ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА В КАРДИОЛОГИИ:

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Персонализированная медицина появилась около трех десятилетий назад. Уже тогда она заинтересовала многих ученых, исследователей, врачей. Однако только после полного открытия генома человека в 2001 г. персонализированная медицина стала давать возможность для некоторых патологий (онкология, ревматология, кардиология) подобрать максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными лекарственными реакциями для конкретного больного. Возможность владеть генетической информацией дает шанс заподозрить, предсказать, спрогнозировать наступление заболевания. Персонализированная медицина способна в некоторых случаях точно сказать, будет ли препарат работать в отношении данного пациента, приближая нас к тому, чтобы «лечить не болезнь, а больного». Но врачи и по сей день для определения факторов риска ориентируются на индивидуальные особенности пациента, такие как возраст, пол, масса тела, сопутствующие заболевания, и, исходя из этого, назначают препараты, корректируют дозу, при неэффективности меняют схему лечения. Видимо, они не верят в персонализированную медицину, боятся ее и не хотят себя с ней связывать, потому что, как многим кажется, на основании своего опыта и знаний они вполне могут решить, какой препарат, какую дозу назначить пациенту. Также еще есть ряд причин, связанных с конфиденциальностью, безопасностью, проблемой подготовки кадров, которые в ближайшее время необходимо решить.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика, биомаркеры, генетическая информация, генетическое тестирование.

PERSONALIZED MEDICINE IN CARDIOLOGY: STATE, PROBLEMS AND PROSPECTS

E.V. KOLPACHKOVA, A.A. SOKOLOVA, PhD in medicine, D.A. NAPALKOV, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health

Personalized medicine appeared about three decades ago. Even then many scientists, researchers, doctors were interested into it. However, only after the full opening of the human genome in 2001, personalized medicine could to give the opportunity for some pathologies (oncology, rheumatology, cardiology) to choose the most effective treatment with minimal adverse drug reactions for a specific patient. The opportunity to own genetic information gives the chance to suspect, to predict, to expect the onset of the disease. Personalized medicine is able in some cases to say exactly whether the drug can work for the patient, moving us to «treat not a disease, but the patient.» But doctors to this day when determining risk factors focus on individual characteristics of the patient, such as age, gender, body weight, co-morbidities, and based on that prescribe medications, correct dose and in case of ineffectiveness change the treatment regimen. Apparently they don't believe in personalized medicine, afraid of it and I don't want to associate with it, because as many think on the basis of their experience and knowledge they can decide which drug and what dose to prescribe. Also, there are a number of reasons related to privacy, security, problem of training, which will soon need to be addressed.

Keywords: personalized medicine, pharmacogenomics, biomarkers, genetic information and genetic testing.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Возможность владеть генетической информацией позволила начать внедрение персонализированной медицины в клиническую практику. Генетические исследования начали показывать, что некоторые лекарства в определенных условиях очень эффективны для одних пациентов и неэффективны, а иногда даже опасны – для других. Поэтому на стыке фармакологии и генетики возникла фармакогенетика – наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственное средство [1]. Это может дать возможность врачу персонализированно выбрать как само лекарство, так и дозу у конкретного больного и обеспечить максимальную эффективность и безопасность препарата.

Роль наследственности в формировании индивидуального ответа на лекарственные средства была известна давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Последние данные, имеющиеся о строении генома человека, явно показывают, что существует множество вариаций генов, которые объясняют различия в абсорбции препарата, распределении, метаболизме, выведении и в итоге ответную реакцию организма на фармацевтический препарат. Такие предварительные успехи дали понять, что подобное исследование позволит получить такую медицину, которая окажется и индивидуальной, и точной.

Растет понимание роли генетических вариантов в отношении здоровья человека и болезней, а также быстро совершенствуются технологии для измерения этих вариантов [2]. Это позволило открыть дверь к увеличению использования геномной информации в клинической практике.

Последние данные, имеющиеся о строении генома человека, явно показывают, что существует множество вариаций генов, которые объясняют различия в абсорбции препарата, распределении, метаболизме, выведении и в итоге ответную реакцию организма на фармацевтический препарат

Термины «генетика» и «геномика» могут быть использованы как взаимозаменяемые [3]. Термин «генетика» часто используется в отношении изучения наследственности с акцентом на конкретное и ограниченное число генов с известной функцией при болезни. Термин «геномика», в противоположность этому, относится к совокупности генетического состава индивидуума. Основное внимание будет сконцентрировано на «геномике», хотя в той или иной клинической ситуации при конкретном заболевании или лекарстве необходимо будет заострить внимание на одном или нескольких отдельных генах или вариантах внутри них [4]. Если профиль фармакогеномики достаточно предиктивен в отношении реакции на лекарственные средства, то это может быть использовано для прогнозирования вероятных побочных эффектов и эффективности лечения у индивидуума еще до введения лекарственных средств, а также для выявления тех пациентов, которые должны быть обследованы тщательнее, чтобы убедиться в достижении препаратом терапевтического уровня. Например, изменчивость в ответ на терапию антиаритмического препарата, как и изменчивость в ответ на другие формы фармакологической терапии, может быть связана с регулируемым распределением препарата. Так, нарушение функции CYP2D6, который кодирует печеночный цитохром P450, ответственный за метаболизм приблизительно 25% клинически используемых лекарственных средств, распространено. Особенно это касается медленных метаболизаторов [5]. Рассмотрим пример изменения фармакологического ответа у метаболизаторов по CYP2D6. В организме антиаритмик пропафенон метаболизируется до 5-гидроксипропафенона, который и обладает бета-адреноблокирующим эффектом. В свою очередь, инактивация 5-гидроксипропафенона происходит под воздействием CYP2D6. У медленных метаболизаторов по CYP2D6 концентрация 5-гидроксипропафенона повышена, что и обуславливает более выраженный бета-адреноблокирующий эффект (В.Г. Кукес, Д.А. Сычев и соавт.). В качестве другого примера можно привести CYP2D6, который отвечает за инактивацию многих бета-блокаторов, включая метопролол и тимолол. Поэтому использование этих препаратов медленными метаболизаторами может привести к высоким

концентрациям препарата и повышенному риску появления брадиаритмий и бронхоспазма. Также изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) участвует в метаболизме 20% всех известных лекарственных веществ, в том числе S-варфарина. У людей, имеющих фенотип медленных метаболизаторов по данному ферменту, при применении не прямых антикоагулянтов (варфарин) чаще возникают геморрагические осложнения. В связи с такими большими рисками нежелательных лекарственных реакций конечная цель состоит в том, чтобы пациенты получили правильный препарат в адекватной дозе и избежали потенциально опасных побочных эффектов. С помощью анализа фармакогеномики можно лучше распознать гены, которые восприимчивее к болезням, и это также поможет в развитии потенциальных лекарств. Это дает возможность ведущим исследователям, ученым для поиска новых подходов в разработке лекарств.

Для получения такой информации о пациенте следует провести фармакогенетическое тестирование. Таким образом, фармакогенетическое тестирование – это выявление изменений (полиморфизмов) в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств. Для проведения фармакогенетического тестирования в качестве биоматериала у пациента берут кровь или соскоб букального эпителия (для выделения ДНК) [6]. Сбор данного биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой полученные генотипы больного по тому или иному полиморфизму гена. Как правило, клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору лекарственного средства и его режиму дозирования для конкретного пациента.

Термин «генетика» часто используется в отношении изучения наследственности с акцентом на конкретное и ограниченное число генов с известной функцией при болезни. Термин «геномика», в противоположность этому, относится к совокупности генетического состава индивидуума

Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственные средства. Это позволяет персонализированно выбрать лекарственное средство и режим его дозирования, а порой и тактику ведения пациентов в целом. С этих позиций фармакогенетика, а в будущем и фармакогеномика в литературе рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины [7].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАЦИЕНТА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной смерти во всем мире, поэто-

му применение персонализированной медицины в этой области особенно актуально [8]. Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний является важным инструментом для того, чтобы разобраться в гетерогенных популяциях и выявить лиц, подверженных риску развития кардиоваскулярных заболеваний. Стратификация больных по степени риска позволяет качественно оценить индивидуальный прогноз и выделить группы для преимущественной социально-медицинской поддержки.

Фармакогенетическое тестирование – это выявление изменений (полиморфизмов) в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств

Эпидемиологические данные свидетельствуют о массовой распространенности ишемической болезни сердца как у молодой части населения, так и в возрастных группах из-за пропущенного или несвоевременно поставленного диагноза. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время коррелируют с генетическими аномалиями. Существует много известных маркеров, доступных для прогнозирования ИБС или ССЗ, включая острый коронарный синдром [9], [10]. Из-за усугубления тяжести и роста заболеваемости во всех возрастных группах необходимо обновлять биомаркеры для ранней оценки ишемической болезни сердца пациентов. Однако есть важные исследования, которые позволяют заподозрить или обнаружить данную патологию: медиаторы воспаления [11], спектральный анализ электрокардиографии, статус витамина D и кардиометаболические нарушения [12], КТ-коронароангиография [13]. Это одни из самых достоверных видов исследований, которые могут оценить состояние коронарных артерий.

По сравнению с традиционной оценкой риска (Framingham, SCORE, Reynolds, PROCAM) преимущества геномных технологий очевидны и включают в себя следующие характеристики:

- стабильность в течение всей жизни (своевременное выявление лиц, которые находятся в группе риска);
- определение большого числа генетических вариантов.

Множество генов и вариантов, связанных с ИБС и ИМ, были исследованы в течение последних двух десятилетий. Подход «ген – кандидат» (позиционное клонирование, анализ сцепления генов и анализ ассоциаций) обеспечивает прямую связь между патогенезом ИБС/ИМ и генов-кандидатов [14]. Однако варианты или локусы хромосом, выявленные GWAS, не связываются с определенными генами. Локус 9p21 – локус ИБС, обнаруженный GWAS, остается самым устойчивым показателем ИБС в геноме человека. Функциональное описание локуса 9p21, связанного с ИБС, сосредоточилось на двух самых близких кодирующих белок генах, CDKN2A и CDKN2B, и дополнительной некодирующей РНК CDKN2B (ANRIL) [15, 16].

Существует ряд других биомаркеров, которые также дают информацию о возможном развитии ИБС, – это:

■ MEF2A (фактор транскрипции), выявляющийся в кровеносных сосудах в процессе эмбриогенеза как ранний маркер васкулогенеза и взаимодействующий с различными молекулами. Эти молекулы, как известно, вовлечены в патогенез сердечно-сосудистой системы [17];

■ потенциальный фактор мутаций в CYP27A1-гене [18, 19];

■ ST6GALNAC5-ген, который является новейшим дополнением к группе причинных генов для наследственной ИБС [20].

Систематическое функциональное описание вариантов генов и локусов ИБС и ИМ обеспечит понимание относительно патофизиологии болезни.

Идея о том, что редкие наследственные синдромы сопровождаются высоким риском сердечных аритмий, возникла в середине XX века. Крупные исследования привели к идентификации генов болезни – синдром удлиненного интервала QT [21], [22], а затем и в других наследственных видах аритмий. Эти исследования не только идентифицировали гены болезней для этих редких синдромов, но и, как следствие, выявили ключевые молекулярные компоненты, регулирующие нормальную сердечную электрофизиологию. Также были выявлены гены для других врожденных синдромов, таких как катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT [23]. Признание врожденных синдромов аритмий такого типа особенно важно для проведения скрининга родственников и выявления латентных форм данных состояний, так как знание основных патофизиологических нарушений, полученных непосредственно от генетики человека, часто информирует о рациональном подходе к терапии [24].

Генетические исследования по поводу синдрома удлиненного интервала QT выявили увеличение чистого притока тока во время реполяризации сердца в качестве основного поражения при врожденном синдроме удлиненного QT. Такая ситуация может возникнуть из-за мутаций, которые вызывают потерю тока, направленного наружу, в частности в генах калиевых каналов KCNQ1 и KCNH2 или их субъединиц, или мутации, которые напрямую вызывают усиление притока тока через натриевые или кальциевые каналы во время процесса реполяризации. Следует отметить, что выявление этих мутаций нужно для того, чтобы подчеркнуть и разъяснить роль закодированных каналов в нормальной физиологии сердца. Таким образом, например, канал в результате экспрессии KCNQ1 (ген калиевого канала сердца) с функцией изменения субъединицы KCNE1 создает выходящие токи ионов K, аднергический чувствительный ток, что, вероятно, служит для ограничения продолжительности потенциала действия в условиях симпатической стимуляции. Аналогично канал в результате экспрессии KCNH2 (называемый HERG или Kv11.1) играет ключевую роль в развитии сердечного потенциала от плато потенциалов к потенциалам покоя в конце фазы 3 потенциала действия [25].

В последние годы появился целый ряд новых биомаркеров для оценки различных состояний сердечно-сосудистых заболеваний. Многие из них показали обнаде-

живающие результаты при прогнозировании развития сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы стать полезным для врачей и обеспечить возможность использования персонализированной медицины, каждый новый биомаркер должен отвечать 3 основным критериям: простота измерения, предоставление новой информации и помощь клиницистам в выборе лечения.

Хотя многие биомаркеры могут быть полезны для прогнозирования, очень немногие из них показали хорошие результаты при выборе лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в клинической практике. Сердечная недостаточность остается главной причиной смертности в мире, оказывая значительную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире [26]. Согласно обновлению 2011 г. по статистике заболеваний сердца, распространенность СН у людей в возрасте 20 лет и старше составляет примерно 5,7 млн человек [27]. Клинически СН представляет собой сложный процесс, который может возникнуть в результате целого ряда условий, препятствующих правильному наполнению и изгнанию крови левого желудочка. Пациенты обычно присутствуют в отделении неотложной помощи с симптомами и признаками задержки жидкости, периферических отеков, снижения толерантности к физической нагрузке, одышки и усталости. Однако эти симптомы и признаки могут вводить в заблуждение и иметь слабую диагностическую чувствительность и специфичность. Несмотря на значительные успехи в терапии, прогноз СН остается неблагоприятным. Биомаркеры, с их объективностью и широкой доступностью, играют незаменимую роль в улучшении управления СН. Для адекватной оценки профиля риска для пациентов с СН требуется многомаркерный подход. В результате были предприняты значительные усилия по исследованию биомаркеров, что привело к появлению нескольких перспективных новых биомаркеров сердца для диагностики СН и стратификации риска [28].

Генетические исследования по поводу синдрома удлиненного интервала QT выявили увеличение чистого притока тока во время реполяризации сердца в качестве основного поражения при врожденном синдроме удлиненного QT

У пациентов с хронической СН BNP может предсказать будущие сердечные события и госпитализации [29–31]. Результаты исследования Val-HeFT, описанные Masson et al. [29], показали, что BNP и NT-proBNP являются самыми сильными предикторами смертности и госпитализации по поводу СН. Увеличение уровня BNP на 50 нг/мл от исходного уровня имело высокий риск по сравнению с объединенным анализом Doust et al., что продемонстрировало увеличение смертности на 35% с увеличением на 100 пг/мл от исходного уровня [30]. Таким образом, крайне важно, чтобы BNP тщательно контролировался после выписки даже у стабильных пациентов с хронической СН, чтобы выявить пациентов с повышенным риском и оценить ответ на терапию.

В исследовании BACH [32] оценивалась прогностическая полезность MR-proADM у пациентов с острой СН. Результаты показали, что MR-proADM лучше работает с

BNP/ NT-proBNP в предсказании 90-дневной смерти или повторной госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин. Было обнаружено, что у оставшихся в живых средний уровень MR-proADM составляет 0,84 нмоль/л по сравнению с невыжившими – 1,57 нмоль/л ($p < 0,0001$) [32]. Последующее исследование [33] в исследовании BACH показало, что биомаркеры, которые доказали превосходство над натрийуретическими пептидами в предсказании 14-дневной смертности, были копептин и MR-proADM. Кроме того, комбинация MR-proADM и копептина в предсказании 14-дневной смертности достигла наилучшего AUC – 0,818 [33]. Klip et al. [34], изучающие прогностический потенциал MR-proADM у пациентов, которые развивают СН после ОИМ, продемонстрировали, что у пациентов с повышенным уровнем MR-proADM риск смерти от всех причин был втрое увеличен. Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, расширили наши знания о роли адреномедулина в прогнозировании пациентов с острой и хронической СН. Хотя данные свидетельствуют о том, что MR-proADM является надежным маркером в прогнозировании смертности у пациентов с СН, дополнительные доказательства, определяющие его превосходство над контрольными маркерами, такими как натрийуретические пептиды, оправданы.

TNF- α , классический биомаркер воспалительных процессов, показал клиническую полезность в качестве маркера при сердечной недостаточности [35]. На самом деле, миокардиальный TNF- α и его рецепторы (тип 1 и тип 2) сложным образом участвуют в патогенезе СН. В частности, чрезмерная экспрессия стимуляции рецептора TNF- α 1-го типа может приводить к гипертрофии сердца, фиброзу, сократительной дисфункции и апоптозу, тогда как более низкая активация TNF- α и рецептора 2-го типа является кардиопротекторной [36]. Исследование 1200 пациентов с СН показало, что уровни TNF- α были непосредственно связаны со стадией NYHA, а более высокие уровни были связаны с более низким прогнозом [37]. Недавнее исследование показало, что у пациентов с недавно диагностированной СН уровень TNF- α ассоциировался с аномальной функцией левого предсердия и повышенной систолической и диастолической дисфункцией [38]. Интересно, что растворимый рецептор TNF- α 1-го типа был единственным независимым предиктором будущей СН или смерти после коррективки клинических и исходных характеристик в исследовании пациентов с недавним ИМ [39]. Хотя большая часть исследований по TNF- α и СН является многообещающей, большинство клиницистов, по-видимому, требуют, чтобы биомаркер был более специфичным для процесса СН. Другой классический маркер воспаления, С-реактивный белок острой фазы (СРБ), был связан с наличием сердечной недостаточности и сердечно-сосудистого риска [40–44]. В нескольких исследованиях, проведенных на сегодняшний день, изучена роль, которую может играть СРБ в слу-

чаях СН. Cesari et al. продемонстрировали, что повышенные значения СРБ у пожилых пациентов могут предсказать будущее начало СН [43]. Большое исследование Engstrom et al. показало, что среди пациентов с СРБ ≥ 3 мг/л вероятность госпитализации с СН в два раза выше, чем при среднем сроке наблюдения 13 лет [45]. К сожалению, СРБ не обладает специфичностью к СН и сердечно-сосудистым заболеваниям, возможно, даже больше, чем TNF- α . Корреляция СРБ с функциональными параметрами, такими как EF, была непоследовательна, однако в некоторых исследованиях выявлена значительная корреляция, в то время как у других нет [46]. СРБ может иметь некоторое клиническое применение в случаях СН, но это не идеальный биомаркер болезни.

Интерпретация уровня BNP должна учитывать базовую дисфункцию ЛЖ и других известных или предполагаемых условий, связанных с левой или правой перегрузкой давления в желудочках, которое может привести к повышению BNP

В качестве положительного примера можно привести исследование TOPCAT, в которое были включены пациенты с симптомами СН в возрасте ≥ 50 лет, с ФВ $\geq 45\%$, а также госпитализацией в течение прошлого года для лечения сердечной недостаточности или повышенной концентрации в плазме натрийуретических пептидов (BNP ≥ 100 пг/мл или NT-proBNP ≥ 360 пг/мл) [47], [48]. BNP является гормоном, который вырабатывают кардиомиоциты в ответ на увеличение конечного диастолического давления, как это наблюдается в условиях сердечной недостаточности. NT-proBNP высвобождается в кровоток и расщепляется на биологически активный BNP и неактивный N-концевой фрагмент. Уровень в плазме BNP и NT-proBNP коррелирует со степенью перегрузки ЛЖ, тяжести сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистой смертности. Интерпретация уровня BNP должна учитывать базовую дисфункцию ЛЖ и других известных или предполагаемых условий, связанных с левой или правой перегрузкой давления в желудочках, которое может привести к повышению BNP. Так, специфичным лабораторным тестом для диагностики ХСН является определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), его предшественника proBNP и неактивного метаболита N-terminal-proBNP (NT-proBNP) в плазме крови, для которых доказана тесная связь с выраженностью нарушения как систолической, так и диастолической функции сердца. Результаты показали, что BNP < 35 пг/мл, NT-proBNP < 125 пг/мл $\Rightarrow$ диагноз ХСН маловероятен; BNP > 100 пг/мл, NT-proBNP > 125 пг/мл $\Rightarrow$ ХСН [49], [50], [51], [52], [53]. Учитывая, что натрийуретический пептид является чувствительным и постоянным маркером как клинической, так и субклинической ишемии, это, пожалуй, неудивительно, что высокие циркулирующие концентрации натрийуретического пептида связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты многолетних наблюдений из WOSCOPS показали, что уровень

NT-proBNP не просто отражает клинически выявленные сердечно-сосудистые заболевания, но и указывает на сосудистый риск [54]. Поэтому NT-proBNP, как представляется, обладает потенциалом для повышения оценки риска ССЗ в первичной профилактике.

ПРОБЛЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Несмотря на то что на персонализированную медицину возлагаются большие надежды в деле лечения пациентов, а исследования показывают неплохие результаты, существует еще слишком много проблем, без решения которых она так и останется невоплощенной идеей на долгое время.

Одна из самых больших проблем – поиск новых биомаркеров. В США для всех заболеваний были одобрены только по 1–2 новых биомаркера, несмотря на огромные технические достижения в области omics. Это связано с тем, что риск ложного обнаружения маркеров растет с увеличением числа измеряемых параметров. Таким образом, текущая способность измерять от сотни до тысячи анализов в одном эксперименте приведет к потенциально ложным открытиям. Тем не менее эта проблема может быть решена с помощью широко используемых статистических методов. Есть три категории, в которые попадают недавно обнаруженные потенциальные биомаркеры: случайность, погрешность и обобщенность. Единственная категория, которая может привести к потенциально клинически полезному биомаркеру – обобщенность. Если в ближайшем будущем не будет обнаружено достаточное количество новых биомаркеров, связанных с болезнями, то это будет означать, что персонализированная медицина будет оставаться «не у дел» еще в течение длительного времени.

В нескольких исследованиях, проведенных на сегодняшний день, изучена роль, которую может играть СРБ в случаях СН. Cesari et al. продемонстрировали, что повышенные значения СРБ у пожилых пациентов могут предсказать будущее начало СН

Не менее важная проблема заключается в несовместимости системных данных. Нужно убедиться, что системы будут взаимодействовать между собой. Сегодня данные пациента, как правило, недоступны и редко документируются в понятном виде [55], [56]. Кроме того, различные учреждения могут применять разные стандарты передачи данных, что делает практически невозможным интеграцию информации из различных систем для клинического использования [57]. Данные часто включают в себя геномные последовательности, лабораторные результаты испытаний, а также записи о здоровье пациента, такие как демографические, семейный анамнез. Тогда встает вопрос о конфиденциальности пациента. Опасения по поводу конфиденциальности и информационной безопасности должны быть решены для того, чтобы в дальнейшем эти вопросы не препятствовали инновациям.

Усовершенствование вычислительных методов, задача которых связать omics-данные с медицинскими данными, расшифровать механизмы, лежащие в основе генетических вариаций, разработать четкие персонализированные и профилактические стратегии, а также поиск потенциальных биомаркеров для лечения заболевания, крайне необходимо. Чтобы достигнуть этого, нужно способствовать укреплению междисциплинарных связей по всему миру и организации совместных работ биологов, врачей, кураторов, биоинформатиков, IT-разработчиков и т. д. Кроме того, высокопроизводительные вычислительные технологии нужны, чтобы использовать их для ускорения работы инструментов биоинформатики, которые часто используются для работы с большим объемом информации [58].

Инфраструктура на национальном уровне с мощными вычислительными ресурсами является обязательной [59]. Персонализированная медицина предполагает большие объемы данных, а они, в свою очередь, подтверждают точность исследования. Таким образом, все спектры операций с информацией становятся все более и более сложными и отнимают все больше времени, и, следовательно, все вышеперечисленное невозможно достичь в одной лаборатории или институте, в частности, принимая во внимание тот факт, что биомедицинские данные продолжают расти с огромной скоростью. И тогда встает вопрос о расширении или увеличении числа лабораторий и институтов, которые непосредственно будут заниматься этим.

Еще одна проблема – вопрос о подготовке кадров и готовности врачей включать в свою практику персонализированную медицину и третье лицо – клинического фармаколога. В то время как многие врачи относятся с большим недоверием к внедрению персонализированной медицины, оказалось, что в Америке большинство независимых фармакологов заинтересованы в интеграции услуг персонализированной медицины в свою практику [60], но они требуют дальнейшего образования прежде, чем приступить к такой деятельности. Будущие инициативы должны быть направлены на разработку комплексных программ в области образования для дальнейшего обучения фармакологов, чтобы можно было предоставить эти услуги.

Таким образом, все вышеперечисленное становится серьезным препятствием для внедрения персонализированной медицины в медицинскую практику.

ВЫВОДЫ

Поговорка «Легче сказать, чем сделать» лучше всего описывает текущие обстоятельства относительно реализации концепции персонализированной медицины. На данном этапе персонализированная медицина является идеальной моделью, часть которой пытаются внедрить в медицинскую практику. Успехом является то, что теперь в ряде случаев при определенных патологиях (онкология, кардиология) можно назначить препарат в необходимой дозе и быть уверенным в том, что это именно то, в чем нуждается пациент. Остальная часть персонализированной медицины оставляет желать лучшего. Это заключается в несовместимости системных данных. Нужно убедиться, что системы будут взаимодействовать между собой. Не менее важным является тот факт, что сами врачи не верят в персонализированную медицину, боятся ее и не хотят себя с ней связывать, потому что, как многим кажется, на основании своего опыта и знаний они вполне могут решить, какой препарат, какую дозу назначить пациенту.

Персонализированная медицина предполагает большие объемы данных, а они, в свою очередь, подтверждают точность исследования

Возможность заблаговременно спрогнозировать и предотвращать заболевание, наверное, является ключевой задачей, но и в этом вопросе много «подводных камней». Из всех предпосылок для реализации персонализированной медицины, наиболее значимыми являются исследования биомаркеров, надежные доказательства фармакогенетических тестов, демонстрирующих клиническую полезность. Изучение биомаркеров является сложной задачей, потому что сейчас для ряда заболеваний невозможно найти точное их число. Одно можно сказать точно, что реализация концепции персонализированной медицины требует скоординированного усилия всех заинтересованных сторон в области здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакогенетика / Д.А.Сычев, И.В.Игнатьев, Г.В.Раменская, В.Г.Кукес (Под ред. В.Г.Кукеса, Н.П.Бочкова). М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 248 с.
2. Linder MW, and Valdes R: Fundamentals of pharmacogenetics. Washington, DC: AAC Press, 2006.
3. Khoury MJ: Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. *Genet Med.* 2003; 5: pp. 261-268.
4. McCarthy JJ, McLeod HL, and Ginsburg GS: Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci. Transl. Med.* 2013 Jun 12; 5: pp. 189sr4
5. Roden DM, Tyndale RF: Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine what's in a name? *Clin Pharmacol Ther.* 2013, 94:169-172.
6. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press, 2005, 224 p.
7. Pharmacogenomics / Edited by Rothstein M.A. – New Jersey: Wiley, 2003. – P. 368.
8. Shapiro SD. Merging personalized medicine and biology of aging in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 864–866.
9. Nikus K, Birnbaum Y, Eskola M, Sclarovsky S, Zhong-Qun Z, Pahlm O. Updated electrocardiographic classification of acute coronary syndromes. *Current Cardiology Reviews.* 2014; 10(3): 229–236.
10. Mozaffarian D, Shi P, Morris J S, et al. Mercury exposure and risk of hypertension in US men and women in 2 prospective cohorts. *Hypertension.* 2012; 60(3):645–652.

11. Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9(1):435–456.
12. Kew S, Hamilton JK, Ye C, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Vitamin D status and cardiometabolic assessment in infancy. *Pediatric Research*. 2013; 74(2):217–222.
13. Muhl C, Loeffen D, Versteilen MO, et al. Automated quantification of epicardial adipose tissue (EAT) in coronary CT angiography; comparison with manual assessment and correlation with coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2014; 8(3):215–221.
14. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, Ingelsson E, Saleheen D, Erdmann J, Goldstein BA, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013; 45:25–33.
15. Freedman ML, Monteiro AN, Gayther SA, Coetzee GA, Risch A, Plass C, Casey G, De Biasi M, Carlson C, Duggan D, et al. Principles for the post-GWAS functional characterization of cancer risk loci. *Nat Genet*. 2011; 43:513–518.
16. Ermann J, Glimcher LH. After GWAS: mice to the rescue? *Curr Opin Immunol*. 2012; 24:564–570.
17. Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*. 2003; 302:1578–1581.
18. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet*. 2013; 14:681–691.
19. Inanlooahatloo K, Zand Parsa AF, Huse K, Rasooli P, Davaran S, Platzter M, Fan JB, Amini S, Steemers F, Elahi E. Mutation in CYP27A1 identified in family with coronary artery disease. *Eur J Med Genet*. 2013; 56:655–660.
20. InanlooRahatloo K, Parsa AF, Huse K, Rasooli P, Davaran S, Platzter M, Kramer M, Fan JB, Turk C, Amini S, et al. Mutation in ST6GALNAC5 identified in family with coronary artery disease. *Sci Rep*. 2014; 4:3595.
21. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80:795–803.
22. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80:805–811.
23. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999; 99:529–533.
24. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AAM. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62:169–180.
25. Crotti L, Johnson CN, Graf E, De Ferrari GM, Cuneo BF, Ovadia M, Papagiannis J, Feldkamp MD, Rathi SG, Kunic JD, et al. Calmodulin Mutations Associated With Recurrent Cardiac Arrest in Infants. *Circulation*. 2013; 127:1009–1017. The technique of exome sequencing was used here to identify de novo mutations in the gene encoding calmodulin as a cause of severe long QT syndrome in infants. Mutations in calmodulin had never been previously described, and prior to development of high throughput resequencing technology, it was not possible to determine the cause of a congenital disease in a single affected child.
26. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, et al. Hospitalization of Patients with HF: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J*. 1999; 137:352–60.
27. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and stroke statistics: 2011 update: a report from American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:e18–e209.
28. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R Jr. Strategies for developing biomarkers of HF. *Clin Chem*. 2004; 50:265–78.
29. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem*. 2006; 52:1528–38.
30. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005; 330:625.
31. Nishiyama K, Tsutomoto T, Yamaji M, et al. Biological Variation of Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Events in Stable Outpatients with Nonischemic Chronic Heart Failure. *Circ J*. 2011; 75:341–7.
32. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2062–76.
33. Peacock WF, Nowak R, Christenson R, et al. Short-term Mortality Risk in ED Acute HF. *Acad Emerg Med*. 2011; 18:947–58.
34. Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with HF after an acute myocardial infarction. *Heart*. 2011; 97:892–8.
35. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323:236–41.
36. Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF- α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2011; 16:49–69.
37. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001; 103:2055–9.
38. Chrysoshoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels*. 2009; 24:22–6.
39. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*. 2005; 111:863–70.
40. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*. 2003; 145:1094–101.
41. Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J*. 2004; 147:931–8.
42. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005; 95:88–90.
43. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108:2317–22.
44. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993–2003. *Atherosclerosis*. 2006; 187:415–22.
45. Engström G, Melander O, Hedblad B. Carotid intima-media thickness, systemic inflammation, and incidence of heart failure hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29:1691–5.
46. Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, et al. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52:30–40.
47. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R, Clausell N, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, McKinlay S, O'Meara E, Shaburishvili T, Pitt B, Pfeffer MA. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2011; 162:966–972.
48. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1750–1757.
49. Белеиков Ю.Н. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности /Ю. Н. Белеиков, Е. Н. Привалова, И. С. Чекнева // Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 62–69.
50. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1301–1307.
51. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphie CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe GD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343:1148–1155.
52. Ford I for The WOSCOPS Study Group. Screening experience and baseline characteristics in the West of Scotland Coronary Prevention Study. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol*. 1995; 76:485–491.
53. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, MacFarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*. 2007; 357:1477–1486.
54. Ford I, Shepherd J, Cobbe SM, Lorimer AR, McKillop J, Packard C, Macfarlane P, Isles C. A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45–64 years: trial design. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45:849–860.
55. Zilberberg MD. The clinical research enterprise: time to change course? *JAMA*. 2011; 305: pp. 604–605.
56. Greenhalgh T, et al. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014; 348: pp. g3725.
57. Wilke RA, Xu H, Denny JC, et al. The emerging role of electronic medical records in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: pp. 379–386.
58. Dai L, Gao X, Guo Y, Xiao J, Zhang Z. Bioinformatics clouds for big data manipulation. *Biol Direct*. 7 (2012), p. 43.
59. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al: Research Electronic Data Capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009; 42: pp. 377–381.
60. Lunshof JE, and Gurwitz D: Pharmacogenomic testing: knowing more, doing better. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: pp. 387–389.