

Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 1. Геномика и мониторинг клинических данных

Б.А. Кобринский

Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва

Personalized medicine: genome, e-health and intelligent systems. Part 1. Genomics and monitoring of clinical data

B. A. Kobrinskii

Institute of Modern Information Technologies in Medicine of the Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences

Переход к персонализированной медицине в практическом плане должен сочетать решение проблемы геномики как основы возможных заболеваний и учет фенотипических проявлений, являющихся маркерами и ранними признаками формирующихся патологических изменений. Большинство болезней имеют свои первоосновы в детском возрасте. Поэтому во всех возрастных группах нужно контролировать минимальные отклонения и их динамику, использовать для этого мобильные устройства и накапливать получаемые данные. Обработка больших данных (Big Data) позволит получить более информативные сведения. На этой основе можно будет выявлять аналоги для таргетной терапии в сходных вариантах заболеваний в больших базах данных публикаций по интересующей проблеме.

Ключевые слова: дети, персонализированная медицина, геномика, персональная (домашнее) мобильное здравоохранение, электронное здравоохранение, партисипативная медицина, метаанализ, таргетная терапия.

Для цитирования: Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 1. Геномика и мониторинг клинических данных. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 16–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-16-20

Abstract. The transition to personalized medicine in practical terms should combine the solution of the genomics problems as the basis for possible diseases and phenotypic manifestations that are markers and early signs of emerging pathological changes. Most diseases have their first principles in childhood. Therefore, in all age groups, it is necessary to monitor the minimum deviations and their dynamics, use mobile devices for this purpose and accumulate the received data. Processing big data (Big Data) will provide more informative information. On this basis it will be possible to identify analogs for targeted therapy in similar variants of diseases in large databases of publications on the problem of interest.

Key words: children, personalized medicine, genomics, personal (home) mobile health care, e-health, partisipative medicine, meta-analysis, targeted therapy.

For citation: Kobrinskii B.A. Personalized medicine: genome, e-health and intelligent systems. Part 1. Genomics and monitoring of clinical data. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(5): 16–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-16-20

Виртуальную интеграцию всех медицинских сведений человека, аккумулируемых в течение жизни в его многочисленных электронных медицинских картах (сумма сведений в которых отвечает общему понятию здоровья – Health Electronic Record, HER), системах мобильного здравоохранения (m-Health), обеспечивающего персональный домашний мониторинг физиологических показателей (артериальное давление, ЭКГ и т.д.), и в персональных кабинетах («дневники здоровья»), следует рассматривать с позиций персонцентрированной парадигмы электронного здравоохранения (E-Health) [1], т.е. как пациент-фокусированное, пациент-активное и пациент-доверительное здравоохранение [2]. При этом риск возникновения ряда хронических заболеваний, определяемый

на молекулярно-генетическом уровне, должен затем контролироваться путем регулярного измерения ряда параметров организма портативными устройствами в и вовне медицинских организаций.

Персонализированная медицина – платформа, которая использует информацию о генах человека, белках и окружающей среде для предотвращения, своевременной диагностики и лечения заболеваний. Другими словами, ее именуют медициной 4P, или P4 predictive, или предсказательной, preventive, или предупредительной, personalize, или персонализированной, и participant, или партисипативной. Основные ее принципы более детально можно представить следующим образом [3]:

- предиктивная медицина – предсказание особенностей состояния здоровья (возможные в будущем заболевания, реагирование на лекарства и факторы внешней среды и др.) конкретного человека до появления первых симптомов;
- превентивная медицина – проведение профилактических мероприятий в отношении возможных,

© Кобринский Б.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН 117312 Москва, пр-т 60-летия Октября, д.9

предсказанных заболеваний до возникновения первых проявлений;

- персонализированная медицина — выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных (генетических) особенностей конкретного человека;
- партисипативная медицина — активное участие человека в профилактике возможных заболеваний и их лечении; в определенной степени это связано с прохождением диспансерных осмотров, с использованием возможностей m-Health и со здоровым образом жизни, при учете выявленных индивидуальных факторов риска.

К основным преимуществам медицины P4 авторы [3] относят:

- обнаружение болезни на более ранней стадии, когда ее лечение эффективнее и дешевле;
- разделение пациентов на сходные группы для выбора оптимальной терапии;
- уменьшение побочных реакций на лекарства путем более эффективной ранней оценки индивидуальных ответных реакций;
- улучшение отбора новых биохимических показателей, позволяющих контролировать действие лекарственных препаратов;
- снижение времени, стоимости и частоты отказов при клинических испытаниях новых методов лечения.

Рост объема данных и точность информации, доступной для принятия решений о профилактике и лечении, лежат в основе будущей медицины. Учитывая сложность внутриорганных связей, существенное значение имеет системная биология, в том числе глобальные измерения, вычислительные методы, разработка информационно-компьютерных технологий и комплексный анализ систем. Для этого необходимы интеграция и совместная обработка молекулярно-генетических (индивидуализированные геномы, органоспецифические белки, микроРНК и другие биомаркеры) и клинических в широком смысле, данных, обеспечивающих мониторинг изменений на различных переходных этапах для принятия своевременных мер воздействия [1]. Решение этой задачи возможно только при интеграции баз данных отдельных медицинских записей и результатов исследований, осуществляемых в разных медицинских организациях, что откроет новые возможности для интерпретации имеющихся закономерностей.

Персонализированная медицина может:

1. Окончательно перенести акцент с лечения на раннюю профилактику, что будет осуществимо в случае научно обоснованного предвидения заболевания для каждого человека;
2. Обеспечить направление выбора терапии при исключении в этом процессе проб и ошибок, приводящих к задержке в начале правильного лечения;
3. Способствовать повышению качества жизни па-

циентов, что является одной из конечных целей лечения;

4. Обеспечить рентабельность лечения [4].

От педиатрии к болезням взрослых граждан

Важнейшая роль персонализированной медицины заключается в раннем прогнозировании возможности развития болезни у человека, установлении точного диагноза и оптимизации наилучшего доступного лечения [5]. Это достигается с помощью генетической информации, которая используется как часть базовых данных при настройке лечения. Но большинство воспроизводимых результатов не указывают на общие гены, лежащие в основе восприимчивости или защиты от болезней. Исходя из этого особое внимание следует акцентировать прежде всего на редких генетических вариантах, хотя ряд совокупных вариантов также способствует пониманию природы заболеваний.

В обозримом будущем геномика предоставит педиатрам новые и часто неожиданные сведения о биологических основах здоровья и болезней. Появление неинвазивных генетических методов тестирования генома стало мощным фактором в дородовом скрининге для менделирующих болезней [6]. Можно представить себе не такой уж далекий период, когда знание геномов пациентов позволит совершенствовать диагностику и лечение посредством прогноза реагирования на планируемые к применению медикаменты и предсказания индивидуального метаболизма подбираемых лекарственных средств [7]. Исходя из этого, персонализированная педиатрия должна будет уникально сочетать знания о генетических вариациях с этапом развития детей и воздействием окружающей среды, чтобы обеспечить индивидуальный профилактический, диагностический и терапевтический подход. Недавние достижения в области геномики выявили множество генетических вариантов, которые могут быть связаны, в частности, с аллергическими и воспалительными заболеваниями. К ним относятся биологические соединения, участвующие в иммунном ответе, барьерные белки и лекарственные реакции [8]. В этих случаях следует иметь в виду, что модели, которые включают в себя информацию всего генома, более полно объясняют генетическую изменчивость [9, 10].

Возрастающая доступность геномики является основным фактором, который в последнее время усиливает интерес к «истокам развития здоровья и болезней взрослых». Соответственно наука и практика формируют ряд целей: предсказать и выявить шаги, ведущие к врожденным дефектам, создать библиотеку типов клеток, которые в конечном счете могут быть использованы для образования органов и тканей, применяемых для лечения. Знание сложных взаимодействий между биологическими (генетическими) и экологическими факторами, начиная с зачатия, позволит прогнозировать, предотвращать, лечить

и даже обращать вспять развитие патологических изменений. В последующем речь должна идти о создании тканевого банка плаценты для анализа молекулярных, генетических и экологических признаков и болезней. Исследователи должны иметь возможность идентифицировать тысячи генетических вариантов, которые влияют на специфическое поведение или познавательные признаки, понимать неврологическую основу, траектории развития и биологические маркеры для различных поведенческих или когнитивных расстройств, идентифицировать причины расстройств аутистического спектра. Полученные знания будут использоваться для разработки эффективных вмешательств. Понимание того, какие силы могут влиять на здоровье населения, почему группы граждан с похожими генетическими ресурсами и воздействиями окружающей среды характеризуются разнообразными эффектами в отношении здоровья, может помочь выявить факторы, способствующие устранению «неравенства» в отношении здоровья, что будет в определенной степени обеспечиваться реализацией партисипативного подхода к здоровью, на что обратили внимание исследователи Национального института детского здоровья и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер в США.

Большие данные и их анализ

Исследования ассоциации генома (Genomwide association) представляют собой первые крупные попытки связать большие геномные данные с фенотипом и сделать медицину более точной путем обнаружения вариантов, которые влияют на заболевание [11] и метаболизм лекарственных средств [12]. Изучение ассоциации генома – подход, включающий в себя быстрое сканирование маркеров по всем наборам ДНК или геномов многих людей для поиска генетических вариаций, связанных с конкретным заболеванием. После выявления новых генетических ассоциаций исследователи могут использовать эту информацию для разработки лучших стратегий выявления, лечения и профилактики заболевания. Указанные исследования особенно полезны при поиске генетических вариаций, которые способствуют сложным заболеваниям, таким как астма, рак, диабет, сердечные и психические заболевания. Например, архив изображений рака, связанный с Атласом генома рака [13], включает в себя 31 сайт и более 3 млн изображений, загруженных за первый год работы. Стандартные подходы основаны на статистических моделях, таких как логистическая регрессия и линейные смешанные модели [14–16], с акцентом на исправление потенциальных смещений и смещающих факторов и приведение шкалы данных.

Контингенты больших данных (Big Data) из миллионов человек будут набираться в нескольких странах, причем отдельные геномные, экологические факторы и факторы образа жизни должны регистри-

роваться в продольном направлении. Эти когорты будут полезны для исследования генетического разнообразия внутри популяций и взаимодействий между генами и средой жизни, но для точного прогнозирования риска конкретных заболеваний потребуются более целенаправленные исследования, потенциально способствующие привлечению людей из более крупных когорт [17]. При этом ключевой проблемой будет интеграция данных. Это обусловлено особенностями геномов различных этнических групп, миграция которых имеет в последний период особенно широкое распространение.

Персонализация методов лечения

Массивы персональных данных электронных медицинских карт, интегрируемых за все периоды жизни людей, должны создаваться в первую очередь в целях предоставления врачам любых медицинских организаций необходимой им информации в любое время и в любом месте. Именно такой подход может не только послужить основой для повышения эффективности своевременных диагностических решений, но и способствовать персонализации подбора лекарственных средств, учитывающих индивидуальные характеристики пациента.

При комплексном взгляде на проблему персонализированной медицины индивидуальный подход к оценке клинических проявлений заболевания и подбору медикаментов можно будет осуществлять с учетом результатов не только молекулярно-генетических исследований, как основного компонента, но и анализа текущей информации о субъективных и объективных данных, накапливаемых в электронных медицинских базах, включая персонально мониторируемые пациентами данные (показатели с приборов и личные записи), т.е. на основе полноценного (полномасштабного) индивидуального мониторинга здоровья с оценкой результатов проводимого лечения. При этом следует иметь в виду, что для некоторых детских и многих взрослых болезней обнаружены биомаркеры (гены, белки и мРНК), описывающие межличностные вариации, которые могут прогнозировать не только возникновение заболеваний, но и негативный ответ на различные методы лечения. Последнее весьма важно, так как неблагоприятная реакция на лекарства служит причиной 5% всех госпитализаций. К таким реакциям приводят различные гены, влияющие на метаболизм этих лекарств [18]. Кроме того, необходимо учитывать, что для 30–60% больных определенные лекарственные средства, используемые для лечения конкретного заболевания, неэффективны [19]. В этих вопросах могут оказать помощь новые методы молекулярной визуализации *in vivo* (молекулярный имэджинг как метод диагностики клеточного метаболизма, специфических свойств клетки с возможностью полуколичественной и визуальной оценки), сведения о зафиксированных

реакциях на лекарственные средства, об эффективности препарата и дозировках медикаментов, в том числе на этапах предпатологии.

Аналогичные по эффективности лечения группы больных со сходными проявлениями болезни можно формировать по данным литературы с помощью метаанализа [20, 21]. Такой подход повысит эффективность лечения на индивидуальном уровне, так как будут учитываться исходные внешние и развивающиеся в процессе болезни внутренние факторы, а в идеальном варианте и «глубинные» молекулярно-генетические и биохимические факторы. Результатом этого будет соответствие требованиям персонализированной таргетной терапии. Таким образом, персонифицированный подход к ведению медицинской документации, реализованный в полном объеме, может послужить эффективным дополнением к традиционной персонализированной медицине, основанной на результатах молекулярно-генетических исследований.

Персонализированная медицина способна значительно улучшить медицинское обслуживание детей и взрослых. Растущее признание сложности связи генотип-фенотип привело к рассмотрению всего спектра биологической изменчивости (системной биологии) от геномики и ее взаимодействий до модификаций ДНК (эпиге-сетки), посттранскрипции (транскриптомики), посттрансляции (протеомики), постметаболизма (метабомики). Предполагается, что к 2025 г. геномика, являющаяся хранилищем биообразцов, наряду с медицинскими изображениями и мониторингом на основе датчиков физиологических систем, а также электронные медицинские карты будут представлять самые большие объемы данных среди других дисциплин [22]. Их анализ потребует применения многомерного анализа, построения математических моделей и выявления ассоциаций, без чего будет невозможно направленное лечение, уникальное для конкретной персоны. С точки зрения обна-

ружения аномалий, прогнозирования и классификации многое может быть получено при обращении к методам интеллектуального анализа данных. В то же время записи электронных карт здоровья могут использоваться для валидации [23] или же обеспечивать выявление и характеристику особенностей новых подтипов болезней.

Вопросы лечения, непосредственно связанные с клиническими проявлениями болезни, определяют подбор лечебных препаратов. Больные разделяются на группы, различающиеся по клиническим проявлениям. На этой основе можно подбирать оптимальную терапию, в первую очередь сопоставляя проявления релевантных, а затем и второстепенных признаков. Но для этого нужно осуществлять подбор групп, не только аналогичных по проявлениям, но и с обязательным учетом применявшихся вариантов комплексного лечения в зависимости от его эффективности. Такие группы также можно формировать по данным литературы с помощью метаанализа [20, 21], что значительно ускорит и повысит эффективность лечения на индивидуальном уровне, так как будут учитываться данные по большим когортам пациентов. Результатом этого будет соответствие современным требованиям персонализированной таргетной терапии.

Выводы

Группы пациентов с предрасположением или формирующимся заболеванием будут опираться на данные геномики и контролируемые в дальнейшем изменения, получаемые в процессе постоянного наблюдения определенных параметров пациентов с использованием средств mHealth.

Подбор таргетной терапии должен быть ориентирован на выявление подгрупп пациентов, сходных не только по молекулярно-генетическим вариантам, но и по аналогичным клиническим проявлениям до и после проведенного лечения с учетом его эффективности, осложнений и побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. 2-е изд. М.—Берлин: Direct-Media, 2016; 220. [Kobrinский В.А. Continuum of transitional states of the body and monitoring the dynamics of children's health. Moscow — Berlin: Direct-Media, 2016; 220... (in Russ)]
2. Wilson E.V. (Ed.) Patient-Centered E-Health. Hershey, New York: Information Science Reference, 2009; 300. <http://222.255.132.18:8085/Portals/0/Docs/112144754-1605660167.pdf>
3. Hood L., Galas D. P4 Medicine: Personalized, Predictive, Preventive, Participatory: A Change of View that Changes Everything: A white paper prepared for the Computing Community Consortium committee of the Computing Research Association. 2008; 4. <http://cra.org/ccc/resources/ccc-led-whitepapers>
4. Elborn J.S. The impact of personalised therapies on respiratory medicine. *European Respiratory Review* 2013; 22 (127): 72–74. <http://err.ersjournals.com/content/22/127>
5. Ozomaro B.U., Nemeroff C.B., Wahlestedt C., Goal A. Personalized medicine and psychiatry: Dream or reality? *Psychiatric Times* 2014; October 20: 1–6. www.psychiatrictimes.com
6. Greely H.T. Get ready for the flood of fetal gene screening. *Nature* 2011; 469 (7330): 289–291. <http://www.nature.com.proxy.lib.umich.edu/nature/journal/v469/n7330/full.469289a.html>
7. Feero W.G., Gutmacher A.E. Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Academic Pediatrics* 2014; 14 (1): 14–22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369865>
8. Arnold D., Jones B.L. Personalized medicine: a pediatric perspective. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009; 9 (6): 426–432. <http://www.citeulike.org/article/5956257>

9. Yang J., Benjamin B., McEvoy B.P., Gordon S., Henders A.K., Nyholt D.R. et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nature Genetics* 2010; 42 (7): 565–569. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562875>
10. Moser G., Lee S.H., Hayes B.J., Goddard M.E., Wray N.R., Visscher P.M. Simultaneous discovery, estimation and prediction analysis of complex traits using a Bayesian mixture model. *PLoS Genetics* 2015; 11 (4): e1004969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849665>
11. Visscher P.M., Brown M.A., McCarthy M.I., Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 2012; 90 (1): 7–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243964>
12. Motsinger-Reif A.A., Jorgenson E., Relling M.V., Kroetz D.L., Weinsilboum R., Cox N.J., Roden D.M. Genome-wide association studies in pharmacogenomics: successes and lessons. *Pharmacogenetics and Genomics* 2013; 23 (8): 383–394. <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/genome-wide-association-studies-in-pharmacogenomics-successes>
13. Tomczak K., Czerwinska P., Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemporary Oncology* 2015; 19 (1A): A68–A77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691825>
14. Lippert C., Listgarten J., Liu Y., Kadie C.M., Davidson R.I., Heckerman D. FaST linear mixed models for genome-wide association studies. *Nature Methods* 2011; 8 (10): 833–835. <http://www.nature.com/nmeth/journal/v8/n10/index.html>
15. Korte A., Vilhjalmsson B.J., Segura V., Platt A., Long Q., Nordborg M. A mixed-model approach for genome-wide association studies of correlated traits in structured populations. *Nature Genetics* 2012; 44 (9): 1066–1071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902788?dopt=Abstract&holding=npg>
16. Zhou X., Stephens M. Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. *Nature Genetics* 2012; 44 (7): 821–824. <https://www.nature.com/ng/journal/v44/n7/full/ng.2310.html>
17. Huang B.E., Mulyasmita W., Rajagopal G. The path from big data to precision medicine. *Expert review of precision medicine and drug development* 2016; 1 (2): 129–143. <http://www.tandfonline.com/loi/tepm20>
18. Yousif T.I., Bizanti K., Elnazir B. Uses of Personalized Medicine in Current Pediatrics. *Intern J Clin Pediatr* 2016; 5 (1): 1–5. <http://www.theijcp.org/index.php/ijcp/article/view/241>
19. Дедов И.И., Тюльпаков А.И., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестн РАМН* 2012; 67 (12): 4–12. DOI:10.15690/vramn.v67i12.474 <http://cyberleninka.ru>. [Dedov I.I., Tyul'pakov A.I., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskii S.A. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012; 67 (12): 4–12. DOI:10.15690/vramn.v67i12.474] <http://cyberleninka.ru>. (in Russ)]
20. Pettiti D.B. Meta-analysis, Decision Analysis and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000; 320. www.global.oup.com/academic/product/meta-analysis-decision-analysis-and-cost-effectiveness-analysis-9780195133646?cc=ru&lang=en&
21. Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // *Statistics in Medicine* 2002; 21 (11): 1539–1558. <http://onlinelibrary.wiley.com/DOI/10.1002/sim.1186/abstract>
22. Stephens Z.D., Lee S.Y., Faghri F., Campbell R.H., Zhai Ch., Efron M.J. et al. Big data: astronomical or genomics? *PLoS Biol* 2015; 13 (7): e1002195. <https://DOI.org/10.1371/journal.pbio.1002195>
23. Li L., Ruau D.J., Patel C.J., Weber S.C., Chen R., Tatonetti N.P. et al. Disease risk factors identified through shared genetic architecture and electronic medical records. *Science Translational Medicine* 2014; 30 (6): 234–257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786325>

Поступила 19.06.17

Received on 2017.06.19

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.