существующие в России центры, звонко позиционирующие себя как центры ПППМ, вообще не обеспечивают необходимый набор услуг по сравнению с западными странами.

Проведенное виртуальное сегментирование позволило предложить две модели целевых сегментов – для центров ПППМ на полностью платной основе и для центров с частичной оплатой из государственного бюджета в рамках новой политики государственного и частного партнерства. При открытии таких центров на базе лечебно-профилактических учреждений муниципального, фе-

дерального или ведомственного уровней внесение протоколов гено- и фенотипирования в обязательный перечень диспансерных обследований способствовало бы оздоровлению населения и, как следствие, увеличению продолжительности жизни. Видимые результаты можно будет оценить через лет 10-15, но положительный результат очевиден уже сейчас.

9.3. Перспективы для здравоохранения, системы охраны здоровья нации и биобезопасности

За счет семейных заказов, предлагаемых в рамках программ ПППМ, модель врач – консультант – здоровый человек позволила бы переориентировать систему финансирования с затратной схемы на смешанные, в которых обязательными участниками могли бы стать внебюджетные источники.

Вместе с тем идеи ПППМ сегодня не могут быть реализованы среди всех групп населения страны, ибо в силу своей большой ресурсоемкости ПППМ требует больших финансовых вливаний, в том числе и со стороны пациента. Поэтому без государственной и гражданской поддержки подобная идея останется без должного внимания, несмотря на всю свою перспективность и социальную направленность.