

De Gustibus

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА —
ЭТО ФАНТАСТИКА?***Г.А. Герасимов*

На этот раз тему для очередной колонки мне принес не интернет и не интересная статья в научном журнале, а участие в Конгрессе эндокринологов, который состоялся в Москве в мае 2012 г. А точнее — замечательная пленарная лекция акад. И.И. Дедова о персонализированной медицине, открывшая этот конгресс. Действительно ли прогресс в генетических исследованиях, достигнутый за последние два десятилетия, через какое-то время даст возможность лечить не болезнь, а больного? Имеет ли персонализированная медицина практическое приложение уже сегодня?

Для начала приведу бытовое сравнение, и пусть читатели решат — уместно оно или нет в контексте этой колонки. Люди моего поколения помнят, что еще лет 40 назад никого нельзя было удивить вывеской “Ателье индивидуального пошива”. И шили в них вполне обычные пальто и костюмы для вполне обычных людей просто потому, что индустрия массового производства качественной готовой одежды тогда была в довольно-таки примитивном состоянии¹. Хотя в масштабах цен того времени этот индпошив был отнюдь не дешев, фактически единственной альтернативой услуги портного было приобретение собственной швейной машинки. Спустя десятилетие-другое в стране развилась индустрия массового производства достаточно дешевой одежды, сменившаяся более дешевым, но вполне качественным импортом. Как и во всем остальном мире, массовый индпошив одежды ушел в прошлое. Но не полностью: появились ателье и портные, называющие себя “кутюрье”, которые шьют дорогую и эксклюзивную одежду для небедных людей, которые не хотят одеваться, как все.

Эта аналогия пришла мне в голову, так как в англоязычной литературе персонализированную меди-

цину иногда образно называют “индивидуально пошитой под уникальный генотип человека”².

В персонализированной медицине сегодня намечается несколько основных направлений. Первое — это по сути дела дальнейшее совершенствование скрининга заболеваний на основе расшифровки генома индивидуума. Еще несколько лет назад для завершения международного проекта по полной расшифровке генома человека потребовалось более 10 лет и 3 млрд долларов. Сегодня прогресс технологии позволяет провести анализ генома в течение недели за 10–20 тыс. долларов. Не исключено, что через несколько лет и сроки анализа, и его цена сократятся еще во много раз.

И когда настанет этот светлый день, “врачи и генетические консультанты на основе индивидуальных данных о генетической конституции смогут скроить для конкретного человека стратегию поддержания здоровья, рассчитанную на десятилетия. Эта стратегия даст возможность определять предрасположенность к определенным заболеваниям, предотвращать или тормозить их развитие с помощью индивидуально подобранных лекарственных средств и рекомендаций по питанию и образу жизни”³.

Фантастика? Полагаю, что с технической точки зрения все это будет возможно уже в ближайшем будущем. Проблема в другом. Вот взять для простоты примера общепринятые рекомендации по здоровому питанию и образу жизни. Думаю, что в принципе они известны всему в достаточной степени грамотному населению. Но как большинство людей сегодня выполняет такие простые, казалось бы, рекомендации, как разумное ограничение калоража питания и алкогольных напитков, достаточное потребление овощей и фруктов, активные физические нагрузки и тому подобное? Думаю, что могли бы тщательнее.

¹ Равным образом в то же время в производственных отделах аптек (практически исчезнувших сегодня) по индивидуальным рецептам приготавливались порошки и пилюли, так как номенклатура готовых лекарственных препаратов тоже была весьма ограничена.

² В оригинале — “Health care tailored to a person's unique genetic makeup”.

³ <http://genetichealth.jax.org/personalized-medicine/what-is/index.html> (перевод мой — Г. Г.).

Будущее покажет, как изменится это людское отношение к своему здоровью, если на основе индивидуального генетического анализа уже в младенчестве человеку предскажут, например, что без рационального питания и достаточных физических упражнений в 14 лет у него будет избыточная масса тела, в 27 — ожирение, в 34 года — гипертония, в 45 — ишемическая болезнь сердца, а дальше со всеми остановками.

Но это негативный, так сказать, сценарий. Но, может быть, будут примеры и положительного толка. Возьмем историю жизни такого яркого деятеля прошлого века, как Уинстон Черчилль. На его многочисленных фото видно, что уже в молодости он обладал известной тучностью и почти никогда не выпускал сигару изо рта. В день он выпивал не меньше дюжины порций виски (первую — около 9 ч утра еще в постели), не считая шампанского на обед⁴ и вина на ужин. Ужинал он, кстати, неизменно говяжьим стейком, а на завтрак требовал остатки мяса, не съеденного вечером. При этом обладал множеством талантов и фантастической трудоспособностью; подал в отставку с поста премьер-министра в возрасте 81 года, а умер на 92-м году жизни, сохранив до конца жизни живость ума и легендарное чувство юмора.

Кто знает, может быть, индивидуальный анализ ДНК способен открыть сходные жизненные перспективы для отдельных индивидуумов и избавить их от рутины не скроенных по генетической мерке скучных рекомендаций по здоровому образу жизни?

Или воссоздан будет “дивный новый мир”⁵, в котором человек с рождения (подобно новому автомобилю сегодня) получит сервисную книжку с индивидуальным и подробным описанием мер диагностики, технического обслуживания и ремонта своего организма. Впрочем, сегодня потребитель генетического предсказания собственного будущего представляется мне скорее в образе городского невротика (типа героев ранних фильмов Вуди Аллена), нежели человека основательного, который скорее решит, что «во многой мудрости много печали; и кто умножает познания, умножает скорбь» (Екклесиаст. 1:18).

Впрочем, такой взгляд может показаться достаточно субъективным, отражающим определенные культурные предпочтения или, если угодно, предрасудки. Не секрет, что у нас в стране до сих пор преобладает практика, когда больному не сообщают о тяжелом, подчас безнадежном, заболевании, а передают этот “секрет” семье и близким, которые должны решить,

как донести (или скрыть) эту печальную новость. В США, напротив, врач по закону имеет право сообщать о диагнозе и прогнозе заболевания только самому пациенту и только с его согласия — кому-либо еще.

Однако будущее использование генетического скрининга может быть ограничено не только этическими противоречиями. В одной из прошлых колонок я уже обсуждал комплекс проблем, связанных с все более широким распространением программ скрининга онкологических заболеваний⁶. Так, на практике эффективность скрининга рака простаты или молочной железы с точки зрения спасения жизни больного составляет всего 0,1%, а эффективность скрининга рака щитовидной железы на порядок ниже. При этом на каждого выигравшего в эту своеобразную диагностическую лотерею приходится немало проигравших: от 5 до 15 пациентов с гипердиагностикой рака молочной железы и от 30 до 100 пациентов с гипердиагностикой рака простаты. Сколько делается необоснованных операций на щитовидной железе, не знает никто.

Уже сегодня расширение номенклатуры заболеваний в программах неонатального скрининга приводит к неоднозначным результатам. В США, например, в 1995 г. проводился скрининг всего 8 заболеваний, а 10–12 лет спустя (в зависимости от штата) скрининг уже охватывал от 28 до 57 патологий. Успехи в диагностике и лечении фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза и ряда других заболеваний подстегнули включение в программу скрининга все новых и новых врожденных патологий. Это дает очевидные результаты: из более 4 млн охваченных скринингом новорожденных в США ежегодно выявляется 12,5 тыс. детей с врожденными заболеваниями.

Однако в недавно опубликованной в журнале *Scientific American* статье⁷ впервые, наверное, была поставлена под сомнение целесообразность скрининга некоторых заболеваний, для которых пока не существует эффективных методов лечения. В качестве примера приводится болезнь Краббе (Krabbe) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон. Симптомы болезни обычно проявляются в возрасте 3–6 мес, а продолжительность жизни детей составляет около 2 лет. Правда, были описаны и случаи позднего начала болезни Краббе с достаточно доброкачественным течением, но такой вариант считался весьма редким. После публикации в журнале *New England Journal of*

⁴ Историки подсчитали, что за жизнь Черчилль выпил около 20 тыс. бутылок шампанского. (П. Джонсон “Черчилль”. М.: Колибри, 2012).

⁵ В оригинале — “Brave New World” — антиутопия известного английского писателя Олдоса Хаксли (1932).

⁶ Клин. и экспер. тиреоид., 2011; 7 (4): 4–7.

⁷ Perils of Newborn Screening. *Scientific American* 2012; 7: 30–31.

Medicine в 2005 г. статьи об эффективности лечения этой патологии пересадкой пуповинной крови (т.е. фактически стволовых клеток) от неродственных доноров ряд штатов включили это заболевание в программу неонатального скрининга.

С 2006 по 2010 г. из почти миллиона скринированных новорожденных в штате Нью-Йорк было выявлено 228 детей с необычайно низким уровнем активности фермента галактоцереброзидазы (GALC), указывающим на высокий риск развития болезни Краббе. При дальнейшем обследовании этой подгруппы у 24 детей были выявлены генетические маркеры болезни Краббе, а у 4 из них вскоре развились и тяжелые симптомы этого заболевания. Самое поразительное, однако, состояло в том, что 20 детей с генетическими маркерами болезни Краббе по-прежнему остаются здоровыми. Возможно, что у них имела латентная (поздняя) форма болезни Краббе, частота которой раньше была неизвестной и, таким образом, недооцененной. Как выразился один из врачей, участвовавших в исследовании: “это целая группа детей, которых просто никто не ожидал найти”. В настоящее время многие из этих детей находятся под наблюдением врачей и проходят неврологические обследования каждые 4–6 мес.

Тут мы вновь возвращаемся к этическим проблемам генетического скрининга. В какое положение попали родители детей, у которых была выявлена предрасположенность к тяжелейшему заболеванию при абсолютно неясном прогнозе возможного его начала, дальнейшего течения и эффективности лечения? Нужно ли этим детям проходить регулярные и, возможно, небезопасные обследования или просто отдаться на волю судьбе? Следует напомнить, что риск заболевания у детей был выявлен в ходе обязательного скрининга, т.е. какая-то часть родителей получила информацию, которую они не запрашивали добровольно, а, возможно, предпочли бы и не знать вовсе. С другой стороны, уверяют сторонники скрининга, при развитии симптомов диагноз редкого заболевания будет поставить значительно проще и быстрее.

Но какова судьба тех 4 детей, у которых болезнь прогрессировала в раннем возрасте? По сведениям журнала, одна семья отказалась от лечения стволовыми клетками и ребенок умер. Второй ребенок умер от осложнений лечения (смертность при трансплантации пуповинной крови составляет 30%), а у третьего пациента терапия оказалась неэффективной; у четвертого ребенка лечение дало определенный результат, но в возрасте 3 лет он имеет рост годовалого младенца и не может самостоятельно ходить.

Таким образом, до создания достаточно эффективных методов лечения (таких, например, как заместительная терапия тироксином при врожденном ги-

потиреозе) проведение генетического скрининга многих заболеваний у новорожденных, да и в более позднем возрасте, мягко говоря, нецелесообразно.

Второе направление персонализированной медицины представляется мне значительно более перспективным. Оно сводится к определению, условно говоря, генетической предрасположенности к эффективному лечению тем или иным лекарственным препаратом. Фактически это является дальнейшим развитием фармакогенетики — раздела медицинской генетики и фармакологии, изучающей характер реакций организма на лекарственные средства в зависимости от наследственных факторов. Эти генетические факторы, как правило, определяются генами, регулирующими синтез белков, влияющих на фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств.

Продолжая образное сравнение подбора эффективного лечения с индивидуальной кройкой и шитьем, следует признать, что в настоящее время врач методом проб и ошибок старается подобрать пациенту оптимальное средство лечения подобно тому, как в магазине готовой одежды продавец подбирает покупателю по размеру массово пошитый в Китае пиджак или платье. Правда, с одним большим различием: одну и ту же кофточку могут предлагать и 16-летнему подростку, и 75-летней бабушке.

Наверное, пройдет еще немало лет, прежде чем мы ощутим в полной мере преимущество персонализированного лечения на основе генетического анализа, но уже и сегодня можно привести немало примеров его успешного применения. Например, от метастатического рака толстой кишки ежегодно в США умирает 50 тыс. человек — больше, чем от рака молочной железы и СПИДа вместе взятых. Для лечения этого типа рака применяется препарат цетуксимаб (патентованное название — Эрбитукс). Генетическим маркером, определяющим чувствительность к лечению при раке толстой кишки, является экспрессия белка, кодируемого геном KRAS, который можно определить с помощью простого теста. Поскольку цетуксимаб эффективен только у пациентов с нормальным уровнем KRAS-протеина, лечение этим препаратом можно исключить у 40% больных, у которых оно будет заведомо неэффективным. Вместо ожидания результата от ненужного лечения этим пациентам можно будет безотлагательно назначить альтернативную терапию.

Вот буквально в те дни, когда была написана эта статья, в газете New York Times была опубликована серия интереснейших статей о перспективах персонализированной медицины⁸. В первой статье расска-

⁸ <http://www.nytimes.com/2012/07/08/health/in-gene-sequencing-treatment-for-leukemia-glimpses-of-the-future.html>

зывалось о судьбе молодого врача, заболевшего острым лимфобластным лейкозом. Известные методы лечения (химиотерапия и трансплантация костного мозга) не приводили к стойкой ремиссии заболевания. Наконец, сотрудники геномного института Университета Вашингтона для спасения коллеги решили провести полный анализ ДНК и РНК здоровых и опухолевых клеток больного, чтобы найти ген, ответственный за развитие лейкоза. Был выполнен гигантский объем лабораторных исследований, обнаруживший повышенную экспрессию нормального гена FLT3, которая привела к выработке белка, стимулирующего рост опухолевых клеток. Более того, в наличии у врачей уже имелся перспективный новый препарат сунитиниб (Сутент), разрешенный для лечения только поздних стадий рака почки, который блокировал активность гена FLT3. И молодой врач стал первым пациентом, которому сунитиниб была назначен для лечения лейкоза. Терапия оказалась эффективной, и у пациента была достигнута полная ремиссия заболевания.

Но какой ценой (в прямом смысле этого слова)? Лечение сунитинибом стоило 330 долларов в день. Страховая компания отказалась оплачивать лечение, а даже немалой зарплаты американского врача-исследователя не хватило бы на годовой курс лечения. В конце концов выход был найден (комбинация собственных средств, добровольных пожертвований друзей и коллег и даже подарок от фирмы-производителя лекарства, которая поначалу отказала в помощи). Хорошо, что happy end бывает не только в мелодрамах.

Действительно, пока персонализированное лечение запредельно дорого, а обычная страховка не предусматривает оплату лечения “экспериментальными препаратами”, даже если они получили все нужные одобрения. Пока оно доступно лишь тем, кто имеет большие деньги или высокие связи. По запискам биографа, Стив Джобс (основатель компании “Эппл”), исчерпав все возможности лечения рака поджелудочной железы, заплатил 100 тыс. долларов за расшифровку ДНК своей опухоли, но и это, очевидно, не помогло найти нужного лечения. Если продолжить аналогию с портными, то пока такое лечение можно сравнить с пошивом платья у самого знаменитого кутюрье, что будет стоить в десятки или сотни раз дороже, чем самая модная готовая одежда из магазина.

По мнению исследователей, именно гены определяют характер развития рака, а не ткани или органы (печень, кишечник или костный мозг), в которых развивается опухоль. Так, генетические механизмы рака молочной железы у одной больной и рака простаты или легкого у другого пациента могут иметь сходство. При этом подходе лечение будет “скроено” под мутацию клеток каждой конкретной опухоли

с помощью лекарств, направленных на ключевые аберрантные гены. В какой-то степени это будет напоминать лечение СПИДа, при котором несколько различных лекарств действуют на вирус в ряде критических зон.

Такое сравнение внушает определенный оптимизм. Еще 20 лет назад СПИД был неизлечим, а первые эффективные препараты были дороги и труднодоступны. Сегодня смертность от СПИДа снизилась во много раз и большинство инфицированных ВИЧ могут рассчитывать на стойкую ремиссию, а может быть, и излечение от этого недуга. Будущее покажет, насколько быстрым будет прогресс в лечении онкологических заболеваний с использованием генных технологий.

Ну и, наконец, нельзя не остановиться на еще одном виде персонифицированной медицины, для которой не нужно ни анализаторов ДНК, ни сверхдорогих лекарств. В США быстро растет число врачей (особенно семейных и интернистов), которые открывают практики, получившие название “boutique” или “conciierge”⁹. Суть этих практик состоит в том, что в дополнение (реже — вместо) к традиционной медицинской страховке между пациентом и врачом заключается договор о персонифицированном обслуживании. Цена таких договоров составляет в среднем от 1000 до 5000 долларов в год в зависимости от объема дополнительных услуг.

Ведь чего больше всего не хватает многим пациентам при обращении к врачу? Персонального общения, достаточного внимания, времени просто поговорить и рассказать о своих тревогах и болезнях, реальных и мнимых. А у врача, которого в приемной ждут другие пациенты, не хватает времени на то, чтобы детально рассказать больному о том, какие препараты ему нужно принимать и почему, какой диеты придерживаться, как совершенствовать образ жизни и так далее.

В бутик-практиках врачи могут позволить себе ограничить количество пациентов без потери дохода, а пациенты получают возможность практически неограниченного общения с врачом как лично, так и по телефону или электронной почте. Кроме того, врачи в таких практиках могут назначать любое обследование и лечение без согласования со страховой компанией. Естественно, что и страховая компания не будет оплачивать все эти “излишества”.

⁹ *Бутик* — небольшой эксклюзивный магазин с ограниченным кругом клиентов. *Консьерж* — человек, в чьи обязанности входит обеспечение постояльцев в гостинице всем необходимым и создание для них комфортных условий.

Таким образом, самым большим недостатком персонализированной медицины пока является ее высокая стоимость и весьма ограниченная доступность для рядового пациента. Даже богатые страны вынуждены искать пути сокращения расходов на здравоохранение, притом что население их стремительно стареет и в перспективе потребует большего объема медицинской помощи. Ну а более бедные страны уже давно “по одежке протягивают ножки”.

Но не надо впадать в уныние: 20 лет назад мобильный телефон был роскошью, а теперь миллиарды людей уже не представляют себе жизни без этого устройства. А прогресс в диагностике и лечении СПИДа, о котором я уже упоминал в этой колонке! Однако, чтобы персонализированная медицина стала доступной, она должна перерасти фазу эксклюзивного “индпошива” и, как это ни парадоксально, стать массовой. И всем будет по вкусу, если это произойдет как можно скорее...