

Экономика здравоохранения

ЭКОНОМИКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Владимир НАЗАРОВ, Наталья СИСИГИНА

Владимир Станиславович Назаров —
кандидат экономических наук, директор,
Научно-исследовательский
финансовый институт
(РФ, 127006, Москва, Настасьинский пер., 3/2);
заместитель директора Института социального
анализа и прогнозирования, РАНХиГС
(РФ, 119034, Москва, Пречистенская наб., 11).
E-mail: nazarov@nifi.ru

Наталья Николаевна Сисигина —
младший научный сотрудник Центра налоговой
политики, Научно-исследовательский
финансовый институт (РФ, 127006, Москва,
Настасьинский пер., 3/2);
научный сотрудник Института социального
анализа и прогнозирования, РАНХиГС
(РФ, 119034, Москва, Пречистенская наб., 11).
E-mail: sisigina@nifi.ru

Аннотация

В статье представлен обзор медицинских и экономических эффектов реорганизации здравоохранения на основе регулярного использования генетических данных. Обзор охватывает проблемы медицинской эффективности предлагаемой модели, ее экономической приемлемости и эффективности (на микро- и макроуровнях) и внешних (технических, поведенческих, этических, правовых) ограничений применения. На основе данных эмпирических исследований показана низкая медицинская и экономическая эффективность всеобщего охвата полной расшифровкой генома. Для большинства заболеваний анализ генетических рисков не позволяет принять адекватные меры профилактики в силу недостатка информации о генетической природе патологии, ограниченной роли генетических факторов в возникновении и развитии заболевания и отсутствия действенных механизмов корректировки относительно низких уровней генетического риска. Сочетание редкости распространения значимых генетических вариантов и низкой результативности ранней профилактики приводит к худшей эффективности сплошного генетического обследования по сравнению с традиционными методами профилактики. Перспективными направлениями развития геномных медицинских технологий в кратко- и среднесрочной перспективе являются диагностика наследственных заболеваний и сильных генетических предрасположенностей к определенным заболеваниям смешанной природы, а также персонализация лекарственной терапии. Темпы внедрения новых технологий в регулярную клиническую практику будут определяться готовностью государства и частных структур вкладывать средства в формирование необходимой инфраструктуры, включая формирование национальных баз генетических данных, приобретение оборудования для проведения исследований и хранения полученных данных и подготовку квалифицированного персонала. В настоящий момент отставание России от передовых стран в данной области составляет несколько лет. Принятие национальной программы развития генетических технологий, способной сократить разрыв, ожидается в начале 2019 года.

Ключевые слова: генетический риск, медицина «4П», персонализированная медицина, секвенирование генома.

JEL: I18.

Введение

По мере роста доступности генетических исследований в СМИ всё чаще появляются прогнозы относительно возможного пересмотра традиционной модели здравоохранения уже в ближайшем будущем¹. Вместо диагностики и стандартизированного лечения выявленных заболеваний новая медицина «4П»² предлагает до-симптоматическое предсказание, профилактику и, при необходимости, персонализированное воздействие на конкретные причины развития патологий на основе активного вовлечения пациента в процесс лечения: из пассивного получателя помощи пациент становится активным субъектом, участвующим в принятии решений и принимающим свою часть ответственности за проведение лечения.

Центральным элементом новой модели должен стать постоянный мониторинг индивидуальных характеристик человеческого организма, определяющих особенности развития и протекания заболеваний. Медицина «4П» не ограничивается использованием только генетических данных, но именно расшифровка человеческого генома стала переломным моментом в развитии предсказательной и персонализированной медицины, предоставив врачам доступ к наиболее обширному массиву индивидуальной информации. Ожидаемое регулярное использование генетических данных в клинической практике часто рассматривают как переход к новой модели оказания медицинской помощи — генетической медицине, или генетическому здравоохранению.

По наиболее оптимистичным прогнозам, развитые страны могут перейти к модели генетического здравоохранения уже в ближайшие пять-десять лет. Основой новой модели станет всеобщий охват расшифровкой генома, осуществляемой при рождении или в дородовом периоде. Полученные данные будут использоваться для составления индивидуального профиля генетических рисков (повышенного уровня предрасположенности к определенным заболеваниям) и разработки механизмов их профилактики, при выявлении заболеваний, имеющих генетическую или смешанную природу, для подбора или разработки персонализированных методов лечения. Ожида-

¹ См., например: *Виноградова Е.* В будущем здоровье каждого будет в его собственных руках. <https://www.vedomosti.ru/lifestyle/articles/2014/11/03/v-buduschem-zdorove-kazhdogo-budet-v-ego-sobstvennyh-rukah>; *Кащеев А.* Медицина 2030: как мы будем лечиться в ближайшем будущем. <https://www.rbc.ru/opinions/society/23/11/2015/5652c9e39a7947d8b630d9d3>; Денис Ребриков: индивидуальный геном будет записан в медицинской карте каждого пациента уже в ближайшем будущем. <https://www.kommersant.ru/doc/3395270>.

² 4П — основные характеристики новой медицины: предсказательная (предиктивная, англ. predictive), профилактическая (превентивная, англ. preventive), персонализированная (англ. personalized), партнерская (партисипативная, англ. participatory) [Hood, Flores, 2012].

ется, что целевая профилактика и ранняя диагностика заболеваний, оптимизация выбора лечения позволят совершить новый прорыв в области здоровья населения при одновременном сокращении расходов на здравоохранение [Hood, Flores, 2012].

Более скептическая позиция заключается в признании эффективности отдельных методов генетической медицины, применение которых должно быть ограничено определенными клиническими и экономическими условиями. Всеобщий охват полной расшифровкой генома и реорганизация медицинского обслуживания на основе индивидуальных профилей генетических рисков признаются невозможными или нецелесообразными [Evans et al., 2011].

Настоящая работа представляет собой обзор медицинских и экономических эффектов перехода к генетическому здравоохранению. Обзор охватывает следующие аспекты обсуждаемой модели:

- медицинская эффективность;
- стоимость и экономическая эффективность (на микро- и макроуровнях);
- внешние ограничения (технические, поведенческие, этические, правовые).

1. Медицинская эффективность

Отправной точкой при принятии решения о рекомендации или отказе в рекомендации к применению новой технологии является оценка ее медицинской эффективности, то есть способности улучшить качество жизни пациента по сравнению с действующими технологиями. Ожидается, что регулярное применение анализа генома позволит улучшить результаты оказания медицинской помощи по трем основным направлениям.

1. Диагностика наследственных (генетических) заболеваний, непосредственно вызванных изменением генома.
2. Прогнозирование предрасположенности к заболеваниям смешанной природы.
3. Персонализация лекарственной терапии.

Диагностика наследственных (генетических) заболеваний, непосредственно вызванных изменением генома

На сегодня наиболее распространенными методами диагностики наследственных заболеваний остаются анализы отдельного гена или панелей генов, но исследования последних лет свидетельствуют о возможной предпочтительности полного секвенирования ге-

нома или экзозом³, по меньшей мере для отдельных категорий пациентов.

Полное секвенирование рекомендуется к применению в качестве единого анализа на все известные генетические нарушения для диагностики сложных комбинированных мутаций при недостаточно ясной клинической картине заболевания или отсутствии специализированного теста для предполагаемого нарушения. По оценкам, переход к полному секвенированию позволит дополнительно диагностировать 25–50% пациентов. Средние сроки диагностики сократятся с нескольких лет до двух-трех месяцев [Lee et al., 2014; Sagoo et al., 2017; Sawyer et al., 2016; Shashi et al., 2014; Yang et al., 2014].

**Прогнозирование предрасположенности
к заболеваниям смешанной природы**

Большинство болезней сегодня рассматриваются как расстройства смешанной природы, на развитие которых оказывают влияние и генетические факторы, и факторы внешней среды и/или образа жизни. Для таких заболеваний расшифровка индивидуального генома позволяет оценить потенциальный риск развития и, при возможности, принять необходимые профилактические меры или меры ранней диагностики. Одним из наиболее известных примеров проявления генетической предрасположенности являются мутации генов BRCA1 и BRCA2, предопределяющие повышенный риск онкологических заболеваний, прежде всего рака груди и яичников (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

**Вероятность рака груди и яичников среди женского населения в целом
и носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2 (%)**

	Женское население в целом	Носители мутации генов	
		BRCA1	BRCA2
Рак груди	12	72	69
Повторный рак груди	н/д	40	26
Рак яичников	1	44	17

Примечание. Вероятность рака груди и рака яичников приведена из расчета на продолжительность жизни до 80 лет, вероятность повторного рака груди — из расчета на период 20 лет после постановки первого диагноза.

Источник: National Cancer Institute. BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.

³ Геном — вся совокупность наследственного материала клетки. Экзом — составная часть генома, совокупность генов, кодирующих белок; составляет 1% генома, содержит до 85% мутаций, связанных с болезнями. Секвенирование ДНК — определение последовательности нуклеотидов, составляющих молекулу. Включает выделение нитей ДНК, клонирование ее участков, считывание состава полученных участков (риды), объединение участков в соответствии с референтным образцом генома. Не включает вспомогательные услуги: хранение и передачу данных, анализ потенциально значимых участков ДНК (биоинформатический, ручной анализ), проведение дополнительной диагностики и консультирование пациента.

Наличие сильной предрасположенности к определенному заболеванию, такой как мутации BRCA1 или BRCA2, является показанием для раннего начала регулярной диагностики или принятия профилактических мер (вплоть до удаления соответствующих органов). Однако число заболеваний с настолько ясной связью между генетической мутацией, повышенным риском развития патологии и наличием действенных мер профилактики относительно невелико. Возможности предсказания и профилактики большинства болезней смешанной природы ограничиваются такими факторами, как:

- недостаток данных о генетической природе заболевания⁴;
- ограниченная роль генетических факторов в возникновении и развитии большинства заболеваний⁵;
- отсутствие эффективных методов оценки⁶ и коррективировки относительно низких уровней генетического риска⁷.

Персонализация лекарственной терапии

Индивидуальные генетические особенности могут полностью или частично определять реакцию организма на действие лекарственного препарата. Выявление таких особенностей позволяет:

- разрабатывать целевые лекарственные препараты, направленные на коррективировку исходных предпосылок развития патологии (в том числе индивидуальные препараты)⁸;

⁴ Работы по выявлению и расшифровке значимых участков генома на сегодня не завершены и могут потребовать значительно больших усилий, чем предполагалось первоначально. В частности, в ходе поиска генетических факторов, предопределяющих развитие диабета, число потенциально значимых генов возросло с 12 до более чем 400 и с высокой вероятностью будет расширяться далее. См.: Regalado A. Forecasts of Genetic Fate Just Got a Lot More Accurate. *MIT Technology Review*, 2018. <https://www.technologyreview.com/s/610251/forecasts-of-genetic-fate-just-got-a-lot-more-accurate/>.

⁵ Многие исследования генетической природы заболеваний позволяют лишь незначительно улучшить предсказательную способность традиционных диагностических моделей. Так, включение в состав модели оценки риска рака груди десяти вновь выявленных значимых мутаций повысило ее предсказательную способность с 58,0 до 61,8% [Wacholder et al., 2010]. Аналогичное тестирование обновленной модели оценки риска болезни Альцгеймера повысило ее предсказательную способность с 84,7 до 84,9% для одной из выборок и с 70,2 до 70,5% — для другой [Seshadri et al., 2010].

⁶ В ходе полного секвенирования генома, как правило, выявляется большое число потенциально значимых генетических вариантов. Единые критерии отбора рисков, требующих медицинского вмешательства, сегодня отсутствуют. В ходе одного из экспериментов при проведении ручного контроля врачи подтвердили возможную значимость лишь 18 из 68 вариантов, вошедших в первоначальную автоматизированную выборку. Уровень корреляции между врачебными оценками значимости генетических вариантов (шесть независимых участников) составил 0,52 [Dewey et al., 2014].

⁷ Для многих пациентов со среднестатистическими или незначительно повышенными генетическими рисками ранняя диагностика или профилактика может быть более опасной, чем исходный риск заболевания.

⁸ Например, один из первых зарегистрированных на рынке таргетных лекарственных препаратов («Иматиниб») повысил 5-летнюю выживаемость больных с хроническим миелогенным лейкозом с 30–40 до 90% [Pulte et al., 2011].

- ускорять подбор оптимального метода лечения или дозировки лекарственного препарата⁹;
- предотвращать наступление нежелательных побочных эффектов¹⁰.

В настоящий момент более 40% разработок новых лекарственных средств предусматривают контроль потенциально значимых индивидуальных характеристик пациентов, позволяющий при необходимости уточнить целевую область применения¹¹.

2. Стоимость и экономическая эффективность

Наряду с медицинской эффективностью при принятии решения о рекомендации к применению новой технологии на государственном уровне также учитываются ее экономическая приемлемость (соответствие затрат доступному бюджету) и эффективность (соотношение затрат и результата в сравнении с действующими технологиями).

На микроуровне

Одним из аргументов в пользу возможного перехода к генетическому здравоохранению является быстрое снижение стоимости секвенирования генома (рис. 1). К 2016 году компаниям — лидерам рынка удалось снизить цену до 1 тыс. долл., в течение ближайших десяти лет ожидается снижение до 100 долл.¹²

Однако быстрое снижение стоимости характерно лишь для процедуры секвенирования, тогда как значительная часть затрат приходится на дополнительные процедуры и услуги: консультирование пациента до и после анализа, хранение и защищенную передачу полученных данных, при необходимости — дополнительную диагностику (табл. 2).

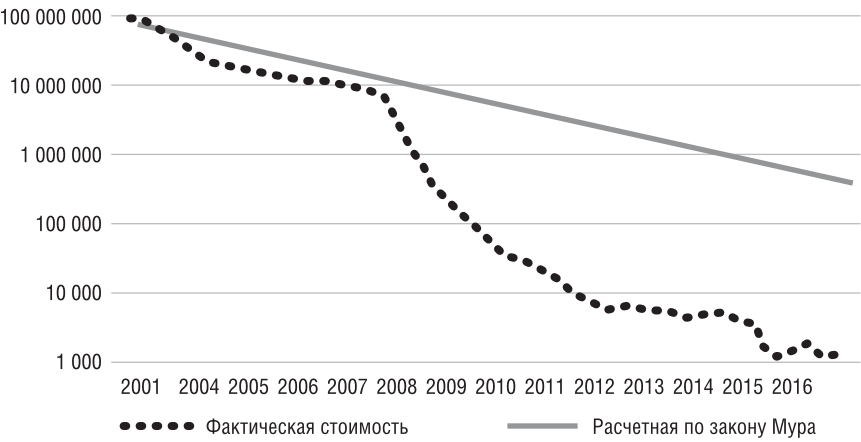
Таким образом, даже без учета дополнительной диагностики полная стоимость применения анализа генома в клинической практике значительно превышает стоимость секвенирования (для рассмотренного примера — 17,62 тыс. долл. и 6,5 тыс. долл. соответственно).

⁹ Например, для «Абакавира» (противовирусное средство для лечения ВИЧ) генетический анализ позволяет предсказать 60% вероятности негативной реакции [Novelli, 2010].

¹⁰ Например, для «Варфарина» (анти тромботический препарат) генетические данные в сочетании с данными о возрасте и весе пациента объясняют 60,5% вариации оптимальной дозы [Novelli, 2010].

¹¹ *The Personalized Medicine Report 2017. Opportunity, Challenges, and the Future.* <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/The-Personalized-Medicine-Report1.pdf>.

¹² *The Cost of Sequencing a Human Genome.* National Human Genome Research Institute, 2016. <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>; Illumina Introduces the NovaSeq Series — a New Architecture Designed to Usher in the \$100 Genome. *The Journal of Precision Medicine*, 2017. <https://www.thejournalofprecisionmedicine.com/illumina-introduces-the-novaseq-series-a-new-architecture-designed-to-usher-in-the-100-genome/>.



Примечание. В соответствии с законом Мура производительность средств вычислительной техники удваивается каждые 24 месяца.

Источник: *DNA Sequencing Costs: Data.* National Human Genome Research Institute, 2018. <https://www.genome.gov/27541954/dna-sequencing-costs-data/>.

Рис. 1. Стоимость секвенирования генома, 2001–2017 годы (долл.)

Т а б л и ц а 2

Оценка совокупных расходов при использовании генетической диагностики, США, 2013 год (в рыночных ценах, долл.)

Услуги и работы	Стоимость
Предварительная консультация (6–8 часов, информирование о возможных результатах и получение информированного согласия)	3000
Секвенирование генома	6500
Биоинформатический анализ генома	120
Консультация по результатам тестирования (5 часов)	2000
Повторный анализ (подтверждение данных)	1000
Дополнительная (негенетическая диагностика)	2000–10 000
Хранение данных	5000

Источник: Chrystoja C. C., Diamandis E. P. Whole Genome Sequencing as a Diagnostic Test: Challenges and Opportunities. *Clinical Chemistry*, 2014, vol. 60, iss. 5, pp. 724–733.

При этом по мере развития технологий затраты по большей части вспомогательных статей расходов будут расти за счет увеличения объема исходных данных и числа потенциально значимых вариантов, требующих обработки. В результате реальная стоимость анализа генома будет сокращаться более медленными темпами, чем ожидается¹³.

С учетом указанных дополнительных затрат полная расшифровка генома является экономически эффективным решением в следующих ситуациях:

¹³ Эффект подтверждается анализом затрат в рамках долгосрочной программы геномных исследований в Канаде (2012–2015 годы). Несмотря на общее сокращение расходов на случай анализа за счет опережающего снижения стоимости секвенирования, в ходе программы отмечается устойчивый рост расходов в части биоинформатического анализа, хранения данных, заработной платы персонала и постоянных затрат на оборудование [Weymann et al., 2017].

- 1) для диагностики сложных случаев наследственных заболеваний (за счет сокращения числа отдельных тестов и посещений врача переход к анализу генома позволит сократить затраты в среднем на 20%¹⁴; для простых случаев более экономически эффективным методом остается применение специализированных тестов);
- 2) для выявления сильных генетических предрасположенностей к определенным заболеваниям смешанной природы среди пациентов, индивидуальная или семейная медицинская история которых позволяет предположить наличие соответствующих мутаций (анализ генома предоставляет более точную информацию о риске развития заболевания в сравнении с традиционным обследованием членов семьи, при этом стоимость дополнительных лет жизни не превышает предельных нормативов, используемых развитыми странами при формировании государственных гарантий медицинской помощи¹⁵);
- 3) для подбора персонализированных лекарственных препаратов (примерно в 20% случаев применение персонализированной терапии сопровождается сокращением затрат, в 40–50% случаев — улучшением результатов при одновременном повышении затрат, остающемся в пределах нормативов стоимости дополнительных лет жизни [Phillips et al., 2014]).

Сплошное тестирование населения на наиболее сильные предрасположенности к определенным заболеваниям может стать эффективным при сокращении стоимости анализа до уровня 250–300 долл. [Long, Ganz, 2015; Manchanda et al., 2018]. С учетом того, что даже при этой цене эффективность сплошного тестирования на наиболее опасные мутации BRCA1/BRCA2 остается достаточно низкой (более 50 тыс. долл. за дополнительный год жизни), можно предположить, что число мутаций, для которых сплошное тестирование будет экономически оправданным, останется небольшим. Основной причиной низкой эффективности затрат при проведении сплошного

¹⁴ В ценах 2013 года с 25 тыс. долл. до 20 тыс. долл. Оценка проведена для случаев, диагноз которых не удалось установить по результатам первого специализированного теста, с учетом 50-процентной дополнительной диагностической способности полной расшифровки генома (то есть установление точного диагноза лишь для 50% пациентов). По мере дальнейшего сокращения стоимости секвенирования преимущество нового метода будет увеличиваться [Shashi et al., 2014].

¹⁵ Исследование эффективности тестирования членов семей пациентов на носительство BRCA1 и BRCA2, проведенное в Австралии, оценивает полезный эффект в 0,17 дополнительного года жизни, скорректированного с учетом качества. Расходы в пересчете на дополнительный год жизни составляют 14,9 тыс. австралийских долл., что существенно ниже принятой предельной стоимости года жизни в размере 50 тыс. австралийских долл. [Tuffaha et al., 2018]. Аналогичное исследование в Норвегии получило сходные результаты: 0,11 дополнительного года жизни, 40,503 тыс. евро в пересчете на дополнительный год жизни, что также заметно ниже используемого предела в 60–80 тыс. евро [Norum et al., 2018].

тестирования является редкость распространения значимых вариантов, что также позволяет поставить под сомнение целесообразность сплошного тестирования на наследственные заболевания.

Следует отметить, что существующие исследования ограничиваются оценкой эффективности специализированных генетических тестов или целенаправленного анализа генома. Переход к многократному использованию материалов расшифровки генома теоретически может расширить перечень экономически эффективных тестов. Тем не менее, поскольку многократное использование материалов потребует дополнительных расходов на хранение и передачу данных, а также проведение новых врачебных консультаций, эффект экономии будет относительно невелик и не сможет радикально повысить эффективность сплошного тестирования.

Даже при условии многократного использования данных стоимость проведения анализа генома на сегодня значительно превышает существующие нормативы финансирования генетических исследований, заложенные в программах государственных расходов развитых стран. В частности, в Нидерландах в 2014 году размер финансирования генетических исследований в пересчете на душу населения составлял 10 евро в год, в Бельгии — 4 евро в год [Hanquet et al., 2018]. Всеобщий охват расшифровкой генома потребует существенного увеличения финансирования или перераспределения средств внутри программ государственных гарантий.

На макроуровне

При анализе совокупных затрат на реализацию модели генетического здравоохранения на макроуровне необходимо дополнительно учитывать расходы на первоначальное формирование инфраструктуры (платформы секвенирования, программное обеспечение, биобанки), подготовку медицинских специалистов (увеличение выпуска врачей-генетиков или включение медицинской генетики в программы подготовки иных специальностей) и создание собственной научной базы, отражающей региональную и этническую специфику генетических вариантов¹⁶.

Сегодня большинство развитых стран находятся на этапе формирования научной и технологической базы генетического здравоохранения. По состоянию на 2017 год порядка сорока стран реализовывали целевые программы развития медицинской генетики¹⁷. Десять

¹⁶ Отдельные группы населения могут отличаться по наличию и степени распространённости значимых генетических вариантов. Эффективность генетической диагностики для определенной региональной или этнической группы населения будет зависеть от наличия данных исследований генетически сходных групп.

¹⁷ Dana G. *3 Ways China Is Leading the Way in Precision Medicine*. World Economic Forum, 2017. <https://www.weforum.org/agenda/2017/11/3-ways-china-is-leading-the-way-in-precision-medicine/>.

Т а б л и ц а 3

Крупнейшие национальные программы сбора генетической информации

Страна	Период	Цели	Механизмы реализации	Бюджет (млн долл.)	Текущие результаты
Великобритания (Англия)	2012–2018	Секвенирование 100 000 геномов больных онкологическими, редкими и наиболее опасными инфекционными заболеваниями (ВИЧ, гепатит С, туберкулез)	Отбор пациентов — Национальная служба здравоохранения, секвенирование — преимущественно частный партнер	102,4	92 000 геномов
Саудовская Аравия	2013–2018 ^a	Секвенирование 100 000 геномов, включая образцы как больных, так и здоровых граждан	На базе Национального научного агентства	200,0	10 000 геномов
Китай	2017–2021	Секвенирование 100 000 геномов (выборка репрезентативна для всего населения)	На базе национальных научных центров	13,2	Ведется сбор образцов
Франция	2016–2025	Секвенирование 235 000 геномов больных редкими и онкологическими заболеваниями в год	Создание сети лабораторных центров	782,0	Запущены 2 из 14 платформ
США	2018–2026	Секвенирование 1 млн геномов (выборка репрезентативна для всего населения)	На базе национальных научных центров	1455,0	Отобраны первые 75 000 участников

^a Предварительный план.

Источники: Великобритания (Англия): The 100,000 Genomes Project. *Genomics England*, 2018. <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>; The 100,000 Genomes Project by Numbers. *Genomics England*, 2018. <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project-by-numbers/>;

Саудовская Аравия, Китай: Philippidis A. The 100,000 Genomes Club. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 2018. <https://www.genengnews.com/insights/the-100000-genomes-club/>;

Франция: *Genomic Medicine France 2025*. Aviesan, 2015. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic_medicine_france_2025.pdf; *Launch of the First Two Platforms of the French Plan for Genomic Medicine 2025*. <https://aviesan.fr/en/aviesan/home/aviesan-news/launch-of-the-first-two-platforms-of-the-french-plan-for-genomic-medicine-2025>;

США: Molteni M. *The NIH launches Its Ambitious Million-Person Genetic Survey*. *Wired*, 2018. <https://www.wired.com/story/all-of-us-launches/>; Boyle A. *National 'All of Us' Campaign Aims to Enlist a Million Genomes for Precision Medicine*. *GeekWire*, 2018. <https://www.geekwire.com/2018/national-us-campaign-aims-enlist-million-genomes-precision-medicine/>.

стран заявили о планах проведения масштабных национальных исследований генома с полной расшифровкой от 100 тыс. образцов¹⁸. Примеры крупнейших национальных программ сбора генетической информации приведены в табл. 3.

Большинство стран сталкиваются с дефицитом инфраструктуры уже на этапе первоначального сбора генетической информации. США и Китай, планирующие использовать мощности существующих научных центров, допускают возможность сокращения объемов или продления сроков программ. Во Франции для реализации программы

¹⁸ Philippidis A. The 100,000 Genomes Club. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 2018. <https://www.genengnews.com/insights/the-100000-genomes-club/>.

создается новая сеть специализированных государственных исследовательских центров. В Англии для проведения секвенирования геномов в рамках национальной программы «100 000 геномов» привлечен частный партнер (*Illumina*), выигравший государственный конкурс на право производства работ. Оплата услуг частного партнера составит 78 млн фунтов (102,4 млн долл.), при этом частный партнер принял обязательства по инвестированию 162 млн фунтов (212,7 млн долл.) в создание необходимой инфраструктуры на территории страны.

Английская программа получила первые научные результаты. По предварительным оценкам, собранные данные позволяют повысить вероятность корректной диагностики редких заболеваний на 20–25%. В 2017 году было объявлено о планах внедрения геномных технологий в регулярную клиническую практику Национальной службы здравоохранения уже в 2018–2021 годах¹⁹. Ожидается, что анализ генома будет включен в программы диагностики редких и онкологических заболеваний, но информация о конкретных планируемых сферах применения новых технологий сегодня отсутствует.

Сходная по масштабу программа геномных исследований Саудовской Аравии неоднократно приостанавливалась из-за нехватки финансирования. По состоянию на конец 2016 года были секвенированы 10 000 геномов больных наследственными заболеваниями, что позволило выявить более 2000 новых значимых генетических вариантов, в том числе более 500 специфических национальных мутаций²⁰.

Переход к всеобщему охвату расшифровкой генома потребует значительно больших вложений в инфраструктуру и подготовку медицинских специалистов по сравнению с реализацией выборочных обследований населения. Исходя из рассмотренного опыта вероятность создания какой-либо страной в ближайшие пять-десять лет инфраструктуры, необходимой для всеобщего охвата населения геномными исследованиями, следует оценить как крайне низкую. Более реалистичным представляется сценарий постепенного внедрения генетических технологий в клиническую практику, начиная с областей с наиболее высокой медицинской и экономической эффективностью (прежде всего диагностики и лечения редких и онкологических заболеваний).

3. Внешние ограничения

Приведенные выше оценки медицинской и экономической эффективности генетического здравоохранения предполагают, что

¹⁹ NHS England — Board Paper. PB.30.03.2017/06. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/board-paper-300317-item-6.pdf>.

²⁰ Philippidis A. The 100,000 Genomes Club. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 2018. <https://www.genengnews.com/insights/the-100000-genomes-club/>.

данные генома применяются без каких-либо ограничений или ошибок. На практике эффективность новых технологий может оказаться ниже расчетной в силу ошибок секвенирования и биоинформатического анализа, иррациональной реакции пациентов, отказа от использования генетических данных по этическим соображениям или в результате законодательного запрета.

Технические ограничения

Процедура секвенирования генома остается технически несовершенным процессом, допускающим как системные, так и случайные ошибки расшифровки. Особенности применяемой технологии не позволяют с достаточной степенью надежности распознавать отдельные типы генетических нарушений (в частности, изменение числа копий гена и хромосом, повторяющиеся последовательности ДНК, длинные вставки или пропуски) [Biesecker, Green, 2014]. Для поиска данных нарушений необходимы дополнительные специализированные тесты.

Случайные ошибки, как правило, возникают в результате неверного распознавания отдельных элементов. По состоянию на 2013 год техническая погрешность лучших аналитических платформ оценивалась на уровне 6–12 тыс. ошибок на геном [Chrystoja, Diamandis, 2014]. Вероятность случайных ошибок может быть снижена, но не исключена за счет проведения секвенирования генома одновременно на двух и более платформах, использующих различные модели распознавания²¹. На практике для предотвращения ошибочных выводов обычно используется объединенный анализ клинической картины, сформированной с учетом традиционных методов диагностики и результатов геномного анализа. Очевидно, что данный подход исключает возможность применения геномного анализа для предсказания заболеваний.

Существующий уровень технической погрешности при расшифровке генома ставит под сомнение часто используемый аргумент о возможности однократного проведения анализа с дальнейшим использованием полученных данных на протяжении всей жизни человека. Продолжающееся развитие технологий позволяет предположить целесообразность периодического обновления данных расшифровки.

²¹ Эксперимент по проведению независимого секвенирования с использованием двух платформ показал высокий уровень соответствия расшифровки общей части генома (99–100%), но значительно более низкую долю совпадений в части наиболее значимых участков, кодирующих белки (64–70%), небольших вставок или пропусков (53–59%) и участков, ответственных за наследственные заболевания (10–75%). В зависимости от выбора платформы секвенирования анализ 10–19% генов, ответственных за наследственные заболевания, был проведен с недостаточной для диагностики точностью [Dewey et al., 2014].

В совокупности действующие технические ограничения становятся важным фактором увеличения стоимости внедрения геномных технологий в клиническую практику. Дополнительные расходы возникают вследствие необходимости проведения подтверждающего секвенирования или иной дополнительной диагностики, регулярного пересмотра результатов расшифровки генома, а также возможного необоснованного оказания медицинской помощи в результате ошибочной генетической диагностики.

Поведенческие ограничения

Оценка эффективности предсказательной медицины исходит из предположения о рациональной реакции пациента на полученный прогноз, включая адекватное понимание риска и обоснованный выбор последующего поведения (изменение образа жизни, принятие профилактических мер, регулярное прохождение диагностики, выбор оптимального метода лечения). Однако существующие исследования не подтверждают преобладания рационального поведения.

До 20% пациентов некорректно трактуют результаты генетического тестирования даже после получения врачебной консультации²². Большинство исследований, анализирующих поведение пациентов после тестирования, не обнаруживают рекомендованных изменений образа жизни. В тех случаях, когда изменения выявляются, распространенной поведенческой реакцией становится приобретение БАДов или средств альтернативной медицины [Bloss et al., 2011]. При этом отмечается обратный эффект информирования: люди склонны отказываться от ранее декларированных намерений по улучшению образа жизни после получения результатов, свидетельствующих о низком генетическом риске для здоровья в данной области [Smerecnik et al., 2007]. Выбор методов профилактики и лечения также не всегда следует рациональным аргументам²³.

Одной из форм негативной поведенческой реакции на результаты генетического тестирования может стать сильный психологический стресс, в особо тяжелых случаях провоцирующий депрессию и саморазрушительное поведение, вплоть до попыток суицида.

²² Опрос пациентов, прошедших тестирование на наличие гена наследственного заболевания (включая консультацию врача-генетика с расшифровкой результатов теста), показал, что лишь 80% носителей корректно трактуют полученные результаты, 16% полагают, что носительство возможно и высоковероятно, 1% опрошенных сообщил о низкой вероятности или отсутствии соответствующего гена, 1% — об отсутствии информации. Среди лиц, получивших отрицательный результат тестирования (низкая вероятность наличия гена), примерно 1% продолжали рассматривать себя как носителей [Lakeman et al., 2008].

²³ Распространенным примером эмоционального решения является выбор двусторонней мастэктомии в качестве метода профилактики повторного рака груди, несмотря на то что уровень 10-летней выживаемости при данной процедуре не отличается от более ограниченного вмешательства, предполагающего удаление опухоли с последующей радиотерапией [Kurian et al., 2014].

Современные исследования не подтверждают массового характера данного риска, сообщая о приемлемом среднем уровне психологического стресса среди пациентов, получивших информацию о неизлечимых заболеваниях. Вероятность негативной реакции повышается для лиц с ранее диагностированными депрессией или тревожным расстройством, а также лиц, не ожидавших выявления заболевания [Crozier et al., 2015]. В то же время необходимо учитывать, что большинство существующих исследований основываются на данных пациентов, самостоятельно принявших решение о необходимости специализированного анализа, то есть информированных о характере заболевания и его возможном наличии. При переходе к сплошному охвату расшифровкой генома риск стрессовой реакции может возрасти.

Перечисленные поведенческие проблемы не исключают возможности эффективной генетической диагностики, но повышают важность качества и доступности врачебных консультаций до и после тестирования. Кроме того, высокий риск иррационального поведения ставит под сомнение допустимость прямых продаж услуг генетического тестирования потребителям.

Этические ограничения

Особенностью расшифровки генома как диагностического метода становится возможность получения «избыточной» информации, использование которой порождает ряд этических проблем. К такой информации относят сведения о наличии или предрасположенности к развитию заболеваний, не входящих в первоначальный запрос пациента, а также сведения, значимые для третьих лиц (родственников, работодателей, общества в целом).

Сегодня общепринятой нормой врачебного поведения является получение предварительного согласия пациента на информирование о любых результатах исследования независимо от их объективной значимости. Тем не менее среди врачей-генетиков существует определенный консенсус о необходимости информирования пациента об имеющихся заболеваниях и заболеваниях с высоким риском развития, для которых существуют эффективные методы профилактики или лечения, без запроса. Нормативное регулирование данной практики на сегодня отсутствует²⁴. Информирование о наличии заболеваний, для которых не существует эффективных методов про-

²⁴ Попытка разработки рекомендаций по информированию пациентов, предпринятая Американским колледжем медицинской генетики и геномики, вызвала негативную реакцию медицинской общественности, под давлением которой в рекомендации была включена норма об обязательном получении предварительного согласия пациента на информирование даже о бесспорно значимых генетических вариантах [Kalia et al., 2017].

филактики или лечения, остается спорным в силу рассмотренного выше риска острой негативной реакции. Неурегулированными также остаются проблемы принятия решения о необходимости анализа генома и информирования о его результатах в случае обследования несовершеннолетнего пациента [Ross et al., 2013].

К информации, значимой для третьих лиц, принято относить сведения о носительстве наследственных заболеваний, высоком уровне генетического риска (в целом, по определенным профилям заболеваний) и предрасположенности к потенциально опасным для общества расстройствам (шизофрения, депрессия, биполярные расстройства). Предоставление заинтересованным сторонам доступа к этой информации, с одной стороны, может повысить благосостояние общества в целом, с другой — ухудшить положение лиц с повышенными генетическими рисками. Сейчас решение о раскрытии данной информации принимается пациентом самостоятельно, но по мере расширения охвата населения полным секвенированием генома следует ожидать роста общественной заинтересованности в нормативном урегулировании данных вопросов [Chrystoja, Diamandis, 2014].

Правовые ограничения

Исследования генома представляют собой относительно молодую область как науки, так и медицинской помощи, правовое регулирование которой в настоящий момент лишь начинает формироваться.

В области науки ключевой проблемой законодательства сегодня является порядок патентования значимых генетических вариантов. В большинстве развитых стран выделенные последовательности генов рассматриваются как искусственно произведенные и поэтому могут выступать предметом патента (страны ЕС, Россия, Канада, Китай, Южная Корея, Япония). В США и Австралии практика патентования выделенных последовательностей генов была запрещена решениями национальных верховных судов²⁵. В обоих случаях поводом к пересмотру законодательства стала жалоба на правообладателя широко распространенных мутаций BRCA1 и BRCA2, определяющих предрасположенность к онкологическим заболеваниям (Myriad Genetics). Сильный общественный резонанс данных дел позволяет предположить, что по мере роста значимости генетической диагностики и персонализированной терапии патентование участков ДНК может быть ограничено и другими странами [Салицкая, 2016].

Выбор механизма правовой защиты важен, поскольку определяет структуру рынка научных исследований. Патентование значимых участков ДНК обеспечивает возможность их коммерческого исполь-

²⁵ *Gene Patenting Position Paper*. AIPPI, 2017. <http://aippi.org/wp-content/uploads/2017/08/Gene-Patenting-AIPPI-Position-Paper.pdf>.

зования, что стимулирует частные вложения в исследование генома. Обнаруженные данные остаются доступными для фундаментальных научных исследований, но не для разработки рыночных продуктов. Уточнение ранее полученных данных или обнаружение дополнительных взаимосвязей для запатентованных генов становится монополией правообладателя, формируя дополнительный стимул к «захвату» перспективных участков²⁶.

Отказ от патентной защиты предоставляет полную свободу как для исследований, так и для производства новых рыночных продуктов с использованием ранее полученных результатов. Однако в этой ситуации частные компании могут отказаться от собственных научных исследований или начать оформлять их результаты как коммерческую тайну, полностью исключая чей-либо доступ к обнаруженным взаимосвязям.

Рекомендованным решением проблемы правовой защиты является переход к патентованию конкретных методов генетической диагностики [Nuffield Council., 2002]. Эта практика применяется в ряде стран ЕС (в Германии, Италии, Франции)²⁷. Тем не менее остается неясным, позволит ли эта модель защитить интересы частных компаний в условиях массового перехода от специализированных генетических тестов к полной расшифровке генома.

Медицинское применение генетических технологий в большинстве стран пока не получило детализированного правового оформления. В США, являющихся лидером на рынке генетической медицины, отмечены первые прецеденты законодательного ограничения генетической диагностики. В 2008 году в США был принят первый в мире закон о запрете дискриминации по генетическому признаку, установивший запрет на использование данных семейной медицинской истории или результатов генетических исследований для исключения определенных заболеваний из медицинской страховки²⁸, а также запрет на предложение генетических исследований со стороны медицинского страховщика или работодателя²⁹.

В 2013 году Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США ввело временный запрет на прямую продажу генетических тестов конечному потребителю. Основанием для запрета стали опасения перед возможными ошибками в результатах

²⁶ По оценкам исследователей, на момент запрета патентования существующих последовательностей генов в США патенты охватывали 41% участков генома, при этом предмет многих патентов был сформирован весьма размыто или не обладал адекватной самостоятельной ценностью [Rosenfeld, Mason, 2013].

²⁷ *Gene Patenting Position Paper*. AIPPI, 2017. <http://aippi.org/wp-content/uploads/2017/08/Gene-Patenting-AIPPI-Position-Paper.pdf>.

²⁸ На данный момент действие закона не распространяется на иные виды страхования, такие как страхование жизни, нетрудоспособности или долгосрочного ухода.

²⁹ Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008. *National Human Genome*, 2015. <https://www.genome.gov/10002328/genetic-discrimination-fact-sheet/>.

тестирования или их неверным истолкованием пациентами. Разработчика обязали провести дополнительные исследования, подтверждающие высокую точность анализа и способность потребителей корректно интерпретировать его результаты. Доказательство безопасности продукта заняло несколько лет. Первые десять тестов, выполнивших поставленные требования, были вновь допущены на рынок лишь в 2017 году³⁰.

4. Состояние генетической медицины в России

Российская политика в области геномных исследований и связанных с ними новых медицинских технологий с небольшим отставанием следует опыту развитых стран. В начале 2018 года представитель Министерства здравоохранения РФ впервые обнародовал планы перехода к медицине «4П»³¹. В апреле 2018 года была утверждена Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, подтверждающая ориентацию на расширение доступности медицины «4П» и развитие ее научных основ³². Однако, по сути, концепция представляет собой декларативный документ, не содержащий конкретных обязательств государства по реализации заявленных планов.

Весной 2018 года президент поручил правительству в срок до 1 ноября 2018 года разработать программу развития передовых геномных исследований и генетических технологий в РФ³³. В настоящий момент проект федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы проходит согласование в правительстве³⁴.

Основной целью программы является комплексное решение задач ускоренного развития генетических технологий, в том числе разработка биологических препаратов, диагностических систем и иммунобиологических средств для сферы здравоохранения. В результате реализации программы должны быть разработаны не менее двадцати генетических технологий, обеспечивающих редактирование генов-мишеней, ассоциированных с патологическими процессами и генетическими заболеваниями человека, из них в тече-

³⁰ Warning Letter 23andMe, Inc. 11/22/13. <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm376296.htm>.; FDA Allows Marketing of First Direct-to-Consumer Tests that Provide Genetic Risk Information for Certain Conditions. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm551185.htm>.

³¹ Замглавы Минздрава заявил о переходе медицины на принцип четырех «П». РБК, 2018. <https://www.rbc.ru/rbcfreeneews/5a5e2b589a7947747cca4254>.

³² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

³³ Перечень поручений по итогам заседания Совета по науке и образованию и встречи с учеными Сибирского отделения РАН. <http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/57300>.

³⁴ Возовикова Т. В ногу с революцией // Поиск. 2018. 9 сентября. <http://www.poisknews.ru/theme/science-politic/39836/>.

ние 2019–2021 годов — не менее пяти технологий. В краткосрочной перспективе (три-пять лет) запланировано создание не менее двух генотерапевтических препаратов³⁵.

Наряду с поддержкой прикладных научных исследований по приоритетным научным направлениям программа предусматривает общие административно-организационные мероприятия, направленные на создание центров геномных исследований, подготовку кадров и информационно-методическое обеспечение развития генетических технологий. Важной задачей программы является снижение критической зависимости российской науки от иностранных баз генетических и биологических данных, иностранного специализированного программного обеспечения и приборов на основе разработки отечественных аналогов. Следует отметить, что именно зависимость от иностранных реагентов и расходных материалов чаще всего называлась отечественными учеными в качестве основной причины отставания в области геномных исследований³⁶.

Единственной действующей на сегодня программой сбора данных полной расшифровки генома является проект «Российские геномы» (Санкт-Петербургский государственный университет, 2015–2018). Проект предполагает сбор по меньшей мере 3000 геномов коренных жителей различных регионов России, в том числе в целях изучения генетических вариантов, влияющих на частоту известных болезней среди российского населения³⁷. По состоянию на начало 2017 года было собрано 1440 образцов, из них выделено 700 образцов ДНК, лишь 60 образцов секвенированы³⁸.

В области внедрения персонализированных методов диагностики и лечения в регулярную клиническую практику крупнейшей национальной программой является «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», с 2011 года реализуемая Российским обществом клинической онкологии. По состоянию на начало 2018 года в рамках программы был проведен анализ биоматериалов более чем 50 тыс. пациентов из 82 субъектов РФ³⁹.

³⁵ Проект Постановления об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы. http://www.sbras.ru/files/news/docs/geneticheskie_tehnologii_poekt_postanov.pdf.

³⁶ Ученые: программа геномных исследований сможет вывести РФ в мировые лидеры. ТАСС, 2018. <http://tass.ru/nauka/4945803>.

³⁷ Проект «Российские геномы». Санкт-Петербургский государственный университет, 2015. <http://genomerussia.spbu.ru/>.

³⁸ Брюхин В. Проект «Российские геномы» — первые результаты и перспективы. Санкт-Петербургский государственный университет, 2017. https://spbu.ru/sites/default/files/20170424_bryuhin_doklad.pdf.

³⁹ Официальный сайт программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO), 2018. <http://www.cancergenome.ru/>.

Заключение

Несмотря на достигнутый прогресс в расшифровке генома, переход к генетическому здравоохранению в ближайшие годы маловероятен. Перспективными областями использования геномных данных в кратко- и среднесрочной перспективе являются следующие.

1. Диагностирование сложных случаев наследственных заболеваний.
2. Диагностирование сильных генетических предрасположенностей к определенным заболеваниям смешанной природы, для которых существуют эффективные методы профилактики, ранней диагностики или лечения.
3. Персонализация лекарственной терапии с учетом индивидуальных генетических особенностей организма и протекания заболевания (при наличии).

Определение конкретных условий применения анализа генома для каждого из направлений требует подтверждения медицинской и экономической эффективности. Существующие исследования допускают возможность более низкой эффективности новых технологий в сравнении с существующими для отдельных случаев по каждому из выделенных направлений. По мере преодоления технических (ошибки секвенирования и биоинформатического анализа) и поведенческих ограничений (некорректная реакция пациента) перечень эффективных вмешательств с использованием генетического анализа будет расширяться.

Всеобщий охват расшифровкой генома для выявления и профилактики относительно низких уровней генетического риска при существующих научном и технологическом уровнях остается медицински и экономически не эффективным. Действенная профилактика таких рисков невозможна в силу недостатка данных о генетической природе заболевания, ограниченной роли генетических факторов в возникновении и развитии заболеваний и, как следствие, отсутствия обоснованных методов оценки и корректировки рисков. С учетом относительной редкости распространения значимых генетических вариантов и низкой эффективности их корректировки всеобщий охват населения геномными исследованиями сегодня проигрывает более традиционным методам профилактики, основанным на выделении групп риска.

Важной проблемой расширения охвата геномными исследованиями также остается создание необходимой инфраструктуры, включая формирование национальных баз генетических данных, приобретение оборудования для проведения исследований и хране-

ния полученных данных, а также подготовку квалифицированного персонала. С учетом возможности постепенного расширения областей применения новых технологий наиболее вероятным решением представляется поэтапное внедрение анализа генома в клиническую практику, начиная с областей с наиболее высокой медицинской и экономической эффективностью.

Темпы развития генетической медицины в отдельных странах будут определяться готовностью государства и частных структур вкладывать средства в развитие инфраструктуры. Определенное влияние на степень заинтересованности в генетических технологиях может оказать тип национальной системы здравоохранения. Частное здравоохранение обеспечивает наиболее благоприятные условия для разработки и быстрого вывода на рынок новых медицинских продуктов. Однако на этапе перехода к массовому охвату частные системы здравоохранения могут столкнуться с проблемой дискриминации граждан — носителей повышенного генетического риска со стороны медицинских страховщиков и работодателей. Опасения возможных последствий негативных результатов обследования или прямой запрет на проведение таких исследований по инициативе третьей стороны станут серьезным препятствием для расширения охвата.

Страны с развитым общественным здравоохранением могут показать отставание на первоначальных этапах внедрения генетической медицины (в силу ограниченного частного рынка и более длительного и сложного процесса утверждения новых технологий в рамках государственных гарантий), но с высокой вероятностью выйдут в лидеры при последующем расширении охвата. Данные страны заинтересованы в повышении эффективности национальной системы здравоохранения, обладают опытом внедрения новых технологий в массовую практику и фактически лишены угрозы генетической дискриминации в системе здравоохранения в силу всеобщих равных гарантий медицинской помощи. Дополнительным полезным эффектом расширения охвата оценкой генетических рисков станет улучшение механизмов планирования и распределения финансирования внутри системы общественного здравоохранения.

Страны с обязательным медицинским страхованием могут использовать сильные стороны как государственного, так и частного здравоохранения, привлекая к оценке и внедрению новых технологий негосударственные страховые организации. Административная и финансовая автономия страховых организаций обеспечит их заинтересованность в отборе и ускоренном вводе в практику наиболее эффективных технологий, аналогичную независимым участникам рынка частного здравоохранения. В случае России реализация преимуществ страховой модели требует предварительного восста-

новления рыночной мотивации страховых организаций на основе перевода обязательного медицинского страхования на классические страховые принципы (подробнее см. [Назаров, Авксентьев, 2017]).

Сейчас большинство стран проводят подготовительную политику, направленную на формирование научной, материально-технической и кадровой базы применения новых технологий. Лишь отдельные страны (в частности, Великобритания) заявляют о готовности к включению геномных исследований в государственные гарантии медицинской помощи в ближайшие годы.

В России к настоящему моменту разработан проект федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы, в общих чертах соответствующий практике развитых стран. Проект программы предусматривает проведение самостоятельных исследований генома на базе национальных данных, поддержку развития кадрового потенциала отрасли, создание лабораторий и центров технической поддержки исследований. Информация о включении исследований генома в государственные гарантии бесплатного оказания медицинской помощи на сегодня отсутствует.

Литература

1. Назаров В. С., Авксентьев Н. А. Российское здравоохранение: проблемы и перспективы // Финансовый журнал. 2017. № 4. С. 9–23.
2. Салицкая Е. А. Патентование достижений в области геномной инженерии: этический и правовой аспекты // Патенты и лицензии. Интеллектуальные права. 2016. № 8. С. 25–29.
3. Biesecker L. G., Green R. C. Diagnostic Clinical Genome and Exome Sequencing // New England Journal of Medicine. 2014. Vol. 370. No 25. P. 2418–2425.
4. Bloss C. S., Madlensky L., Schork N. J., Topol E. J. Genomic Information as a Behavioral Health Intervention: Can It Work? // Personalized Medicine. 2011. Vol. 8. No 6. P. 659–667.
5. Chrystoja C. C., Diamandis E. P. Whole Genome Sequencing as a Diagnostic Test: Challenges and Opportunities // Clinical Chemistry. 2014. Vol. 60. Iss. 5. P. 724–733.
6. Crozier S., Robertson N., Dale M. The Psychological Impact of Predictive Genetic Testing for Huntington's Disease: A Systematic Review of the Literature // Journal of Genetic Counseling. 2015. Vol. 24. P. 29–39.
7. Dewey F., Grove M., Pan C., Goldstein B. A., Bernstein J. A., Chaib H., Merker J. D., Goldfeder R. L., Enns G. M., David S. P. et al. Clinical Interpretation and Implications of Whole-Genome Sequencing // The Journal of the American Medical Association. 2014. Vol. 311. Iss. 10. P. 1035–1045.
8. Evans J. P., Meslin E. M., Marteau T. M., Caulfield T. Deflating the Genomic Bubble // Science. 2011. Vol. 18. P. 861–862.
9. Hanquet G., Vinck I., Thiry N. The Use of Whole Genome Sequencing in Clinical Practice: Challenges and Organisational Considerations for Belgium. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2018.
10. Hood L., Flores M. A Personal View on Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine: Predictive, Preventive, Personalized and Participatory // New Biotechnology. 2012. Vol. 29. No 6. P. 613–624.
11. Kalia S. S., Adelman K., Bale S. J., Chung W. K., Eng C., Evans J. P., Herman G. E., Hufnagel S. B., Klein T. E., Korf B. R. et al. Recommendations for Reporting of Secondary

- Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, 2016 Update (ACMG SF v2.0): A Policy Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics // *Genetics in Medicine*. 2017. Vol. 19. No 2. p. 249–255.
12. Kurian A., Lichtensztajn D., Keegan T., Nelson D., Clarke C., Gomez S. Use of and Mortality After Bilateral Mastectomy Compared with Other Surgical Treatments for Breast Cancer in California, 1998–2011 // *The Journal of the American Medical Association*. 2014. Vol. 312. No 9. P. 902–914.
 13. Lakeman P., Plass A. M., Henneman L., Bezemer P. D., Cornel M. C., ten Kate L. P. Three-Month Follow-up of Western and Non-Western Participants in a Study on Preconceptional Ancestry-Based Carrier Couple Screening for Cystic Fibrosis and Hemoglobinopathies in the Netherlands // *Genetics in Medicine*. 2008. Vol. 10. No 11. P. 820–830.
 14. Lee H., Deignan J., Dorrani N., Strom S. P., Kantarci S., Quintero-Rivera F., Das K., Toy T., Harry B., Yourshaw M. et al. Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders // *The Journal of the American Medical Association*. 2014. Vol. 312. No 18. P. 1880–1887.
 15. Long E. F., Ganz P. A. Cost-Effectiveness of Universal BRCA1/2 Screening: Evidence-Based Decision Making // *JAMA Oncology*. 2015. No 1. P. 1217–1218.
 16. Manchanda R., Patel S., Gordeev V. S., Antoniou A. C., Smith S., Lee A., Hopper J. L., MacInnis R. J., Turnbull C., Ramus S. J. et al. Cost-Effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women // *Journal of the National Cancer Institute*. 2018. Vol. 7. No 110. P. 714–725.
 17. Norum J., Grindedal E. M., Heramb C., Karsrud I., Ariansen S. L., Undlien D. E., Schlichting E., Mæhle L. BRCA Mutation Carrier Detection. A Model-Based Cost-Effectiveness Analysis Comparing the Traditional Family History Approach and the Testing of All Patients with Breast Cancer // *ESMO Open*. 2018. Vol. 3. Iss. 3. <https://esmoopen.bmj.com/content/3/3/e000328>.
 18. Novelli G. Personalized Genomic Medicine // *Internal and Emergency Medicine*. 2010. No 5. Suppl. 1. P. 81–90.
 19. Nuffield Council on Bioethics. The Ethics of Patenting DNA: A Discussion Paper. L.: Nuffield Council on Bioethics, 2002.
 20. Phillips K. A., Sakowski A. J., Trosman J., Douglas M. P., Liang S. Y., Neumann P. The Economic Value of Personalized Medicine Tests: What We Know and What We Need to Know // *Genetics in Medicine*. 2014. Vol. 16. No 3. P. 251–257.
 21. Pulte D., Gondos A., Redaniel M. T., Brenner H. Survival of Patients with Chronic Myelocytic Leukemia: Comparisons of Estimates from Clinical Trial Settings and Population-Based Cancer Registries // *The Oncologist*. 2011. Vol. 16. No 5. P. 663–671.
 22. Rosenfeld J. A., Mason C. E. Pervasive Sequence Patents Cover the Entire Human Genome // *Genome Medicine*. 2013. Vol. 5. No 3. P. 27–34.
 23. Ross L. F., Saal H. M., David K. L., Anderson R. R. Technical Report: Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children // *Genetics in Medicine*. 2013. Vol. 15. No 3. P. 234–245.
 24. Sagoo G. S., Norbury G., Mohammed S., Kroese M. The Budget Impact and Cost-Effectiveness of Introducing Whole-Exome Sequencing-Based Virtual Gene Panel Tests into Routine Clinical Genetics. Cambridge: PHG Foundation, 2017.
 25. Sawyer S. L., Hartley T., Dymant D. A., Beaulieu C. L., Schwartzenuber J., Smith A., Bedford H. M., Bernard G., Bernier F. P., Brais B. et al. Utility of Whole-Exome Sequencing for Those Near the End of the Diagnostic Odyssey: Time to Address Gaps in Care // *Clinical Genetics*. 2016. Vol. 89. P. 275–284.
 26. Seshadri S., Fitzpatrick A. L., Ikram M. A., DeStefano A. L., Gudnason V., Boada M., Bis J. C., Smith A. V., Carassquillo M. M., Lambert J. C. et al. Genome-Wide Analysis of Genetic Loci Associated with Alzheimer Disease // *The Journal of the American Medical Association*. 2010. Vol. 303. Iss. 18. P. 1832–1840.

27. Shashi V., McConkie-Rosell A., Rosell B., Schoch K., Vellore K., McDonald M., Jiang Y. H., Xie P., Need A., Goldstein D. B. The Utility of the Traditional Medical Genetics Diagnostic Evaluation in the Context of Next-Generation Sequencing for Undiagnosed Genetic Disorders // *Genetics in Medicine*. 2014. Vol. 16. No 2. P. 176–182.
28. Smerecnik C., Mesters I., Keulen H. van, Scheffers I., Beeks E., De Leeuw P. W., Vries N. K. de, Vries H. de. Should Individuals Be Informed About Their Salt Sensitivity Status? First Indications of the Value of Testing for Genetic Predisposition to Low-Risk Conditions // *Genetic Testing*. 2007. Vol. 11. No 3. P. 307–314.
29. Tuffaha H. W., Mitchell A., Ward R. L., Connelly L., Butler J. R. G., Norris S., Scuffham P. A. Cost-Effectiveness Analysis of Germ-Line BRCA Testing in Women with Breast Cancer and Cascade Testing in Family Members of Mutation Carriers // *Genetics in Medicine*. 2018. No 20. P. 985–994.
30. Wacholder S., Hartge P., Prentice R., Garcia-Closas M., Feigelson H. S., Diver W. R., Thun M. J., Cox D. G., Hankinson S. E., Kraft P. et al. Performance of Common Genetic Variants in Breast-Cancer Risk Models // *The New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 362. P. 986–993.
31. Weymann D., Laskin J., Roscoe R., Schrader K. A., Chia S., Yip S., Cheung W. Y., Gelmon K. A., Karsan A., Renouf D. J. et al. The Cost and Cost Trajectory of Whole-Genome Analysis Guiding Treatment of Patients with Advanced Cancers // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2017. Vol. 5. Iss. 3. P. 251–260.
32. Yang Y., Muzny D. M., Xia F., Niu Z., Person R., Ding Y., Ward P., Braxton A., Wang M., Buhay C. et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing // *The Journal of the American Medical Association*. 2014. Vol. 312. No 18. P. 1870–1879.

Экономическая Политика, 2018, vol. 13, no. 6, pp. 188-213

Vladimir S. NAZAROV, Cand. Sci. (Econ.). Financial Research Institute (str. 2, 3, Nastasyinskiy per., Moscow, 127006, Russian Federation); Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (11, Prechistenskaya nab., Moscow, 119034, Russian Federation).
E-mail: nazarov@nifi.ru

Natalya N. SISIGINA. Financial Research Institute (str. 2, 3, Nastasyinskiy per., Moscow, 127006, Russian Federation); Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (11, Prechistenskaya nab., Moscow, 119034, Russian Federation).
E-mail: sisigina@nifi.ru

Genetic Health Economy

Abstract

The article provides an overview of the social and economic effects of restructuring healthcare on the basis of regular use of genetic data. The review covers such problems as medical efficiency of the proposed model, its affordability and economic efficiency (micro and macro levels), and external (technical, behavioral, ethical, and legal) constraints. Empirical studies indicate low medical and economic efficiency of universal coverage of whole genome sequencing. For most diseases, genome analysis does not allow one to take adequate measures to prevent risk of suffering from it given the lack of information about its genetic nature, the limited role of genetic factors in onset and progression of diseases and the absence of effective low risk management practices. The combination of rarity of significant genetic variants and low efficiency of early

prevention leads to worse efficiency of universal genetic screening compared with traditional preventive measures. Promising directions for genome medical technologies in the short and medium term are diagnosis of hereditary diseases and strong predisposition to certain diseases as well as drug therapy personalization. The rate of adoption of new technologies in regular clinical practice will be determined by the willingness of the state and private entities to invest in the required infrastructure, including creating national banks for genetic data, acquiring equipment for analysis and storing the data obtained, and training of qualified personnel. At the moment Russia has a backlog of several years in this area compared with advanced countries. The national program for the development of genetic technologies, capable of closing the gap, is expected to be approved in early 2019.

Keywords: genetic risk, genome sequencing, P4 medicine, personalized medicine.

JEL: I18.

References

1. Nazarov V. S., Avxentyev N. A. Rossiyskoe zdravookhranenie: problemy i perspektivy [Healthcare in Russia: Problems and Perspectives]. *Finansovyy zhurnal [Financial Journal]*, 2017, no. 4, pp. 9-23.
2. Salitskaya E. A. Patentovanie dostizheniy v oblasti gennoy inzhenerii: eticheskiy i pravovoy aspekty [Patenting of Advances in Genetic Engineering: Ethical and Legal Aspects]. *Patenty i litsenzii. Intellektual'nye prava [Patents & Licenses. Intellectual Rights]*, 2016, no. 8, pp. 25-29.
3. Biesecker L. G., Green R. C. Diagnostic Clinical Genome and Exome Sequencing. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 370, no. 25, pp. 2418-2425.
4. Bloss C. S., Madlensky L., Schork N. J., Topol E. J. Genomic Information as a Behavioral Health Intervention: Can It Work? *Personalized Medicine*, 2011, vol. 8, no. 6, pp. 659-667.
5. Chrystoja C. C., Diamandis E. P. Whole Genome Sequencing as a Diagnostic Test: Challenges and Opportunities. *Clinical Chemistry*, 2014, vol. 60, iss. 5, pp. 724-733.
6. Crozier S., Robertson N., Dale M. The Psychological Impact of Predictive Genetic Testing for Huntington's Disease: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Genetic Counseling*, 2015, vol. 24, pp. 29-39.
7. Dewey F., Grove M., Pan C., Goldstein B. A., Bernstein J. A., Chaib H., Merker J. D., Goldfeder R. L., Enns G. M., David S. P. et al. Clinical Interpretation and Implications of Whole-Genome Sequencing. *The Journal of the American Medical Association*, 2014, vol. 311, iss. 10, pp. 1035-1045.
8. Evans J. P., Meslin E. M., Marteau T. M., Caulfield T. Deflating the Genomic Bubble. *Science*, 2011, vol. 18, pp. 861-862.
9. Hanquet G., Vinck I., Thiry N. *The Use of Whole Genome Sequencing in Clinical Practice: Challenges and Organisational Considerations for Belgium*. Brussels, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2018.
10. Hood L., Flores M. A Personal View on Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine: Predictive, Preventive, Personalized and Participatory. *New Biotechnology*, 2012, vol. 29, no. 6, pp. 613-624.
11. Kalia S., Adelman K., Bale S., Chung W. K., Eng C., Evans J. P., Herman G. E., Hufnagel S. B., Klein T. E., Korf B. R. et al. Recommendations for Reporting of Secondary Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, 2016 Update (ACMG SF v2.0): A Policy Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 249-255.
12. Kurlan A., Lichtensztajn D., Keegan T., Nelson D., Clarke C., Gomez S. Use of and Mortality After Bilateral Mastectomy Compared with Other Surgical Treatments for Breast Cancer in California, 1998-2011. *The Journal of the American Medical Association*, 2014, vol. 312, no. 9, pp. 902-914.

13. Lakeman P., Plass A., Henneman L., Bezemer P. D., Cornel M. C., ten Kate L. P. Three-Month Follow-up of Western and Non-Western Participants in a Study on Pre-conceptional Ancestry-Based Carrier Couple Screening for Cystic Fibrosis and Hemoglobinopathies in the Netherlands. *Genetics in Medicine*, 2008, vol. 10, no. 11, pp. 820-830.
14. Lee H., Deignan J., Dorrani N., Strom S. P., Kantarci S., Quintero-Rivera F., Das K., Toy T., Harry B., Yourshaw M. et al. Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. *The Journal of the American Medical Association*, 2014, vol. 312, no. 18, pp. 1880-1887.
15. Long E. F., Ganz P. A. Cost-Effectiveness of Universal BRCA1/2 Screening: Evidence-Based Decision Making. *JAMA Oncology*, 2015, no. 1, pp. 1217-1218.
16. Manchanda R., Patel S., Gordeev V. S., Antoniou A. C., Smith S., Lee A., Hopper J. L., MacInnis R. J., Turnbull C., Ramus S. J. et al. Cost-Effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. *Journal of the National Cancer Institute*, 2018, vol. 110, no. 7, pp. 714-725.
17. Norum J., Grindedal E. M., Heramb C., Karsrud I., Ariansen S. L., Undlien D. E., Schlichting E., Mæhle L. BRCA Mutation Carrier Detection. A Model-Based Cost-Effectiveness Analysis Comparing the Traditional Family History Approach and the Testing of All Patients with Breast Cancer. *ESMO Open*, 2018, vol. 3, no. 3. <https://esmoopen.bmj.com/content/3/3/e000328>.
18. Novelli G. Personalized Genomic Medicine. *Internal and Emergency Medicine*, 2010, no. 5, suppl. 1, pp. 81-90.
19. Nuffield Council on Bioethics. *The Ethics of Patenting DNA: A Discussion Paper*. L., Nuffield Council on Bioethics, 2002.
20. Phillips K. A., Sakowski A. J., Trosman J., Douglas M. P., Liang S. Y., Neumann P. The Economic Value of Personalized Medicine Tests: What We Know and What We Need to Know. *Genetics in Medicine*, 2014, vol. 16, no. 3, pp. 251-257.
21. Pulte D., Gondos A., Redaniel M. T., Brenner H. Survival of Patients with Chronic Myelocytic Leukemia: Comparisons of Estimates from Clinical Trial Settings and Population-Based Cancer Registries. *The Oncologist*, 2011, vol. 16, no. 5, pp. 663-671.
22. Rosenfeld J. A., Mason C. E. Pervasive Sequence Patents Cover the Entire Human Genome. *Genome Medicine*, 2013, vol. 5, no. 3, pp. 27-34.
23. Ross L. F., Saal H. M., David K. L., Anderson R. R. Technical Report: Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. *Genetics in Medicine*, 2013, vol. 15, no. 3, pp. 234-245.
24. Sagoo G. S., Norbury G., Mohammed S., Kroese M. *The Budget Impact and Cost-Effectiveness of Introducing Whole-Exome Sequencing-Based Virtual Gene Panel Tests into Routine Clinical Genetics*. Cambridge, PHG Foundation, 2017.
25. Sawyer S. L., Hartley T., Dymont D. A., Beaulieu C. L., Schwartzentruber J., Smith A., Bedford H. M., Bernard G., Bernier F. P., Brais B. et al. Utility of Whole-Exome Sequencing for Those Near the End of the Diagnostic Odyssey: Time to Address Gaps in Care. *Clinical Genetics*, 2016, vol. 89, pp. 275-284.
26. Seshadri S., Fitzpatrick A. L., Ikram M. A., DeStefano A. L., Gudnason V., Boada M., Bis J. C., Smith A. V., Carassquillo M. M., Lambert J. C. et al. Genome-Wide Analysis of Genetic Loci Associated with Alzheimer Disease. *The Journal of the American Medical Association*, 2010, vol. 303, iss. 18, pp. 1832-1840.
27. Shashi V., McConkie-Rosell A., Rosell B., Schoch K., Vellore K., McDonald M., Jiang Y. H., Xie P., Need A., Goldstein D. B. The Utility of the Traditional Medical Genetics Diagnostic Evaluation in the Context of Next-Generation Sequencing for Undiagnosed Genetic Disorders. *Genetics in Medicine*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. 176-182.
28. Smerecnik C., Mesters I., van Keulen H., Scheffers I., Beeks E., De Leeuw P. W., de Vries N. K., de Vries H. Should Individuals Be Informed About Their Salt Sensitivity

- Status? First Indications of the Value of Testing for Genetic Predisposition to Low-Risk Conditions. *Genetic Testing*, 2007, vol. 11, no. 3, pp. 307-314.
29. Tuffaha H. W., Mitchell A., Ward R. L., Connelly L., Butler J. R. G., Norris S., Scuffham P. A. Cost-Effectiveness Analysis of Germ-Line BRCA Testing in Women with Breast Cancer and Cascade Testing in Family Members of Mutation Carriers. *Genetics in Medicine*, 2018, no. 20, pp. 985-994.
30. Wacholder S., Hartge P., Prentice R., Garcia-Closas M., Feigelson H. S., Diver W. R., Thun M. J., Cox D. G., Hankinson S. E., Kraft P. et al. Performance of Common Genetic Variants in Breast-Cancer Risk Models. *The New England Journal of Medicine*, 2010, vol. 362, pp. 986-993.
31. Weymann D., Laskin J., Roscoe R., Schrader K. A., Chia S., Yip S., Cheung W. Y., Gelmon K. A., Karsan A., Renouf D. J. et al. The Cost and Cost Trajectory of Whole-Genome Analysis Guiding Treatment of Patients with Advanced Cancers. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2017, vol. 5, iss. 3, pp. 251-260.
32. Yang Y., Muzny D. M., Xia F., Niu Z., Person R., Ding Y., Ward P., Braxton A., Wang M., Buhay C. et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *The Journal of the American Medical Association*, 2014, vol. 312, no. 18, pp. 1870-1879.