

ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	8
Рецензенты	8
Благодарность	9
Список сокращений и условных обозначений.....	10
Пролог.....	12
Вступление	18
ГЛАВА 1. ПЕРСонифицированная медицина: Современные тенденции и перспективы.....	27
Вопросы терминологии	28
Персонализированная медицина	28
Стратифицированная медицина	30
Точная медицина	31
Ранние примеры персонализированной медицины.....	35
Современные примеры персонализированной медицины.....	36
Специфические для генных мутаций методы лечения.....	36
Персонализация стратегий раннего обнаружения заболеваний	38
Индивидуальная профилактика заболеваний	38
Тестирование персонализированных лекарств.....	40
Клинические испытания N-of-1.....	40
Исследование на соответствие интервенции.....	41
Адаптивные клинические испытания	42
Стратегии персонализированной медицины нового и следующего поколений	43
Клеточные аватары пациентов.....	43
Интенсивный персонализированный мониторинг здоровья	45
Цифровая терапия и персонализированный контент приложений.....	51

Персонализированные вмешательства, связанные с фертильностью и бесплодием	51
Заключение	52
Список литературы	53
ГЛАВА 2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ . . .	60
Показания	61
Высокодозная химиотерапия	62
Гистосовместимость	66
Донорство стволовых клеток крови	68
Профилактика болезни «трансплантат против хозяина»	73
Острый лимфобластный лейкоз	74
Хронический миелоцитарный лейкоз	79
Трансплантация костного мозга при остром миелобластном лейкозе	82
Трансплантация костного мозга при лимфомах	85
Посттрансплантационные осложнения	87
Острая реакция «трансплантат против хозяина»	87
Хроническая болезнь «трансплантат против хозяина»	90
Инфекционные осложнения	92
Отдаленные последствия	93
Недостаточность иммунитета	94
Функция легких	94
Вторичные опухоли	95
Гормональные нарушения	95
Заключение	96
Список литературы	96
ГЛАВА 3. БАЗОВЫЕ ВОПРОСЫ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ . . .	98
Список литературы	114

ГЛАВА 4. МЕХАНИЗМЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ	120
Список литературы	134
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ В ОНКОЛОГИИ, ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	138
Острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы	138
Острый лимфобластный лейкоз	141
Агрессивные лимфомы	142
Множественная миелома	144
Аутоиммунные заболевания	145
Солидные опухоли	150
Список литературы	154
ГЛАВА 6. ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И КОСТНОГО МОЗГА	160
Тошнота и рвота	161
Поражение слизистых оболочек	162
Инфекционные осложнения	163
Геморрагический цистит	166
Синдромы, связанные с поражением эндотелия кровеносных сосудов	167
Острая и хроническая реакции «трансплантат против хозяина»	172
Прочие осложнения, связанные с введением гемопоэтических, мезенхимальных и подобных клеток пациенту	180
Список литературы	181

ГЛАВА 7. ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	186
Введение	186
Возможности иммунокорригирующей адоптивной иммунотерапии у онкологических больных	188
Возможности применения терапевтических вакцин	201
Адоптивная клеточная терапия	202
Адъювантная иммунотерапия и цитокины	204
Заключение	206
Список литературы	207
ГЛАВА 8. ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ	213
Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток	217
Способы культивирования дендритных клеток	221
Клиническое применение дендритных клеток в онкологии	223
Заключение	229
Список литературы	230
ГЛАВА 9. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ.	235
Список литературы	247
Эпилог	252
Предметный указатель	253

Глава 1

Персоналифицированная медицина: современные тенденции и перспективы

Применение новых высокопроизводительных биомедицинских технологий, оперирующих большими объемами данных, таких как секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), протеомика и метаболомика, протоколы визуализации и создание устройств для беспроводного мониторинга, выявило множество индивидуальных вариаций в отношении механизмов развития патологических процессов, факторов, определяющих динамику болезни и подходов к терапии. В свою очередь это вызвало закономерный вопрос о том, в какой степени эти межличностные, индивидуальные для каждого пациента вариации должны влиять на решения врача об оптимальном способе лечения, мониторинг или предотвращение заболевания в современной медицинской науке и практике. В научной и популярной литературе широко обсуждается тезис о том, что стратегия лечения человека с заболеванием и, возможно, мониторинг или профилактика этого заболевания должны быть адаптированы или «персонализированы» с учетом уникальных биохимических, физиологических и поведенческих особенностей каждого индивидуума, а также воздействия на него окружающей среды. Следует отметить, что, хотя многие используют термин «персонализированная» медицина (personalized) как синонимы терминов «стратифицированная» (stratified) и «точная» (precision) медицина, между этими понятиями есть некоторые важные, хотя часто тонкие различия. При более детальном рассмотрении становится ясно, что вопрос не просто в поиске подходящих синонимов для одного и того же подхода к диагностике и лечению пациента. Данные понятия формируются в разных политических, эпистемологических и экономических контекстах с учетом различных интересов, структуры систем здравоохранения и существующих программ. Значения «персонализация», «стратификация» и «точность»

возникают без коллективно согласованных границ, перекрывают друг друга, рассматривают общие темы, но у каждого термина имеется свой акцент, который определяет, что входит в данную парадигму на практике, отражает разные взгляды на то, каковы цели новых методов биомедицинских исследований и какими они должны быть в контексте здравоохранения какой-либо страны или группы стран. Таким образом, для понимания значения терминов «персонализированная», «стратифицированная» и «точная» медицина и круга охватываемых этими терминами проблем мы должны смотреть не столько в будущее самой медицинской науки, сколько на то, как строится и управляется настоящая система здравоохранения и науки в целом, кто, сколько и в какие отрасли этой науки инвестирует и на каких условиях.

Существует ряд проблем в сфере внедрения индивидуализированной лекарственной терапии и персонализированных лекарственных средств, связанных, прежде всего, с недооценкой их роли и с пассивным сопротивлением со стороны различных заинтересованных сторон в сфере здравоохранения, таких как врачи, руководители здравоохранения, страховые компании. И особенно в том, что касается получения разрешения на повседневное использование этих лекарств от различных регулирующих органов. Почти все эти проблемы связаны с необходимостью доказать, что стратегии «персонализированной» медицины превосходят стратегии медицины традиционной, тем более что для многих индивидуализированных или персонализированных методов лечения, таких как применение аутологичных CAR-T и NK-клеток при определенных типах рака, таргетных препаратов для лечения муковисцидоза или болезней накопления, стоимость терапии чрезвычайно высока. В этом обзоре мы рассматриваем историю и мотивацию персонализированной медицины и представляем перечень стратегий, используемых там, рассматриваем, какие ограничения замедляют ее развитие и что можно ожидать в ближайшем будущем. Также мы выделяем примеры и проблемы, связанные с индивидуальной профилактикой заболеваний, индивидуальным мониторингом здоровья и индивидуальным лечением явных заболеваний.

ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

Персонализированная медицина

«Персонализированная медицина» была наиболее распространенным термином, применяемым в статьях и дискуссиях для описания будущего потенциала развития биомедицинской науки и практики. Будучи

принятым Европейской комиссией в качестве предпочтительного термина для обозначения новых технологий и исследований в контексте европейских систем здравоохранения, он стал доминирующим в европейской политике. В рамках данной концепции персоналифицированная медицина определяется как «медицинская модель, использующая характеристику фенотипов и генотипов людей (например, молекулярное профилирование, медицинская визуализация, данные об образе жизни) с целью адаптации правильной терапевтической стратегии для конкретного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеванию и/или обеспечения своевременной и целенаправленной профилактики». В контексте европейской политики программы финансирования Европейского союза инвестируют в «персонализированную медицину» с момента начала 7-й Европейской рамочной программы исследований и технологического развития в 2007 г. Одной из программ, направленных на создание инновационных лекарственных препаратов для эффективной профилактики и диагностики, является программа Horizon 2020. Специалисты консультативной группы Horizon 2020 обосновали выбор термина «персонализирующая медицина» вместо альтернативных, отметив, что этот «термин наилучшим образом отражает конечную цель эффективного подбора лечения на основе “личного профиля”, определяемого данными генотипа и фенотипа человека». Выбор термина «персонализирующая медицина» вместе с соответствующим акцентом на инвестиции в систему науки и здравоохранения стран Евросоюза, ориентированных на пациента, имеет своей целью поставить пациента «в центр здравоохранения», обеспечить не только совместное использование и владение биомедицинскими данными человека, но и персональную ответственность и контроль граждан за своим здоровьем.

Персонализирующая медицина преподносится как средство ухода и наблюдения за конкретным пациентом на всем протяжении жизни (от здоровья до болезни), что приводит к беспрецедентной индивидуализации программ, не вписывающихся в современные системы здравоохранения, сформировавшиеся в период действия другой парадигмы. В биомедицинской литературе этот термин имеет широкую сферу применения и неоднозначное толкование, а также вызывает обоснованную критику. Было предпринято несколько попыток прояснить смысл и объем концепции. Schleidgen и соавт. утверждают, что расплывчатость персонализирующей медицины чрезмерно усложнила общественные дискуссии вокруг этой концепции и опасаются, что некоторые заинтересованные стороны могут использовать ее для продвижения своих конкретных (особенно

экономических) целей морально неприемлемыми способами. По мнению авторов, персонализированная медицина «не является медициной с особым вниманием к интересам и предпочтениям отдельного пациента» и медицина, ориентированная на пациента, может быть реализуема не только в рамках этой концепции. С этим согласны некоторые другие авторы. Simmons и соавт. отметили, что персонализированная медицина часто служит универсальным термином, используемым как синоним геномной медицины, фокусируя внимание на применении геномных и связанных технологий и отвлекая внимание от более широкого применения персонализации в здравоохранении и биомедицине.

Также следует отметить предположение, что пациенты и общественность, как правило, уделяют мало внимания индивидуализации лечения на основе биологии или геномики. Определение «персонифицированной медицины» скорее подчеркивает такие аспекты, как расширение прав и возможностей пациентов, дает им возможность участвовать в принятии медицинских решений, направлено на улучшение взаимоотношений между врачом и пациентом и на формирование индивидуальной ответственности человека за управление своим здоровьем.

«Персонализированная медицина» была и остается наиболее известным термином в биомедицинской литературе, она также была принята Европейской комиссией. Существует мнение, что термин «стратифицированный» следует использовать вместо «персонализированный», чтобы более четко очертить стоящие перед практической медициной задачи.

Стратифицированная медицина

Всемирная организация здравоохранения утверждает, что «стратификация» более точно «отражает реалистичные эффекты лекарств на уровне населения, в то время как термин “персонализированная медицина” отражает, возможно, чрезмерно амбициозные перспективы индивидуализированного выбора и разработки уникальных лекарств». Академия медицинских наук Великобритании приняла концепцию «стратификации» вместо «персонализации», определив ее как «группировку пациентов на основе риска заболевания или реакции на терапию с использованием диагностических тестов или методов».

Сторонники термина «стратифицированная медицина» полагают, что данная концепция «лучше отражает надежды и устремления этого нового направления медицины, является более правдивой и не вводящей в заблуждение». Однако, как и в случае с «персонализацией», нет единого мнения, что именно подразумевает концепция «стратификации».

Некоторые ученые различают эти два подхода. Стратифицированная медицина, по их мнению, сводится к «определению подгрупп населения на основе оценок их различий в восприимчивости к болезням, прогнозов или ответов на лечение», в то время как термин «персонализированная медицина» больше подходит для акцентирования на отдельных пациентах». Другие, однако, защищают ту точку зрения, где стратифицированная медицина является «прелюдией» к персонализированной. Однако совместная встреча форума 2015 г., организованная Академией медицинских наук Великобритании, пришла к выводу, что термин «стратификация» не подходит для коммуникации с общественностью и средствами массовой информации, так как способен вызвать ассоциации с социальным разделением общества, особенно стратификацией по этническому и социально-экономическому признакам. Группа американских ученых опубликовала результаты опросов общественного мнения и этнографических исследований в США, свидетельствующие о том, что термин «стратифицированная медицина» не получил распространения из-за его прослеживаемой на эмоциональном уровне связи с расовым и имущественным разделением (стратификацией), генетической дискриминацией и дискриминацией в области получения услуг здравоохранения. Чтобы избежать этих ассоциаций и связанных с ними социальных и политических проблем, в США стал официально использоваться термин «точная медицина».

Точная медицина

В контексте политики США и биомедицинских дискуссий Национальный исследовательский совет академий США отметил, что по сравнению с термином «персонализированная медицина» термин «точная медицина» будет «с меньшей вероятностью неправильно истолкован как означающий, что каждый пациент будет лечиться по-другому, чем любой другой пациент до или после него». В рамках данной концепции точная медицина определяется, как «подход к лечению и профилактике заболеваний, направленный на получение максимальной эффективности за счет учета индивидуальной изменчивости генов, условий окружающей среды и образа жизни» посредством «комбинированного анализа биологических, экологических и поведенческих факторов, которые способствуют здоровью и болезням». Управление контроля пищевых продуктов и медикаментов США отметило, что цель точной медицины состоит в том, чтобы нацелить правильное лечение на нужных пациентов в нужное время. В рамках концепции точной медицины