

В.Ю. Лишневская, д.м.н., профессор, Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев

Превентивная и персонализированная медицина — ступени к долголетию

Проблема увеличения продолжительности жизни будоражила умы человечества со времен осмысления краткости жизненного пути. Над решением этого вопроса бились лучшие умы, а на вложенные в изучение данной проблемы финансовые ресурсы можно было бы осчастливить не одно поколение населявших планету «временщиков». Однако существенных результатов в продлении жизни удалось достигнуть только религии, утвердившей бессмертие души, борцам за мир (основной причиной безвременной гибели целых поколений, стран и народов были войны) и Александру Флемингу, подарившему человечеству антибиотики. Благодаря успешной борьбе с инфекционными болезнями продолжительность жизни населения увеличилась на 27 лет.

Что касается видовой продолжительности жизни, то за последние, по крайней мере, 100 тыс. лет она осталась прежней — около 125 лет, что само по себе не так уж и мало. Однако доживают до этого видового предела единицы. Длительность жизни основной части населения планеты колеблется в зависимости от различных факторов от 60 до 85 лет. Поэтому на сегодняшний день первоочередной задачей современной медицины и геронтологии является не поиск путей продления видового предела, а приближение реальной продолжительности жизни населения к уже имеющемуся.

Учитывая, что, по определению Nagman (2003), старение — процесс аккумуляции изменений в организме в органах и тканях, в результате которого происходит увеличение риска развития заболеваний и смерти, наиболее эффективным способом продления жизни является успешная профилактика заболеваний. К числу наиболее значимых возраст-ассоциированных патологических состояний относят заболевания сердечно-сосудистой системы (важнейшая причина смертности населения), онкологическую патологию, сахарный диабет, остеопороз, деменцию, болезни Альцгеймера и Паркинсона (M. Vlagovsklonny, 2006). Однако, несмотря на то что все указанные заболевания связаны с возрастом, их профилактика и своевременное лечение вносят различный потенциальный вклад в увеличение продолжительности жизни: например, математически было продемонстрировано, что «ликвидация» болезни Альцгеймера увеличит продолжительность жизни на 0,4 года, в то время как успешная превенция заболеваний сердечно-сосудистой системы позволит увеличить продолжительность жизни почти на 15 лет.

О важной роли сердечно-сосудистой патологии в ограничении продолжительности жизни свидетельствуют и результаты генетических популяционных исследований, показавших, что одними из немногих достоверно ассоциированных с долголетием генов являются генотип СЕРТ VV и гены, ответственные за метаболизм липопротеинов: APOE, LPA2, PLTP и APOA1 (D. Wieser et al., 2011; J. Magalhaes et al., 2009; A. Bergman et al., 2009).

Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистой патологии на сегодняшний день достаточно четко регламентированы и унифицированы в Европейских рекомендациях по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (2012).

Согласно рекомендациям, изученные на сегодняшний день генетические маркеры не имеют достаточной прогностической ценности, и для оценки сердечно-сосудистого риска используются такие показатели, как возраст, пол, уровень артериального давления, уровень показателей липидного спектра

крови, наличие сахарного диабета, хронической болезни почек, курение, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе и некоторые дополнительные маркеры. Вместе с тем, хотя представленные показатели, безусловно, информативны и значимы в популяционном отношении, их определение далеко не всегда является достаточным для оценки индивидуального риска либо наличия доклинических признаков ССЗ. Поэтому поиск маркеров, которые позволят с достаточной степенью вероятности выявить реальные предпосылки к развитию ССЗ у конкретного человека, продолжаются.

Примером такого исследования является работа группы авторов во главе с P. Wurs (2012), показавшая, что высокий уровень докозагексаеновой кислоты ассоциируется с низким риском развития субклинического атеросклероза, в то время как повышение уровня тирозина и глутамина свидетельствует о высоком 6-летнем риске развития этого процесса вне зависимости от состояния показателей липидного спектра.

На роль нового диагностического биомаркера развития и прогрессирования ССЗ претендует и вазостатин-2 — противовоспалительный пептид дериват хромографина А, уровень которого снижается при ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарном диабете (Lin Lu et al., 2012).

В качестве альтернативы шкале оценки сердечно-сосудистого риска SCORE немецкие авторы (Golasch et al., 2012) предлагают шкалу риска VILCAD, согласно которой маркерами высокого риска кардиоваскулярной смерти являются плазменная холинэстераза, сывороточный креатинин, частота сердечных сокращений и уровень гликозилированного гемоглобина. Согласно выводам исследователей прогностическая ценность данной шкалы составляет 0,77 ($p < 0,001$), что позволяет улучшить индивидуальную оценку риска кардиоваскулярной смерти на 34,8% ($p < 0,001$).

Важное место в структуре кардиоваскулярной смертности занимает декомпенсация острой сердечной недостаточности (ОСН). Поэтому своевременная ранняя диагностика (в том числе дифференциальная) ОСН позволит существенно повысить эффективность лечения и ускорить выход из состояния декомпенсации. На сегодняшний день, кроме общепринятого в диагностике СН золотого стандарта — определения уровня в крови натрийуретического пептида, для диагностики и мониторинга терапии ОСН предлагается целый ряд показателей, таких как тропонин I, копейтин, С-реактивный белок, галестин-3 и др.

Новым кандидатом в диагностические биомаркеры ОСН является QSOX-1. В исследовании Mebazaa et al. (2012) показано, что уровень quiescin Q6 у больных с ОСН значительно отличается от такового у стабильных пациентов и коррелирует с уровнем натрийуретического пептида.

Широкие перспективы для дальнейшего развития концепции превентивной медицины имеет иммунологическое направление, в частности изучение уровня специфических аутоантител, обладающих тропностью к отдельным структурам миокарда и сосудистой стенки.

При изучении титра аутоантител к β_1 -адренорецепторам, мембране кардиомиоцитов (Com-02), цитоплазме кардиомиоцитов (Cos-05), L-кардиомиозину, мембране тромбоцитов, eNOS, плазминогену, ANCA у здоровых молодых людей нами (В.Ю. Лишневская и соавт., 2012) было показано, что у 75% из обследованных имеет место отклонение титра тех или иных аутоантител (преимущественно к β -адренорецепторам, тромбоцитам и эндотелию), что свидетельствует о наличии начальных патологических изменений и требует проведения прицельных превентивных мероприятий, направленных на профилактику развития ССЗ.

Наряду с поиском новых высокоэффективных маркеров ранней диагностики не менее важным вопросом современной медицины является разработка подходов к оценке индивидуальной эффективности терапии уже развившейся патологии (персонализированная медицина). Принцип индивидуализированного подхода в медицине, который впервые сформулировал М.Я. Мудров (1776-1831), нельзя назвать новой лечебной стратегией, однако активное развитие он получил в связи с открытием генетических особенностей метаболизма и взаимодействия лекарственных препаратов в первую очередь в системе цитохрома P450. Полученные данные позволили сформулировать термин «фармакогеномика», который используется в области науки об особенностях генома человека, с которым связаны метаболизм и действие лекарственных форм препаратов. Термин впервые был введен F. Vogel в 1959 г. Первая книга «Фармакогенетика — наследственность и ответ на лекарственные средства» была опубликована в 1962 г. (W. Kalow).

Хотя еще недавно фармакогеномику не считали перспективной, сегодня благодаря огромному потенциалу этой науки и современным биотехнологиям данное направление во всем мире воспринимается как очевидно необходимое. На сегодняшний день разработаны фармакогенетические тесты, позволяющие индивидуализировать выбор лекарственных средств и режимов их дозирования, прогнозировать эффективность и безопасность терапии до начала ее применения.

В 2004 г. эксперты Еврокомиссии в рекомендациях по этическим, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования подчеркнули необходимость государственной поддержки активного внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику. В США список лекарственных средств, при назначении которых



В.Ю. Лишневская

является обоснованным использование фармакогенетического тестирования, растет с каждым днем и насчитывает уже около 150 препаратов. В нашей стране этот список пока гораздо меньше, но отдельные исследования уже внедрены в клиническую практику.

Для кардиологии крайне важными являются фармакогенетические тесты, позволяющие оценить эффективность использования антитромботических средств, в частности клопидогреля и варфарина. Клопидогрель на сегодняшний день широко используется в терапии и кардиологии, назначается пациентам, перенесшим вмешательства на коронарных артериях. В организме этот препарат должен быть метаболизирован в активную форму специальным ферментом цитохрома P450. Наличие вариантов гена, кодирующего один из этих ферментов — CYP2C19, — влияет на эффективность клопидогреля. У пациентов-носителей аллеля (варианта гена) CYP2C19*1 клопидогрель метаболизируется полностью и его терапевтический эффект будет достаточным. У пациентов-носителей аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 метаболизм клопидогреля снижен. В этой группе больных риск развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, тромбоза стента после имплантации стента в коронарные артерии, риск сердечной смерти) на фоне лечения клопидогрелем повышен, особенно у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Многочисленные исследования показали, что почти 30% лиц в общей популяции являются носителями варианта гена, который определяет низкую активность этого фермента.

Важное место в списке лекарственных средств, при применении которых необходимо использовать фармакогенетическое тестирование, занимает также варфарин. Зависимость оптимальной дозы варфарина от генетических факторов достигает 50%. В сравнительных исследованиях доказано, что при использовании генетического тестирования для подбора дозы варфарина частота нежелательных реакций снижается в 5 раз.

Исследования показали, что суммарная недельная терапевтическая доза варфарина у разных больных может составлять 10-30 и даже 80 мг. Для выбора дозы варфарина наибольшее значение имеет исследование двух генов: гена, отвечающего за активность метаболизма варфарина, и гена VKORC1, кодирующего молекулу-мишень варфарина витамин-К-эпоксидредуктазы). Доказано, что в европейской популяции 20-30% лиц имеют «дефектные» гены, отвечающие за неадекватный ответ организма на стандартную среднюю дозу варфарина. Начальная (стартовая) доза варфарина у носителей «дефектных» генов должна быть меньше стандартной нагрузочной

дозы, которая, как правило, составляет 5 мг/сут. В настоящее время активно разрабатываются алгоритмы выбора начальной дозы варфарина в зависимости от результатов фармакогенетических тестов.

Не менее важны исследования, посвященные изучению полиморфизма генов, отвечающих за фармакокинетику телмисартана. Предпосылкой к этому явились данные о том, что этот препарат, широко использующийся для лечения пациентов с артериальной гипертензией, с целью нефропротекции при сахарном диабете, метаболическим синдромом обладает широкой индивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров. Метаболизм телмисартана происходит в печени с участием полипептида, транспортирующего органические анионы (OATP, ген SLCO) уридинфосфат глюкуронозилтрансфераз (UGT), белков-транспортеров, таких как Р-гликопротеин (ген ABCB1), белок, ассоциированный со множественной лекарственной резистентностью (ген ABCG2), и белок резистентности рака молочной железы (ген ABCG2). При изучении полиморфизма генов указанных белковых соединений Miiga M. с соавт. (2009) показали, что у пациентов с генотипом ABCG2-24C/T показатель Стах и средняя плазменная концентрация телмисартана были значительно выше, чем у пациентов с генотипом С/С. Это важная информация, которая будет способствовать правильному индивидуальному подбору дозы препарата у больных, нуждающихся в приеме телмисартана.

Генетически обусловленными являются также осложнения при приеме статинов. В частности, развитие статин-индуцированной миопатии ассоциировано с изменениями в гене белка-транспортера анионов SLCO1B1.

Безусловно, фармакогенетические тесты – очень перспективное направление персонализированной медицины, однако спектр таких тестов на сегодняшний день крайне ограничен, что обусловлено не только сложностью и высокой стоимостью исследований, но и трудностями, связанными с поиском генов и их комбинаций, действительно определяющих функциональное состояние изучаемого объекта. Дело в том, что работа любого минимального функционального блока в организме регулируется, как правило, не одним геном, а комбинацией генов, которые подвержены существенной наследственной и эпигенетической изменчивости, что значительно затрудняет их идентификацию. Кроме того, различия в клинической эффективности лекарственных средств обусловлены не только генетическими детерминантами, но и целым рядом других не всегда очевидных факторов.

Поэтому важным моментом персонализированной терапии должен быть поиск достоверных маркеров, позволяющих оценить как индивидуальную переносимость, так и эффективность медикаментозной терапии. Простыми примерами могут служить измерение уровня артериального давления при назначении антигипертензивных препаратов, уровня глюкозы крови при лечении сахарного диабета, определение фракции выброса левого желудочка при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) и более специфичный тест – определение уровня галектина-3 у этих пациентов для оценки потенциальной эффективности назначения статинов, представленный в результатах исследования CORONA (2012). В исследовании показано, что статины больным с ХСН ишемического генеза целесообразно назначать только при уровне галектина-3,

не превышающем 13 нг/мл. В противном случае сопряженные с этой терапией риски будут превышать пользу от ее назначения.

Последний пример показывает, что «очевидные» клинические и биохимические показатели далеко не всегда позволяют оценить реальную эффективность и безопасность терапии. Требуются дополнительные маркеры, характеризующие состояние органов-мишеней, определение которых позволило бы на клеточно-метаболическом уровне оценить адекватность и эффективность лечения.

В качестве примера, демонстрирующего возможность такого контроля, можно привести анализ уровня кардио- и вазотропных аутоантител.

При анализе индивидуальных средних колебаний титра кардиотропных аутоантител у пациентов пожилого возраста с ХСН ишемического генеза, получающих стандартную рекомендованную терапию (β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы альдостерона, а также дополнительные препараты в зависимости от клинической ситуации), у значительного количества обследованных отмечались выходящие за рамки нормальных значений изменения титра аутоантител, характеризующих состояние системы гемоваскулярного гомеостаза: у 63% пациентов был повышен титр антител к e-NOS, у 63% – к плазминогену, у 42% – к Tg-03 и ANCA. Полученные данные заставили нас задуматься о необходимости коррекции состояния показателей гемоваскулярного гомеостаза, изменение которого является важным патогенетическим механизмом прогрессирования ХСН. После замены антитромбоцитарных препаратов и дополнительной коррекции функционального состояния эндотелия наблюдалась нормализация титра аутоантител к eNOS у 85% пациентов, уменьшение титра аутоантител к плазминогену и ANCA, а также аутоантител к мембранам тромбоцитов (Tg-03). Одновременно с улучшением состояния показателей гемоваскулярного гомеостаза имело место улучшение клинического состояния пациентов, о чем свидетельствовало уменьшение частоты и длительности приступов стенокардии, увеличение продолжительности теста с шестиминутной ходьбой.

Вторым результатом, полученным при анализе титров аутоантител и требующим, с нашей точки зрения, особого внимания, является патологическое отклонение титра аутоантител к β₁-адренорецепторам, наблюдающееся у 32% больных на фоне терапии β-адреноблокаторами. Эти данные, безусловно, требуют дальнейшего анализа, поскольку свидетельствуют о необходимости изменения схемы терапии этим пациентам, но исследование этого вопроса пока находится в стадии разработки.

Однако следует обратить внимание на возможность и крайнюю необходимость индивидуальной оценки эффективности назначенной терапии для правильного подбора и своевременной коррекции терапии заболевания.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что современная медицина находится в стадии активной разработки новых методов ранней диагностики заболеваний и эффективного контроля их течения, что позволит воплотить в жизнь главный постулат медицины – не допустить развития болезни, а также оптимизировать лечение имеющихся заболеваний. Это приблизит реальную продолжительность жизни к видовому пределу, увеличить который здоровым и счастливым людям будет по силам.

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «України»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я® України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день