

# Персонализована та геномна медицина — Медицина майбутнього

**19-20** марта при підтримці Українського товариства терапевтів та кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету (НМУ) ім. А.А. Богомольця (г. Київ) на базі навчального закладу відбулася науково-практична конференція, присвячена основам геномної та персоналізованої медицини. Перспективи та переваги індивідуалізованих стратегій лікування висвітлювалися в доповідях українських учених, а почесні гості з Польщі та Нідерландів поділилися досвідом застосування даних дисциплін в своїй клінічній практиці. Організатори конференції зазначили, що персоналізована медицина є медициною майбутнього, завдяки якій лікарі по всьому світу зможуть повноцінно та ще більш ефективно надавати допомогу своїм пацієнтам.

С привітальним словом виступив член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гистології та ембріології НМУ ім. А.А. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юрій Богданович Чайковський.

Открыв конференцію завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. А.А. Богомольця, доктор медичних наук, професор Вячеслав Григорьевич Передерій. Він зазначив, що подібна конференція проводиться в Україні третій рік поспіль. Але якщо на конференціях 2013 та 2014 рр. розглядалися аспекти геномної та персоналізованої медицини в гастроентерології, то 2015 г. є фундаментальним для створення школи для лікарів всіх спеціальностей. На сьогоднішній день геномна медицина — вектор, на який орієнтується весь світ. Ще в березні 2007 г. Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США запустило ініціативу персоналізованого охорони здоров'я, метою якої стало впровадження медичної допомоги, заснованої на генетичних аспектах, в поєднанні з розвитком інформаційних технологій. Наука не стоїть на місці, уже відомі гени, що визначають схильність до підвищеного артеріального тиску, виникнення ішемічної хвороби серця, спадкові дефекти обміну ліпідів (менделівські порушення), генетична та негенетична серцева недостатність, принципи успадкування аритмій, інсульту, лимфом та інших видів пухлин і т. д. К сожалению, в Україні немає жодного центру геномної та персоналізованої медицини; необхідно приділяти активні зусилля та сприяти розвитку даного напрямку медицини в нашій країні.

Затем слово було надано професору Іванне Хоростовской-Виннико (відділення генетики та клінічної імунології Національного інституту туберкульозу та захворювань легень, г. Варшава, Польща), яка виступила з доповіддю «Застосування молекулярної медицини в практичній пульмонології — польський досвід».

На прикладі діагностики та лікування таких патологій, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гострі респіраторні інфекції, рак легкого, доповідь продемонструвала, що фізикальні методи дослідження не в повній мірі відображають тяжкість перебігу захворювання та якість життя пацієнта. В зв'язі з цим в Польщі розроблено та впроваджено програму для пацієнтів з захворюваннями респіраторного тракту з повним генетичним тестуванням, включаючи дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину. Лабораторія в г. Варшаві проводить вимірювання концентрації  $\alpha_1$ -антитрипсину в сироватці крові, фенотипування, генотипування та секвенування. Що стосується діагностики гострих респіраторних інфекцій, то молекулярні дослідження ефективні в 90% випадків. Багато лікарів раніше скептично ставилися до даних методів дослідження, але з часом переконувалися в їхній користі та необхідності генетичної діагностики.

Персоналізована медицина займає важливе місце в онкології. Без генетичного обстеження неможливо спрогнозувати чутливість до лікування певним чином препаратом. В Польщі генетична діагностика є обов'язковим дослідженням у пацієнтів з раком легкого.

Доповідь підкреслила, що, безумовно, майбутнє сучасної медицини лежить в молекулярній біології та генетиці, однак клінічна медицина — це той постулат, до якого будуть наводитися всі шляхи.

Аспекти персоналізованої медицини в клініці внутрішньої медицини висвітлював професор кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. А.А. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Михайлович Ткач.

Ефективна терапія передбачає сприятливий відгук на лікування без розвитку побічних реакцій на медикаменти, незважаючи на вроджені та набуті особливості метаболізму лікарських засобів, які часто призводять до зниження, а іноді й відсутності терапевтичного ефекту навіть у пацієнтів з високою приверженістю до виконання призначень.

На сьогоднішній день фармакотерапія неефективна/малоефективна у пацієнтів з:

- депресією — 20-40%;
- шизофренією — 25-75%;
- гіперліпеміями — 30-75%;
- бронхіальною астмою — 40-75%;
- цукровим діабетом — 50-75%;
- онкологічними захворюваннями — 70-100%;
- артеріальною гіпертензією (АГ) — 10-75%;
- мігренню — 30-60%;
- артритом/артрозами — 20-50%.

Серед причин недостатньої ефективності лікарських засобів виділяють:

- ✓ пов'язані з характером захворювання:
  - неправильний діагноз;
  - ускладнене перебіг захворювання;
  - супутуюча патологія;
- ✓ пов'язані з пацієнтом:
  - погана приверженість до призначеного режиму лікування;
  - неправильне час застосування препарату відносно прийому їжі;
  - особливості генотипу ізоферментів CYP1, CYP2, CYP3 («швидкі» та «надшвидкі» метаболізатори);
  - індивідуальна резистентність до препарату;
  - лікарські взаємодії при поєднанні прийому препаратів.

Ефективність та безпека лікарських засобів на 50% залежать від генетичних особливостей пацієнта, в решту — від статі, віку, ступеня тяжкості основного захворювання, наявності супутуючих захворювань, особливостей харчування, шкідливих звичок та ін. З цього випливає, що фармакогеноміка є невід'ємною частиною персоналізованої медицини.

Що ж таке персоналізована медицина і в чому її особливості? Персоналізована (індивідуалізована) медицина передбачає використання комплексу сучасних підходів до діагностики та лікування в залежності від індивідуальних особливостей кожного пацієнта, базуються на молекулярних, геномних та інших даних. Інакше кажучи, персоналізована медицина — це прогнозування діагностики та лікування захворювань, які базуються на унікальній для кожного індивідуума клінічній, генетичній та геномній інформації, з урахуванням впливу на неї різних зовнішніх факторів.

К потенційним перевагам персоналізованої медицини належать:

- прогнозування та запобігання захворюванням;
- ранні втручання для запобігання захворюванням;
- розвиток цілеспрямованої таргетної терапії з найкращим профілем безпеки;
- підвищення спроможності пацієнтів приймати більш інформовані рішення;
- потенційне зниження загальної вартості лікування шляхом ранньої та точної діагностики.

На сьогоднішній день найбільш востребованою та розвиваючою областю персоналізованої медицини є фармакогеноміка — напрямлення в молекулярній діагностиці та молекулярній фармакології, завданням якої є пошук генів людини, що пов'язані з поліморфізмом, на яких залежить метаболізм, терапевтичний ефект препаратів, виникнення побічних ефектів та лікарських взаємодій. Генетичні панелі все ширше застосовуються в клінічній практиці. Ймовірно, вони будуть домінувати на ринку до тих пор, поки в практичній медицині не буде широко розповсюджено секвенування екзому чи всього геному.

Фармакогеноміка тісно пов'язана з вивченням системи цитохрому P450 (CYP). Це система ферментативного розщеплення, відповідальна за метаболізм, основною функцією якої є активація кисню до 1-ї фази біотрансформації гідрофобних сполучень.

Генетичні поліморфізми CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 асоціюються з зміною метаболізму деяких лікарських засобів:



- інгібітори протонної помпи — ІПП (омепразол, лансопризол);
- трициклічні антидепресанти (амітриптілін, кломіпрамін);
- протиепілептичні засоби (діазепам);
- антипсихотики (флуоксетин);
- $\beta$ -блокатори (метопролол, карведілол);
- нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак, ібупрофен);
- інші лікарські засоби (клопидогрель, варфарин, торасемід, кодеїн).

Враховуючи генетичний поліморфізм, клінічне значення в кардіології мають наступні фармакогенетичні дослідження:

- визначення поліморфізму ізоферменту CYP2C19 для прогнозування відповіді на лікування клопидогрелем;
- виявлення поліморфізму гена SLCO1B1 для прогнозування відповіді на застосування статинів;
- генотипування CYP2C9 та VKORC1 на ранній стадії терапії варфарином (для встановлення оптимальної дози препарату).

За даними літератури, проведення фармакогенетичного тестування у пацієнтів, які приймають варфарин, дозволяє зекономити до 10 тис. євро на 100 пацієнтів, а призначення варфарину за алгоритмом Gage зменшує ризик госпіталізацій по всьому світу на 33%, а з огляду на кровотечі тромбозів — на 42% впродовж 6 місяців!

Багато численні дослідження показали, що частина хворих не реагує на терапію клопидогрелем в зв'язі з генетично обумовленою невосприимчивістю (поліморфізм гена CYP2C19\*2 та CYP2C19\*3). «Медленні» алельні варіанти сприяють зниженню активності ферменту CYP2C19. В зв'язі з цим зменшується утворення активного метаболіту, що призводить до зниження антиагрегантного дії клопидогреля з наступним виникненням тромботичних ускладнень. Офіційні асоціації, з огляду на цей факт, визначили ситуації, при яких бажано проводити фармакогенетичне тестування по CYP2C19 (АНА, 2011: клас рекомендацій 2b; рівень доказальств С; ESC, 2011: клас рекомендацій 2b, рівень доказальств В):

- втручання на «незахисному» стовпі лівій коронарній артерії (АНА, 2011);
- біфуркаційний стеноз стовпа лівій коронарній артерії (АНА, 2011);
- стеноз єдиної проходимої коронарної артерії (АНА, 2011);
- повторні чрескожні втручання (АНА, 2011);
- тромбоз стента в анамнезі (СПІС, 2011);
- клінічні фактори високого ризику (гострий коронарний синдром, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність) (СПІС, 2011).

Професор С.М. Ткач підкреслює, що в останнє час в фокусі уваги кардіологів та гастроентерологів опинилося питання про негативний вплив ІПП на антиагрегантну дію клопидогреля. В багатьох спостережливих дослідженнях повідомлялося про підвищення кардіо- і цереброваскулярної захворюваності та смертності

среди пациентов, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП. Большое ретроспективное исследование пациентов, перенесших стентирование, которые в течение 1 года получали клопидогрель, показало большую частоту развития острого коронарного синдрома у 4521 больного, принимавшего клопидогрель и ИПП, чем у 9862 пациентов, применявших клопидогрель в качестве монотерапии (32,5 vs 21,2%).

Учитывая существование клинически значимых в гастроэнтерологии генных полиморфизмов, рационально проводить следующие фармакогенетические исследования:

- рутинное определение генетического полиморфизма гена тиопуринов-S-метилтрансферазы для оптимизации лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) тиопуринами;

- определение наличия или отсутствия человеческих антигенов антигенов при лечении ВЗК анти-TNF-агентами (инфликсимабом, адалимумабом);

- определение полиморфизма гена интерлейкина-28В в прогнозировании ответа на лечение вирусного гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином;

- определение полиморфизма CYP2C19 для прогнозирования ответа на лечение ИПП.

Что касается онкологических заболеваний, то клиническое значение имеют следующие фармакогенетические исследования:

- тестирование на HER2/neu (иммуногистохимия, FISH-метод) с целью установления показаний для лечения HER2-позитивного рака грудной железы трастузумабом позволяет в 2 раза повысить эффективность химиотерапии;

- определение мутации генов KRAS и BRAF для прогнозирования ответа на химиотерапию при колоректальном раке (пациенты с мутацией не чувствительны к химиотерапии моноклональными антителами против EGFR (бевацизумабом, цетуксимабом или панитумумабом);

- применение 17-генной панели у пациентов с наследственным колоректальным раком;

- генетическое определение мишеней для специфической химиотерапии при холангиокарциноме.

На сегодняшний день для внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику он должен соответствовать следующим требованиям:

- наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом;

- частая встречаемость в популяции выявляемых полиморфизмов генов;

- наличие разработанного алгоритма применения лекарственных средств в зависимости от результатов фармакологического теста;

- доказанные преимущества применения лекарственных средств с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом;

- доступность для врачей и пациентов;

- регламентация в стандартах.

Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру (F.W. Gueh, 2006, в модификации).

В настоящее время персонифицированная медицина рассматривается как мощный трансформирующий фактор, способный коренным образом изменить традиционную практическую медицину.

«Пока мы находимся на начальном этапе персонифицированной медицины, однако сочетание уже имеющихся геномных открытий с дальнейшим технологическим прогрессом даст нам возможность реализовать мечту о достижении такой модели медицины, при которой она будет индивидуализирована для каждого пациента и его болезни», — резюмировал С.П. Кач.

**Доцент кафедры внутренней медицины № 3 НМУ им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Наталья Петровна Козак** сосредоточилась на значении персонифицированной медицины в ревматологической практике.

Персонифицированная медицина является стратегией будущего в случае борьбы с онкологическими и инфекционными заболеваниями, метаболическими нарушениями и аутоиммунной патологией (ревматоидным артритом (РА), склеродермией и т. д.). Персонифицированная медицина позволяет заранее определить возможность развития того или иного заболевания у конкретного пациента, особенности его течения, а также подобрать рациональную терапию для достижения длительной ремиссии.

Значение генетической предрасположенности в развитии такого заболевания, как РА, заключается в следующем:

- риск заболеть у родственников первой линии родства больного РА повышается почти в 4 раза;

- у монозиготных близнецов определяют более высокую конкордантность в развитии РА, чем у дизиготных (12-15 vs 3,5%);

- у больных РА значительно чаще отмечается носительство антигенов HLA (DR3 и DR4);

- при изучении индивидуальных аллелей индуцировано два наиболее тесно ассоциированных с РА: DRB1\*0401 (определяют у 50-61% пациентов с РА) и DRB1\*0404 (у 27-37%);

- сочетание схожего эпитопа (shared epitope) с курением, злоупотреблением алкоголя и применением контрацептивов существенно повышает риск развития РФ-положительного и особенно АЦЦП-положительного РА.

Также генетическая предрасположенность влияет на тяжесть течения РА:

- существует связь между локусом HLA-DR4 и тяжестью течения РА, гиперпродукцией ревматоидного фактора и скоростью развития эрозивных изменений в суставах;

- серопозитивность по ревматоидному фактору или АЦЦП связана с тяжелым течением и неблагоприятным исходом;

- носительство двух генов восприимчивости к РА соответствует термину «доза генов»; пациенты с обоими родительскими аллелями SE имеют более выраженный риск возникновения и тяжелого течения РА, чем носители одной копии.



Что касается генетической предрасположенности к системной красной волчанке, то антигены HLA-DR3 и HLA-DR2 в 2-3 раза повышают риск возникновения данной патологии. В свою очередь, значение генетических механизмов в развитии системной склеродермии подтверждается наличием у больных хромосомной нестабильности, ассоциации с антигенами HLA A9, B8, B35, DR3, DR5, DR11, DR52 и др. О генетических аспектах анкилозирующего спондилоартрита свидетельствует тот факт, что у 90-96% больных определяется хотя бы одна аллель HLA-B27.

Назначение лечения на основании данных фармакогенетического исследования может значительно улучшить индивидуализированную терапию.

О геномной и персонифицированной медицине с точки зрения врача-гематолога рассказал **профессор кафедры внутренней медицины № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Сергей Викторович Клименко**. В докладе акцентировалось внимание на аспектах генетического тестирования в онкологии и гематологии, т. к. эти дисциплины тесно связаны между собой. Были затронуты подходы к установлению диагноза, использованию биомаркеров для оценки риска развития той или иной патологии, проведению скрининга заболевания, оценке перспективы лечения и ответа на терапию. Предполагается, что доля поддерживающих препаратов и традиционных цитостатиков со временем уменьшится. В свою очередь, обнадеживают перспективы внедрения таргетной терапии, но сложность ее применения состоит в том, что необходимо предварительное проведение дорогостоящих специфических тестов. Также были перечислены генетические исследования, которые проводятся при немелкоклеточном раке легкого, предстательной и грудной желез и т. д.

«Невозможно полностью индивидуализировать медицину, но необходимо стремиться к ее максимальной персонализации», — констатировал С.В. Клименко.

О целесообразности и рациональности применения персонифицированных диет для профилактики заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, проинформировала **профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом инфекционных болезней (Ужгородский национальный университет), доктор биологических наук Надежда Владимировна Бойко**. На сегодняшний день много говорят о геноме человека, но должное внимание следует уделить и микробиому. Если рассматривать организм человека как стабильную систему, то нарушения его гомеостаза приводят к развитию заболевания. Диагностируя то или иное заболевание, следует изучить маркеры воспаления и показатели гомеостаза.

Все, что мы употребляем в пищу, непосредственно влияет на микробиом и организм в целом. Одни продукты способны поддерживать гомеостаз, другие провоцируют развитие воспаления, запускают каскад метаболических

процессов, т. е. подготавливают почву для той или иной патологии. Поэтому основа персонифицированной диеты — это индивидуальная коррекция питания конкретного человека с учетом его физической активности, этнической принадлежности, рода повседневной деятельности, привычек и т. д.

Перспективы и состояние фармакогенетики АГ охарактеризовал **профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Николай Валентинович Хайтович**.

Он рассказал о значимости путей превращения лекарственных средств, продемонстрировал гены-кандидаты, полиморфизмы которых влияют на фармакологический ответ, и указал на роль генетических факторов в развитии первичной АГ. Также были проанализированы особенности фармакогенетики диуретиков, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина II при АГ.

В докладе прозвучала информация о том, что в скором времени в США будет внедрена индивидуальная программа лечения для каждого пациента на основании результатов предварительного анализа структуры его ДНК.

Почетный гость конференции — **профессор Chris Mulder (г. Амстердам, Нидерланды)** — представил доклад «6-Тиопуридин против азатиоприна. 6-Меркаптопуридин при воспалительных заболеваниях кишечника».

Для лечения ВЗК, несмотря на наличие новых перспективных лекарственных средств, широко используются препараты тиопуринового ряда — азатиоприн, 6-меркаптопуридин, 6-тиопуридин. Около 30-40% пациентов не могут применять данные препараты из-за токсического воздействия тиопуринов на организм. Для определения токсичности тиопуринов используется несколько методов, но предпочтение отдается мониторингу лечения. Это позволяет прогнозировать терапевтический эффект, развитие побочных реакций и т. д. Если азатиоприн или 6-меркаптопуридин не обеспечивают достижения необходимого результата, их заменяют в первую очередь на 6-тиопуридин, а не на моноклональные антитела, эффекты которых на сегодняшний день не до конца изучены. Исследования продемонстрировали, что 90% пациентов хорошо переносят 6-тиопуридин, что немаловажно, поскольку лечение может длиться десятилетиями или пожизненно. Высказываются мнения, что в скором времени как лучшая альтернатива азатиоприну и 6-меркаптопуридину будет использоваться 6-тиопуридин.

Тему геномных основ ожирения и персонифицированных подходов лечения затронул **главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Диетология», кандидат медицинских наук, доцент Олег Витальевич Швец**.

Он представил основные факторы риска возникновения ожирения и описал генетическую предрасположенность к его развитию. Было отмечено, что существуют гены, которые классифицированы в качестве первичных факторов возникновения ожирения, например врожденный дефицит лептина, а ожирение, в свою очередь, может быть проявлением как минимум 24 наследственных заболеваний, среди которых синдромы Барде-Бидля и Прадера-Вилли.

Современные рекомендации по лечению ожирения базируются на уменьшении поступления энергии и увеличении ее затрат. Важно понимать, что вылечить ожирение при помощи фармакотерапии невозможно! Коррекция избыточной массы тела является сложным вопросом, для которого должно быть выбрано комплексное индивидуальное решение.

**Вера Степановна Хорунжая (кафедра внутренней медицины № 2 Донецкого национального университета им. М. Горького)** представила вниманию аудитории доклад «Изучение дисбаланса протеолиз-антипротеолиз среди больных с ХОЗЛ в сочетании с хроническим панкреатитом», в котором отметила, что на сегодняшний день сложилось однозначное мнение о значении в генетической предрасположенности к ХОЗЛ полиморфизма гена α<sub>1</sub>-антитрипсина, который выявляется у 1 из 2000-6000 индивидуумов. Одним из заболеваний, с которыми часто сочетается ХОЗЛ, является хронический панкреатит. Это объясняется наследственным отсутствием ингибитора протеолитических ферментов.

В проведенном исследовании с участием пациентов с ХОЗЛ было показано, что для больных с генотипом PiMZ характерно более тяжелое течение заболевания. Также результаты исследования продемонстрировали, что в группе с низким уровнем α<sub>1</sub>-антитрипсина все пациенты оказались курильщиками, а хронический панкреатит чаще отмечается при дефиците антипротеолитической защиты.

Внедрение молекулярно-генетических исследований в клиническую практику дает возможность выявлять группы риска развития и неблагоприятного течения ХОЗЛ, а также оптимизировать профилактику и терапию данного заболевания.

Подготовила **София Степанчук**

