

Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения.

Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры

С.В. Сучков¹, Х. Абэ², Е.Н. Антонова¹, П. Барач³, Б.Т. Величковский⁴, М.М. Галагудза⁵, Д.А. Дворжик⁶, Д. Диммок⁷, В.М. Земсков⁸, И.Е. Колтунов⁹, Р. Люстиг¹⁰, С.И. Малявская¹¹, О.С. Медведев¹², Е.Е. Петряйкина⁹, А.Ш. Ревивили⁸, А.А. Свистунов¹, Д. Смит¹³, В.С. Сухоруков^{1,4}, А.И. Тюкавин^{5,14}, А.Д. Царегородцев⁴, Н. Шапира¹⁵

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия;

²Международное общество персонализированной медицины, Токио, Япония;

³Университет Уэйна, Чикаго, США;

⁴ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Северно-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

⁶Корпорация Оракл, Сан-Франциско, США;

⁷Калифорнийский университет, Сан-Диего, США;

⁸ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия;

¹⁰Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США;

¹¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Россия;

¹²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

¹³Клиника Майо, Рочестер, США;

¹⁴ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия», Россия;

¹⁵Колледж Ашкелон, Израиль

Personalized medicine as an updated model of national health-care system.

Part 1. Strategic aspects of infrastructure

S.V. Suchkov¹, H. Abe², E.N. Antonova¹, P. Barach³, B.T. Velichkovskiy⁴, M.M. Galagudza⁵, D.A. Dworaczuk⁶, D. Dimmock⁷, V.M. Zemskov⁸, I.E. Koltunov⁹, R. Lustig¹⁰, S.I. Malyavskaya¹¹, O.S. Medvedev¹², E.E. Petryaykina⁹, A.Sh. Revishvili⁸, A.A. Svistunov¹, D. Smith¹³, V.S. Sukhorukov^{1,4}, A.I. Tyukavin^{5,14}, A.D. Tsaregorodtsev⁴, N. Shapira¹⁵

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²International Society for Personalized Medicine, Japan;

³University of Wayne, Chicago, USA;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁵North-West Federal Medical Research Center V.A. Almazov, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

⁶Oracle Corporation, San Francisco, USA;

⁷California University, San Diego, USA;

⁸A.V. Vishnevskiy Surgery Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁹Morozovskaya Pediatric City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Russia;

¹⁰California University, San Francisco, USA;

¹¹North State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia;

¹²Moscow M.V. Lomonosov State University, Moscow, Russia;

¹³Mayo Clinic, Rochester, USA;

¹⁴St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy, Russia;

¹⁵Ashkelon College, Israel

В статье рассмотрены ключевые проблемы перехода национальной системы здравоохранения на новую платформу персонализированной медицины и, в частности, педиатрии. В первой части, публикуемой в настоящем номере, анализируются наиболее важные из необходимых аспекты инфраструктуры новой модели. Приведены доказательства чрезвычайной актуальности внедрения новой модели предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (ПППМ). Результатом внедрения должны стать прорывные успехи в решении многих эпидемиологических, диагностических, лечебных, профилактических, социальных и экономических проблем. Подчеркнуто, что неонатология и педиатрия представляют собой важнейшее звено в этой парадигме. При рассмотрении потенциальной архитектуры указанной модели выявлены важные характеристики основных ее сегментов. Представлены диагностические принципы (генотипирование, таргетирование, динамический скрининг биомаркеров) и арсенал (геномика, протеомика, метаболомика, инструменты математического моделирования и др.) персонализированной медицины. Акцентируется внимание на необходимости создания информационных (глобальных, региональных и целевых) банков, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья. Обсуждается необходимость создания нового социального механизма принятия решений о выборе превентивного протокола, минимизирующего риски заболевания или предупреждающего его развитие. Рассмотрены четыре категории базовых программ медико-социального сопровождения лиц из категории риска. Приведены необходимые условия претворения в сферу практики этих программ. Обсуждены основные задачи и проблемы разработки принципов составления превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных протоколов персонализированной медицины.

Ключевые слова: дети, здравоохранение, педиатрия, предиктивная, превентивная и персонализированная медицина (ПППМ).

Для цитирования: Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барач П., Величковский Б.Т., Галагудза М.М., Дворчик Д.А., Диммок Д., Земсков В.М., Колтунов И.Е., Люстиг Р., Малявская С.И., Медведев О.С., Петрайкина Е.Е., Ревешвили А.Ш., Свистунов А.А., Смит Д., Сухоруков В.С., Тюкавин А.И., Царегородцев А.Д., Шапира Н. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 7–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14

The article considers the key problems of the transition of the national health-care system to a new platform of personalized medicine and, in particular, pediatrics. The first part, published in this issue, analyzes the most important of the necessary aspects of the infrastructure of the new model. Evidence is given of the extreme urgency of introducing a new model of predictive, preventive and personalized medicine (PPPM). The result of implementation should be breakthrough success in solving many epidemiological, diagnostic, curative, preventive, social and economic problems. It is emphasized that neonatology and pediatrics are the most important link in this paradigm. When considering the potential architectonics of the model, important characteristics of its main segments are revealed. Diagnostic principles (genotyping, targeting, and dynamic screening of biomarkers) and arsenal (genomics, proteomics, metabolomics, mathematical modeling tools, etc.) of personalized medicine are presented. Attention is focused on the need to create information (global, regional and target-specific) banks that are necessary for monitoring individual health. The need to create a new social decision-making mechanism for selecting a preventive protocol that minimizes the risks of the disease or prevents its development is discussed. Four categories of basic programs of medical and social support of persons from the risk category are considered. The necessary conditions for translating these programs into practice are presented. The main tasks and problems of developing the principles for the preparation of preventive-prophylactic and protocols of medical rehabilitation for personalized medicine were discussed.

Key words: children, health care, pediatrics, predictive, preventive and personalized medicine (PPPM)

For citation: Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T., Galagudza M.M., Dworaczyk D.A., Dimmock D., Zemskov V.M., Koltunov I.E., Lustig R., Malyavskaya S.I., Medvedev O.S., Petryaykina E.E., Revishvili A.Sh., Svistunov A.A., Smith D., Sukhorukov V.S., Tyukavin A.I., Tsaregorodtsev A.D., Shapira N. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 7–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14

1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА И АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Охрана здоровья является одной из важнейших функций современного цивилизованного государства, а обеспечение национальной безопасности в сфере здравоохранения признается одним из приоритетных направлений деятельности такого государства и общества в целом. Соответственно вопросы обеспечения национальной безопасности в сфере

здравоохранения приобретают все более актуальное значение в цивилизованном сегменте экономики и политики.

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

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Сучков Сергей Викторович – д.м.н., проф., директор Центра персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Антонова Елена Николаевна – ассистент кафедры экономики сестринского дела Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Свистунов Андрей Алексеевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119048 Москва, М. Трубецкая ул., д. 8я

Величковский Борис Тихонович – академик РАН, д.м.н., проф., советник ректора РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., советник ректора РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

orcid.org/0000-0001-8927-3176

Галагудза Михаил Михайлович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор Института экспериментальной медицины Северо-Западного медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Земсков Владимир Михайлович – д.м.н., проф., рук. группы клинической иммунологии Института хирургии им. А.В. Вишневского

Ревешвили Амиран Шотаевич – академик РАН, д.м.н., проф., директор Института хирургии им. А.В. Вишневского

115093 Москва, ул. Б.Серпуховская, д.27

Колтунов Игорь Ефимович – д.м.н., проф., гл. врач Морозовской ДГКБ

Петрайкина Елена Ефимовна – д.м.н., проф., первый заместитель гл. врача Морозовской ДГКБ

119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1

Малявская Светлана Ивановна – д.м.н., проф., проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой педиатрии Северного государственного медицинского университета

163000 Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51

Медведев Олег Стефанович – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

119991 Москва, Ленинские горы, д. 1

Тюкавин Александр Иванович – д.м.н., проф., зав. кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Abe Hiroyuki – MD, PhD, President of International Society of Personalized Medicine, Tokyo, Japan

Barach Paul – MD, PhD, Clinical Professor, Department of Pediatrics, Wayne State University School of Medicine, Chicago, IL, USA

Dworaczyk David A. – PhD, Director, Life and Health Sciences Strategic Development Center, Oracle Corporation, Redwood City, California, USA

Dimmock David – MD, PhD, Medical Director, Rady Children's Hospital, UCSD, San Diego, CA, USA

Lustig Robert H. – M.D., PhD, Professor of Pediatrics in the Division of Endocrinology at University of California, San Francisco, and Director of the Weight Assessment for Teen and Child Health (WATCH) Program at UCSF, USA

Smith David – PhD, Professor, Department of Laboratory Medicine and Pathology and Chairman, Technology Assessment Group, Center for Individualized Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Shapira Niva – MD, PhD, Director of Institute for Nutrition Research, Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Petah Tikva, Israel

дорогой, безжалостно поглощает государственные резервы, не давая возможности сохранять здоровье будущих поколений. На этом фоне, несмотря на колоссальные расходы, связанные с разработкой новейших технологий, показатели общей заболеваемости и особенно индексы хронизации заболеваний и инвалидизации населения продолжают неуклонно расти. Снижению продолжительности жизни способствует и увеличение смертности людей трудоспособного возраста, значительная часть которых находится в зонах потенциальных рисков инвалидизации. Все это является сдерживающим фактором для обеспечения экономики кадровыми ресурсами и соответственно угрозой для национальной безопасности в перспективе [1].

По сути, в существующей модели практического здравоохранения отсутствует ключевое звено — мониторинг *индивидуального здоровья*, в основе которого лежат активно разрабатываемые в развитых странах принципы *персонализированной медицины*. Именно это звено, основанное на раннем (*доклиническом*) выявлении заболевания и последующих *превентивно-профилактических*, а позднее — *лечебно-реабилитационных* мероприятиях, способно реально стабилизировать показатели заболеваемости и снизить инвалидность трудоспособного населения, существенно сократив традиционно высокие расходы на лечение уже заболевших людей.

Персонализированная медицина ставит основной задачей не совершенствование методов лечения уже существующих заболеваний, а предсказание вероятности их возникновения, что может позволить своевременно проводить *превентивно-профилактические* мероприятия для предупреждения их дальнейшего развития, улучшая состояние здоровья, повышая качество и увеличивая продолжительность активного (включая творческий) периода жизни. Само собой разумеется, что неонатология и педиатрия представляют собой важнейшее звено в этой парадигме. Такого рода стратегия дает врачу реальную возможность вовремя принимать *превентивные* меры, *персонализация* которых окажет существенное влияние на демографическую ситуацию и состояние национального генофонда [2].

2. ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТониКИ ПЕРсонаЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ КАК ОБНОВЛЯЕМОЙ МОДЕЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Персонализированная медицина оперирует достаточным арсеналом лечебно-диагностических, превентивно-профилактических и реабилитационных инструментов принципиально новых генераций, необходимых для итоговой оценки предрасположенности пациента (или лица из группы риска) к развитию той или иной формы заболевания и принятия соответствующего протокола превентивно-профилакти-

ческих и лечебно-реабилитационных мероприятий. В связи с этим в настоящее время принято рассматривать различные аспекты персонализированной медицины через призму такого понятия, как предиктивная, превентивная и персонализированная медицина (ПППМ).

2.1. Сегмент предиктивной медицины

Предикция как начальный инструмент персонализированной медицины предусматривает прогнозирование стадийности в развитии заболевания и, что еще важнее, направлена на выделение субпопуляций пациентов, чувствительных к тем или иным видам лечения. 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 [3–5].

2.2. Сегмент превентивной медицины

Основная цель превентивного сегмента — здоровый образ жизни, и именно поэтому превентивная медицина противостоит традиционной лечебно-паллиативной медицине, выходя далеко за границы общепринятой инфраструктуры здравоохранения [6, 7].

2.3. Сегмент персонализированной медицины

Персонализированная медицина — сравнительно новая отрасль здравоохранения, а ее технологическая составляющая — это комплекс превентивно-профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, основанных на результатах исследования индивидуальных геномов, протеомов и метаболомов и ориентируемых на конкретного пациента [8].

2.4. Диагностические принципы и арсенал персонализированной медицины

Что же должна сделать современная диагностика для решения задач персонализированной медицины?

Во-первых, уметь своевременно определять генетическую предрасположенность к возникновению типовой патологии (этап *генотипирования*), рассчитывая с высокой достоверностью количественный показатель риска, что позволяет проводить мероприятия, предупреждающие развитие заболеваний.

Во-вторых, путем тестирования на биомаркеры оценивать стадию развития и форму патологического процесса, прогнозируя его течение с возможным возникновением осложнений и подбирая по итогам *таргетирования* превентивно-профилактический или лечебно-реабилитационный протокол.

В-третьих, за счет динамического скрининга биомаркеров проводить и отслеживать реакции организма на терапию и хирургическое вмешательство.

Основой для решения вышеуказанных задач становятся базовые алгоритмы, позволяющие использовать для целевых мероприятий структуру клиничко-диагностических центров и поликлиник, обходя серьезные затраты из категории «*койко-день*». Фундаментальную основу персонализированной медицины составляют

геномика, протеомика, метаболомика и инструменты математического моделирования, в том числе относящиеся к категории биоинформатики.

Так, используя адресный протокол геномного сканирования, а также информацию, полученную из трех основополагающих источников — генеалогического древа, анамнеза заболевания и анамнеза жизни — следует выявить лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания, формируя для второго этапа (этапа **фенотипирования**) соответствующие группы.

Отобранные по итогам первого (геномного) этапа лица обследуются с использованием целевых панелей протеомных и метаболомных биомаркеров, с отслеживанием на **доклинической** стадии. Современные технологии фенотипирования (протеомный, иммунный и метаболомный скрининг) не только значительно повышают эффективность доклинической и предиктивной диагностики, но и за счет применения микробиочипов с различными типами детекции резко увеличивают пропускную способность учреждений здравоохранения при профилактических обследованиях и диспансерных наблюдениях.

Созданный недавно молекулярный **Атлас человеческого протеома** (Human Protein Atlas) [9], в котором успешно применен системный подход для поиска связей между экспрессией генов и межклеточной кооперацией, позволил точно оценить роль конкретных сигнальных путей на различных стадиях канцерогенеза. Именно эта энциклопедия и приоткрыла в практическом здравоохранении новую эру, обозначив переход от диагностики и лечения среднестатистических форм заболеваний к системной работе со здоровьем конкретного индивидуума. Это дало ощутимый толчок к развитию персонализированной медицины, где на смену методикам массовых манипуляций с пациентом приходят персонализированные «омикс»-протоколы диагностики и персонализированная таргетная терапия.

Аккумулируемые в ходе обследования результаты гено- и фенотипирования, подвергнутые компьютерной обработке, будут использоваться в создании информационных (глобальных, региональных и целевых) банков, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья. Недалек и тот день, когда для оценки мультифакторного заболевания мы сможем определять весь комплекс генов предрасположенности и продуктов их экспрессии, формируя «генетический паспорт» индивидуума. В итоге и врач, и сам индивидуум (в случае ребенка — его родители) становятся обладателями информации о рисках развития предполагаемого заболевания и участвуют в принятии решений о выборе **превентивного** протокола, минимизирующего риски заболевания или предупреждающего его развитие [10, 11].

Суть обновления медицинской парадигмы будет заключаться в первую очередь в том, что существующая модель взаимодействия лечащего врача, меди-

цинской сестры и пациента постепенно будет вытесняться моделью «медицинский советник — здоровый человек (родители здорового ребенка)». При этом в подготовку врача и медицинской сестры как партнеров нового поколения должны быть внесены радикальные реформы, объединяющие аспекты процедурного плана и арсенал медицинской информатики, объясняющий процедуру **биомаркирования** и **таргетирования**. Ведь именно **биомаркеры** дали толчок мультитаргетной терапии и обосновали принципы селекции лекарственных препаратов, способных оказывать превентивно-профилактические и лечебно-реабилитационные эффекты индивидуального характера, препятствующие прогрессированию заболевания [12, 13].

Предлагаемые пациенту (родителям больного ребенка) или лицам из групп риска программы будут принадлежать к четырем базовым категориям, а именно:

1. программы **доклинической** и/или **предиктивной** диагностики заболевания или синдрома с оценкой рисков трансформации стадии **доклинической** патологии в стадию **клинической** манифестации и **предикцией** клинической формы заболевания с полным спектром возможных осложнений;
2. программы **предиктивной** диагностики синдрома генорезистентности к лекарственным препаратам с разработкой персонифицированных протоколов терапии на основе фармакогеномики и фармакопротеомики [14];
3. программы лечения и профилактики с использованием **персонифицированных** протоколов с адресной доставкой лекарственного препарата к соответствующим мишеням, составляющим основу патогенеза данной формы заболевания у конкретного пациента на этом отрезке времени;
4. программы по управлению собственным здоровьем с использованием ресурсов, инструментов и средств фармакокоррекции, фармакопрофилактики и фармакотерапии с целью превенции патологических состояний и реабилитации [15, 16].

Для претворения в сферу практики каждой из вышеуказанных программ потребуются:

- современные технологии генодиагностики, позволяющие в рамках принципиально новых алгоритмов эффективно работать с индивидуальными генофондами и соответствующими геномными банками;
- современные технологии протеомики, иммуномики и метаболомики, открывающие прямой доступ к информации о биомаркерах и биопредикторах в соответствии с задачами предложенной пациенту программы и при его предварительном согласии как заранее «просвещенного» пациента или лица из группы риска;
- целевое использование врачом по согласованию с пациентом, его родителями или лицом из груп-

пы риска информации, получаемой из банков данных, включая банки генетических паспортов;

- разработка индивидуальных поправок к серийным алгоритмам персонифицированной диагностики, лечения и реабилитации, отражающим генетические особенности индивидуума с учетом состояния эндомикробиома и влияния факторов внешней среды [16];
- результаты оценки тестирования формируемых у обследуемого лица ответных реакций со стороны потенциальных фармако-терапевтических мишеней на применяемые в целях превенции или лечения таргетные лекарственные препараты;
- разработка при необходимости для каждого конкретного обследуемого лица, планируемого к восстановительной терапии, индивидуальных протоколов получения плюрипотентных стволовых клеток с набором адресных функций, соответствующих задачам предложенного пациенту или родителям больного ребенка персонифицированного протокола;
- разработка персонифицированных протоколов молекулярной визуализации за основными функциями органов и тканей пациента в ходе мониторинга;
- презентация пилотных дидактических курсов для медицинских аудиторий и пациентов в сферах, имеющих отношение к персонализированной медицине [17].

Вместе с тем подавляющее большинство хронических заболеваний развивается при сочетании генетических дефектов и внешних факторов, в связи с чем многие геномные риски так и не реализуются на протяжении всей жизни лиц из группы риска. В какой же момент врачу-превентологу нужно начинать бить тревогу?

Типовой пример — неблагоприятные реакции на лекарственные препараты. Они стоят на пятом месте среди причин смертности в США, а стоимость обслуживания неблагоприятных реакций составляет 78–117 млрд долл. в год, что превышает ежегодную стоимость всех затрат на лечение. Поэтому определение генетических вариаций, ответственных за побочное действие медикаментов, позволит значительно повысить эффективность персонифицированной терапии, предотвратить назначение потенциально опасных препаратов и определять индивидуально допустимые дозы.

Выходом из ситуации является идентификация у обследуемого лица стандартизированного пакета **диагностических биомаркеров** — именно их наличие указывает не на прогнозируемые риски, а на реально начавшийся патологический процесс, с одной стороны, и на оптимальный пакет таргетных лекарственных препаратов, с другой. Следовательно, определение генетической предрасположенности к появлению побочных реакций на установленные лекарства жизненно необходимо, а как можно более раннее генетическое тестирование, в основу которого

положены панели соответствующих геномных биомаркеров, медленно, но верно входит в ежедневную педиатрическую практику, формируя новое направление в деятельности врача и медицинской сестры — **клиническую фармакогеномику** [14, 18].

Высокую эффективность в работе современных врачей-превентологов, врачей-клиницистов и медицинских сестер новой генерации доказала и метаболомика, проявив свой неограниченный потенциал:

- при обнаружении врожденных и наследственных нарушений метаболизма,
- вызванных эндогенными и экзогенными факторами,
- при трансплантациях органов (до и после),
- при изучении токсичности лекарственных препаратов,
- при анализе реакций организма на лекарства (фармакогеномика),
- при определении индивидуальных особенностей реакции организма на различные пищевые продукты (нутриномика).

Сегодня в персонализированной медицине уже разрабатываются протоколы сканирования, позволяющие оценивать итоговую функциональную активность тестируемых генов в совокупности — как на уровне транскрипции и посттранскрипционного процессинга, так и на последующих этапах трансляции и посттрансляционных модификаций с последующим формированием метаболомных сетей. Таким образом, конструируя виртуальный протокол **доклинической** и **предиктивной** диагностики с последующим этапом **превентивно-профилактических** и **лечебно-реабилитационных** мероприятий, необходимо включать в его структуру определенный набор селективируемых биомаркеров, необходимых для:

- создания геномной карты пациента или лица из группы риска;
- построения протеомных и метаболомных карт различных типовых патологических процессов с исчерпывающим анализом их динамики в ходе патогенеза;
- скрининга и идентификации путей передачи сигналов, приводящих к индукции патогенеза;
- идентификации биомаркеров и биопредикторов в целях диагностики и мониторинга ответа организма на **фармакопревентивные** мероприятия (как, например, оценка состояния противоопухолевого иммунитета).

2.4.1. Хранение и использование данных. Итоги диагностического типирования после компьютерной обработки используются в создании единых **информационных баз** (как банков электронных историй болезни и медицинской документации, так и биобанков), необходимых для мониторинга (с использованием мобильных телесистем и облачных технологий) индивидуального здоровья. По-

этому предмет *клинической информатики* — науки о накоплении, передаче, обработке информации об организме больного и медицинских системах, а также информационных процессах при патологических состояниях — требует особого (вероятностного) подхода для *догоспитального* периода оказания помощи, в рамках которого совершается большинство ошибок.

Задачи клинической информатики сфокусированы на компьютерных приложениях для обработки, анализа и представления медицинских данных. Разделы клинической информатики охватывают следующие виды деятельности:

- электронные истории болезни;
- медицинские информационные системы;
- системы поддержки принятия решений и экспертные системы;
- технологии *Medical Data Mining (MDM)*.

При создании единых информационных систем разных уровней глобализации и клинического масштабирования сегодня используются не только базовые станции, но и система мобильных телекоммуникационных платформ, а также новейшие сетевые облака (*network cloudy technologies*). Особое внимание уделяется в последнее время *приватным облакам* (с соответствующей защитой — *private cloudy security*), которые широко применяются как в ежедневной клинической практике, так и в потоке научных исследований с последующим таргетированием лекарственных препаратов [19, 20].

Важной вехой в становлении информационных сетей стал проект по секвенированию генома, с началом реализации которого *биоинформатика* перестала быть только вспомогательным инструментом, оказывая серьезное влияние на медицину, использующую инструменты *моделирования* для прогнозирования поведения сложных биологических систем (имитации роста опухолей, 3D-принтинга и т.п.). К числу наиболее актуальных задач биоинформатики относятся:

- создание компьютерных баз данных для хранения информации о структуре и функции биологических объектов на всех уровнях их иерархии;
- разработка компьютерных методов анализа геномов и изучение их информационного содержания;
- создание математических моделей функционирования здоровых и пораженных патологическим процессом клеток на основе информации, записанной в их геномах, протеомах и метаболомах;
- разработка основ клинической фармакологии.

Раздел же биоинформатики, посвященный разработке методов машинной интерпретации документов в свободной форме, получил название процессинг естественного языка (*Natural language processing*). Эти методы применяются в молекулярной патологии для извлечения новой информации о патологических дефектах генов, белков и их взаимосвязях, что необходимо для макетирования протоколов предиктив-

ной и доклинической диагностики с последующей разработкой персонализированных протоколов превентивно-профилактической и лечебно-реабилитационной терапии [21, 22].

2.5. Принципы превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных протоколов персонализированной медицины

Построение стратегии и тактики превенции, профилактики и реабилитации на основе *доклинической* и *предиктивной* диагностики (и мониторинга) должно учитывать два важных момента, а именно:

- приостановку/блокаду патологического процесса (например, хронического воспаления — для заболеваний аутоиммунной и инфекционной природы; малигнизации с профилактикой и превенцией метастазирования — для заболеваний опухолевой природы);
- восстановление морфофункционального ресурса органа или ткани, независимо от формы первичного патологического состояния.

К ключевым факторам *биопредикции* (раннего прогнозирования), которые определяют риски заболеваний, следует отнести факторы «настороженности» в их современной трактовке. Так, фактор «онкологической настороженности», используемый для выявления предраковых состояний, предусматривает обязательную идентификацию единичных (циркулирующих в организме) трансформированных клеток, включая стволовые клетки-предшественники канцерогенеза, что крайне продуктивно для:

- доклинической диагностики рака в стадии латенции (предрака) на этапе диспансеризации;
- своевременной оценки совокупных рисков метастазирования по итогам протоколов сканирования и молекулярной визуализации;
- мониторинга лечения и прогнозирования возможных рецидивов [11, 23–25].

Как следует из вышеизложенного, реализация целей и задач персонализированной медицины обеспечит со временем переход от системы, ориентированной на лечение заболевания, к системе охраны индивидуального здоровья и программ по управлению здоровьем собственным. Последние отличаются яркой превентивно-профилактической направленностью и ориентированы, в первую очередь, на оптимизацию репродуктивных и педиатрических технологий и стабилизацию национальных генофондов в целом [26–30].

Преодолевая по ходу работы с каждым конкретным пациентом или лицом из группы риска многочисленные барьеры, врачи-клиницисты применяют превентивно-профилактические меры с нарастающей интенсивностью, обозначая новые площадки для лекарств принципиально новых поколений и достигая эффектов, ранее не имевших аналогов в практической медицине. При этом и работы по созданию Центров превентивной и персонали-

зированной медицины ведутся в развитых странах с нарастающей скоростью. По сути, мы находимся на грани глобальных перемен, которые иллюстрируют переход от достаточно консервативной системы

здравоохранения, ориентированной на лечение заболеваний, к системе, сосредоточенной на защите индивидуального здоровья, в том числе путем управления собственным здоровьем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Oh S.M., Stefani K.M., Kim H.C. Development and Application of Chronic Disease Risk Prediction Models. *Yonsei Med J* 2014; 55(4): 853–860. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.4.853.
2. Kewal K. J. Textbook of Personalized Medicine. Springer, 2009; 365.
3. Сучков С.В., Rose N., Notkins A., Golubnichaiа O., von Herrath M., Legg M., Marshall T. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реальности дня завтрашнего, Тер архив 2012; 84(8), 81–85. [Suchkov S.V., Rose N., Notkins A., Golubnichaiа O., Herrath M., von Legg M., Marshall T. Introduction to preventive and predictive medicine: past experience and future reality. *Ter arkhiv* 2012; 84(8), 81–85. (in Russ)]
4. Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Андреева А.В., Филатова Г.А., Notkins A., von Herrath M., Сучков С.В. Молекулярные и клеточные мишени как основа доклинической диагностики сахарного диабета типа 1: проблемы и перспективы. Молекулярная медицина 2012; 6: 22–31. [Gnatenko D.A., Kostjushev D.S., Andreeva A.V., Filatova G.A., Notkins A., von Herrath M., Suchkov S.V. Molecular and cellular targets as the basis of preclinical diagnosis of type 1 diabetes: problems and prospects. *Molecular medicine* 2012; 6: 22–31. (in Russ)]
5. Галимзянов Х.М., Тризно Н.Н., Лопухин Ю.М., Бодрова Т.А., Ноткинс А.Л., Сучкова Е.Н. и др. Предиктивно-превентивная и персонализированная медицина как новая отрасль здравоохранения и ее перспективы. Астраханский медицинский журнал 2013; 8(1): 64–70. [Galimzjanov H.M., Trizno N.N., Lopuhin Yu.M., Bodrova T.A., Notkins A.L., Suchkova E.N. et al. The predictive-preventive and personalized medicine as a new branch of health protection and its perspectives. *Astrahanskij meditsinskij zhurnal* 2013; 8(1): 64–70. (in Russ)]
6. Сучков С.В., Мартынов Л.А., Винокуров И.А., Костюшев Д.С., Андреева А.А., Гаджиева С.И. и др. Перспективы развития доклинической диагностики в рамках задач превентивно-профилактической и предиктивной медицины, Эфферентная и физико-химическая медицина 2011; 3: 45–56. [Suchkov S.V., Martynov L.A., Vinokurov I.A., Kostjushev D.S., Andreeva A.A., Gadzhieva S.I., et al. Prospects for the development of preclinical diagnostics in the framework of preventive-preventive and predictive medicine. *Efferentnaja i fiziko-himicheskaja meditsina* 2011; 3: 45–56. (in Russ)]
7. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Крынский С.А., Пальцев М.А. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии. Вестник РАМН 2013; 1: 65–71. [Suchkov S.V., Gnatenko D.A., Kostushev D.S., Krynskiy S.A., Paltsev M.A. Proteomics as a fundamental tool for subclinical screening, tests verification and assessment of applied therapy. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2013; 1: 65–71. (in Russ)]
8. Cornetta K., Brown C.G. Perspective: Balancing Personalized Medicine and Personalized Care. *Acad Med* 2013; 88(3): 309–313.
9. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347(6220): 1260419.
10. Vegter S., Boersma C., Rozenbaum M., Wilffert B., Navis G., Postma M.J. Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 569–587.
11. Van Bebber S.L., Trosmann J.R., Liang S.Y., Wang G., Marshall D.A., Knight S., Phillips K.A. Capacity building for assessing new technologies: approaches to examining personalized medicine in practice. *Per Med* 2010; 7(4): 427–439. DOI:10.2217/pme.10.36
12. Kostjushev D., Tsarev I., Gnatenko D., Paltsev M., Suchkov S. Myelin-associated serological targets as applicable to diagnostic tools to be used at the preclinical and transient stages of multiple sclerosis progression. *Open J Immunology* 2011; 1(3): 80–86.
13. Ивкин Д.Ю., Лисицкий Д.С., Чистякова Е.Ю., Галагудза М.М., Захаров Е. А., Карпов А.А. и др. МикроРНК как предиктивный диагностический инструмент и многообещающая мишень для лекарственных средств в лечении хронических сердечных расстройств для использования у пациентов и лиц из группы риска, Российские биомедицинские исследования 2016; 1(1): 4–17. [Ivkin D.Yu., Lisickij D.S., Chistjakova E.Yu., Galagudza M.M., Zaharov E.A., Karpov A.A. et al. MicroRNA as a predictive diagnostic tool and a promising target for drugs in the treatment of chronic cardiac disorders for use in patients and individuals at risk. *Russian biomedical research* 2016; 1(1): 4–17. (in Russ)]
14. Horgan D., Jansen M., Leyens L., Lal J.A., Sudbrak R., Hackenitz E. et al. An Index of Barriers for the Implementation of Personalised Medicine and Pharmacogenomics in Europe. *Public Health Genomics* 2014; 17: 287–298.
15. Berkenstadt M., Shiloh S., Barkai G., Katznelson M.B.-M., Goldman B. Perceived personal control (PPC): a new concept in measuring outcome of genetic counselling. *Am J Med Genet* 1999; 82: 53–59.
16. Табакоева Ж.А., Агиров М.М., Черепяхина Н.Е., Шогенов З.С., Чемберлен В., Сучков С.В., Потешкина Н.Г. Микробный пейзаж и его место в развитии хронически рецидивирующих инфекционных заболеваний. Рус мед журн 2011; 6: 53–60. [Tabakoeva Zh.A., Agirov M.M., Cherepahina N.E., Shogenov Z.S., Chamberlin W., Suchkov S.V., Poteshkina N.G. Microbial landscape and its place in the development of chronic relapsing infectious diseases. *Rus Med J* 2011; 6: 53–60. (in Russ)]
17. Каминский И.П., Огородова Л.М., Патрушев М.В., Чулок А.А. Медицина будущего: возможности для прорыва сквозь призму технологического прогноза. Форсайт 2013; 7(1): 14–27. [Kaminskiy I.P., Ogorodova L.M., Patrushev M.V., Chulok A.A. Medicine of the future: opportunities for breakthrough through the prism of technological prognosis. *Foresight-Russia* 2013; 7(1): 14–27 (in Russ)]
18. Scott S.A. Personalizing Medicine with Clinical Pharmacogenetics. *Genetics in Medicine* 2011; 13: 987–995.
19. Mowat C., Cole A., Windsor A., Ahmad T., Arnott I., Driscoll R. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607. DOI: 10.1136/gut.2010.224154.
20. Costigliola V. (ed.) Healthcare Overview: New perspectives, Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine, Springer Science+Business Media Dordrecht, 2012; 415–421.
21. Department of Health. 2010. Specialised Services National Definition Set: 20 Medical genetic services (all ages). 2010.

22. Rogowski W. Current impact of gene technology on health-care. A map of economic assessments. *Health Policy* 2007; 80(2): 340–357.
23. Gabibov A.G., Paltsev M.A., Suchkov S.V. Antibody-Associated Proteolysis in Surveillance of Autoimmune Demyelination: Clinical and Preclinical Issues. *Future Neurology* 2011; 6: 303–305.
24. Саутин М.Е., Черепанин Д.С., Земсков В.М., Олейников В.А., Старков Ю.Г., Сучков С.В. Современные технологии и протоколы молекулярной визуализации (molecular imaging) в практике эндохирургии (точка зрения). *Рус мед журн Хирургия* 2013; 15: 793–796. [Sautin M.E., Cherepanin D.S., Zemskov V.M., Olejnikov V.A., Starikov Yu.G., Suchkov S.V. Modern technologies and protocols molecular imaging in the practice of endosurgery (point of view). *Rus Med J* 2013; 15: 793–796. (in Russ)]
25. Букина Ю.Д., Швед П.Г., Мандрик М.А., Сучков С.В. Современная стратегия ПППМ при лечении хронических и хронически-рецидивирующих заболеваний. *Международный научный институт «Educatio» IV* (11), 2015; 18–20. [Bukina Yu.D., Shved P.G., Mandrik M.A., Suchkov S.V. Modern strategy PPPM in the treatment of chronic and chronic-relapsing diseases, *International Research Institute «Educatio» IV* (11), 2015; 18–20. (in Russ)]
26. Бодрова Т.А., Костюшев Д.С., Антонова Е.Н., Гнатенко Д.А., Бочарова М.О., Лопухин Ю.М., Пальцев М.А., Сучков С.В. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего. *Вестник РАМН* 2013; 1: 58–64. [Bodrova T.A., Kostyushev D.S., Antonova E.N., Gnatento D.A., Bocharova M.O., Lopukhin Yu.M., Paltsev M.A., Suchkov S.V. Introduction into PPPM: experience of the past and tomorrow's reality. *Vestn Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences)* 2013; 1: 58–64. (in Russ)]
27. Munshi M.N., Florez H., Huang E.S., Kalyani R.R., Mullanomunda M., Pandya N. et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 308–318.
28. Milewicz D.M., Regalado E.S. Use of genetics for personalized management of heritable thoracic aortic disease: how do we get there? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149(2 Suppl): S3–5.
29. Agboola S.O., Ball M., Kvedar J.C., Jethwani K. The future of Connected Health in preventive medicine. *QJM* 2013; 106(9): 791–794.
30. Bodrova T.A., Kostyushev D.S., Antonova E.N. Introduction into PPPM as a New Paradigm of Public Health Service: An Integrative View. *EPMA J* 2012; 3: 16.

Поступила 24.03.17

Received on 2017.03.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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