

УДК 616.1/4

О.Б. Крысюк, А.Г. Обрезан, Г.Н. Пономаренко

ПРОБЛЕМЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Персонализация лечения является одной из самых актуальных проблем медицинской практики. Под персонализацией терапевтического лечения следует понимать назначение лучше других подходящего пациенту лекарственного препарата или метода лечения, основанное на современной научной медицинской информации [1].

Персонализированный (персонализированный, индивидуализированный) подход широко используется в различных областях медицины. Он постулируется как основной при переливании крови, трансплантации органов и тканей, клеточной терапии, так как обеспечивает безопасность этих медицинских технологий. Однако в сложившейся терапевтической практике преимущественно используется патогенетический принцип назначения лекарственных средств и физических методов лечения, учитывающий особенности течения патологического процесса в рамках конкретной нозологической формы [2; 3].

При сочетанной патологии, широко представленной в клинике внутренних болезней, такую методологию лечения нельзя признать адекватной, так как она требует назначения разных фармакологических препаратов и физических методов при ограниченной возможности учета вариантов их взаимодействия. Кроме того, в условиях полипрагматии теряется принцип персонализированного лечения и реабилитации [4].

Современные подходы к персонализации терапии связаны также с выбором тактики лечения в зависимости от сопутствующей патологии, о чем свидетельствуют данные 6-го доклада экспертов Объединенного национального комитета США по артериальной гипертензии. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний диктует необходимость выбора одних групп лекарственных препаратов и отказа от других [5].

Новый этап оптимизации лечения терапевтических больных связан с внедрением в клиническую практику генетических исследований, в основе которых лежат технологии молекулярной диагностики [6]. В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются такие технологии, как генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов, определение гаплотипа, исследование протеомика, изучение экспрессии генов с помощью технологии биочип / микроэлектроник [7]. Вследствие разработки указанных технологий сформировались новые направления в фармакологии: фармакогенетика, фармакогеномика и фармакопротеомика [8].

Предметом изучения *фармакогенетики* выступает генетическая изменчивость пациентов, определяющая специфическое лечение. Особый акцент делается на изучении вариаций в гене, предположительно ответственном за эффект лекарственного препарата. Предмет изучения *фармакогеномики* — изменчивость лекарств. При этом оценка всего

генома служит применению данных о нем для открытия, поиска и разработки новых лекарственных препаратов [9].

Индивидуализированная терапия может строиться на различиях в белковой экспрессии, а не только на генотипическом полиморфизме. *Фармакопротеомика*, основанная на стратификации пациентов на базе анализа белков, призвана помочь найти соответствие специфической терапии специфическому маркеру в подгруппе пациентов. Кроме того, фармакопротеомика призвана увеличить предсказуемость результатов ранних этапов разработки лекарственного средства и выявить неинвазивные биомаркеры токсичности или эффективности препарата [10].

Новые направления фармакологии составили основу интенсивно развиваемой в последние годы за рубежом персонифицированной медицины, цель которой состоит в том, чтобы проектировать лечение пациента согласно его генотипу. Более широкий термин *«интегративная медицина»* включает в себя разработку на основании геномных данных персонифицированных лекарств, оценку предрасположенности к заболеваниям и к лекарственным препаратам, превентивную медицину, комбинацию диагностики и лечения, мониторинг терапии [11].

Благодаря мощной финансовой поддержке фармацевтических компаний ожидается, что персонифицированная медицина станет неотъемлемой частью медицинской практики к 2010 г. Однако на пути реализации этой задачи возникли существенные проблемы. Одна из них состоит в ограниченном применении фармакогенетических методик, так как существующие знания о связях генотипа и фенотипа основаны на статистике, которая не всегда оправдывается на уровне индивидуума. Еще одна проблема заключается в том, что инициатива развития интегративной медицины, продвигаемая биофармацевтической отраслью, пока не находит должной поддержки правительств и органов здравоохранения. Кроме того, потребуется обработка огромных массивов данных при ограниченных человеческих ресурсах в области биоинформатики, как и большая работа по просвещению работников здравоохранения и пациентов в вопросах преимуществ и ограничений персонализированной медицины. Однако самая серьезная проблема состоит в том, что персонализированная медицина, по мнению разработчиков этого направления, невозможна в развивающихся странах, а значит, и в странах с незначительным финансированием здравоохранения [12].

Вероятно, технологии молекулярной диагностики будут определять успехи терапевтической практики в ближайшие годы. Однако возможность широкого внедрения всего комплекса этих технологий в короткие сроки сомнительна.

Исходя из реалий сегодняшнего дня нам представляется рациональным иной методологический подход к понятию *«персонифицированная медицина»*, более широкий по сравнению с используемым сейчас в фармакотерапии. Во-первых, персонификация лечения не должна ограничиваться только лекарственной терапией. Следует учитывать возможности дифференцированного применения и нелекарственных, в частности физических, методов лечения. Во-вторых, персонифицированная медицина должна строиться на комплексном исследовании не только генетических, но и фенотипических характеристик пациента. В частности, у кардиологических больных основными фенотипическими признаками являются показатели, отражающие метаболический и гемодинамический профиль пациента.

Кроме того, при персонализации лечения необходимо учитывать такие клинические особенности патологии, как субъективно неманифестированные и ко-морбидные формы заболеваний. Ко-морбидная патология включает в себя заболевания, патогенети-

чески связанные с основным и сопутствующие, влияющие на подходы к лечению основного заболевания. При проведении исследований по персонализации лечения методологически важно выделить адекватные группы контроля, в том числе плацебо-контроля [13]. Предлагаемый нами подход наглядно иллюстрирует задача персонификации лазеротерапии (ЛТ) у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Сущность основного методологического подхода, используемого в настоящее время для персонификации лечения в клинике внутренних болезней, состоит в определении показаний и противопоказаний к применению определенного вида лечения. Низкоинтенсивная ЛТ инфракрасного диапазона не имеет существенных противопоказаний к применению у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Поэтому для персонификации ЛТ необходим иной подход, основанный на определении эффективности использования данного физического метода лечения для пациентов рассматриваемой категории.

Конечный результат применения такого подхода к персонифицированной терапии должен быть представлен в виде математической модели прогноза эффективности лечения. Чтобы определить целесообразность применения ЛТ для конкретного кардиологического пациента с сочетанной патологией, необходимо воспользоваться указанной моделью, введя в нее входные параметры — клинические, генетические, метаболические и гемодинамические детерминанты эффективности ЛТ. Значения, полученные при использовании математической модели, позволят сделать вывод о прогнозируемой степени эффективности ЛТ и тем самым о целесообразности ее применения для конкретного больного.

Первый шаг к персонификации ЛТ в нашем исследовании состоял в создании алгоритма ранней диагностики наиболее часто встречаемых терапевтических форм сердечно-сосудистой патологии, в частности гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Особое внимание при создании данного алгоритма было обращено на диагностику субъективно неманифестированных вариантов указанных заболеваний, а также ко-морбидных состояний. Если для выявления субъективно неманифестированной артериальной гипертензии было достаточно верифицировать повышение артериального давления (АД) при объективном обследовании пациента, то в качестве первого шага в диагностике субъективно неманифестированной ишемии миокарда необходимо было провести исследование болевой и вибрационной чувствительности. Это помогло нам выявить больных с высоким порогом чувствительности, имеющих субъективно неманифестированные формы миокардиальной ишемии. Так, из 175 кардиологических пациентов, у которых исследовали болевую и вибрационную чувствительность, 75 человек (43 %) имели субъективно неманифестированную ишемию миокарда, подтвержденную результатами инструментальных исследований. В группе из 134 больных с ИБС, где болевую и вибрационную чувствительность не исследовали, субъективно неманифестированная ишемия миокарда была диагностирована лишь у 13 человек (10 %).

С помощью методов лабораторной и инструментальной диагностики удалось выявить ко-морбидную патологию (хроническую сердечную недостаточность, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет) и получить значения показателей, характеризующих генотипический, метаболический и гемодинамический профиль пациента.

Следующий шаг, который был сделан нами для создания модели персонифицированного лечения, — это разделение больных методом рандомизации на группы наблюдения и сравнения. Для решения указанной задачи группу наблюдения составили пациен-

ты, получавшие только ЛТ или ЛТ и медикаментозное лечение, а группу сравнения — пациенты, которые отличались от больных группы наблюдения тем, что вместо ЛТ им проводили плацебо-лазеротерапевтические процедуры (имитировали проведение ЛТ). Пациенты групп наблюдения и сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести основного заболевания, а также по характеру ко-морбидной патологии.

Прежде чем проводить сравнительную оценку групп наблюдения и сравнения по различным показателям, нами исследовалось качество жизни (КЖ) пациентов из группы наблюдения (получавших ЛТ). Так как КЖ — один из основных «несуррогатных» критериев эффективности лечения, на основании полученных результатов был сделан вывод о целесообразности применения ЛТ у больных данной категории и, следовательно, о целесообразности проведения дальнейших исследований по персонификации данного физического метода лечения у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Если бы КЖ пациентов после ЛТ ухудшалось или существенно не улучшалось по сравнению с КЖ до лечения, использование ЛТ у данной категории больных можно было бы считать перспективным лишь при установленном улучшении прогноза. После лечения с применением ЛТ у 186 наблюдавшихся нами кардиологических пациентов с сочетанной патологией КЖ не ухудшилось, а во многих подгруппах, выделенных в зависимости от характера ко-морбидной патологии, существенно улучшилось по различным шкалам. Поэтому исследование по персонификации ЛТ было продолжено.

Нами были изучены лечебные эффекты ЛТ и ее влияние на показатели лабораторных и инструментальных исследований у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в группах наблюдения и сравнения. С этой целью для каждого показателя клинических, лабораторных и инструментальных исследований вычислялось его среднее значение до и после курса терапии и с помощью критерия «*t*» Стьюдента для связанных либо независимых выборок определялась достоверность различия средних значений показателей до и после лечения, а также в группах наблюдения и сравнения. Те клинические, лабораторные и инструментальные показатели, которые существенно улучшались после лечения в группе наблюдения или становились достоверно лучше таковых в группе сравнения, были расценены как потенциальные детерминанты эффективности ЛТ.

Следующий этап персонификации ЛТ состоял в оценке детерминант эффективности лечения. Для выделения клинических, метаболических и гемодинамических детерминант эффективности ЛТ у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией был проведен корреляционный и канонический корреляционный анализ. Корреляционный анализ проводили между параметрами-откликами, характеризующими позитивный эффект лечения (снижение среднесуточного систолического, диастолического и среднего гемодинамического АД у больных ГБ при суточном мониторировании АД, повышение мощности пороговой нагрузки и толерантности к физической нагрузке при велоэргометрической пробе у больных ИБС, улучшение КЖ), и исходными значениями показателей, являющихся потенциальными детерминантами эффективности ЛТ. Эти показатели, характеризующие клинический, метаболический и гемодинамический профиль пациента, были определены на предыдущем этапе исследования с помощью критерия «*t*» Стьюдента. Канонический корреляционный анализ проводили между параметрами-откликами и группами клинических, метаболических, гемодинамических и электрокардиографических показателей. Таким образом были определены группы показателей, в наибольшей степени влияющие на параметры-отклики.

Для определения генетических детерминант эффективности ЛТ проведен сравнительный анализ влияния на указанные выше параметры-отклики вариантов однонуклеотидного полиморфизма генов, определяющих патогенез ГБ и ИБС. Для оценки взаимодействия различных генов в формировании лечебных эффектов ЛТ был проведен факторный дисперсионный анализ при парном сочетании факторов.

Следующий шаг в создании математической модели персонифицированного лечения включал оценку относительного вклада ЛТ в лечебные эффекты у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией на основе дисперсионного анализа. Для тех подгрупп группы наблюдения, в которых не отмечался положительный эффект лечения, определяемый по параметрам-откликам, и относительный вклад ЛТ в лечебные эффекты оказался бы несущественным, разработку математической модели по персонификации лечения следовало бы признать неперспективной. В нашем исследовании из дисперсионного анализа следовало, что в каждой из подгрупп группы наблюдения степень влияния фактора ЛТ на изменение значений большинства показателей-откликов, характеризующих эффективность лечения, была существенной.

Заключительный шаг в исследовании по персонификации ЛТ у кардиологических больных с сочетанной патологией — это построение математической модели прогноза эффективности лечения с использованием дискриминантного анализа. Модель представляет собой две линейные классификационные функции (ЛКФ), которые рассчитываются по формулам. Входящие в ЛКФ показатели являются детерминантами эффективности ЛТ для определенной категории больных. При этом ЛКФ1 отражает отсутствие достоверного лечебного эффекта, а ЛКФ2 — его наличие по параметрам-откликам. Если значение ЛКФ2 превышает значение ЛКФ1, то лечение будет эффективным и его назначение следует признать целесообразным. Если же значение ЛКФ1 превышает значение ЛКФ2, то применение ЛТ не даст ожидаемого положительного эффекта.

Нами получены достоверные математические модели эффективности ЛТ у больных с различными вариантами сочетанной сердечно-сосудистой патологии.

Математическая модель прогноза эффективности ЛТ у больных ГБ с сочетанной патологией обладает высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Точность диагностики по решающим правилам составила: 80% для первой группы (нет эффекта) и 73 % для второй группы (есть эффект). В качестве детерминант эффективности ЛТ в модель вошли: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет; ТГ — триглицеридемия; BDKRB2 — полиморфизм гена рецептора брадикинина II типа; ДАД — среднесуточное диастолическое артериальное давление; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; Тзам_{рп} — время замедления раннего наполнения трансмитрального кровотока; САД_{макс} — максимальное систолическое артериальное давление при ВЭМ.

Модель прогноза эффективности ЛТ у больных ГБ с сочетанной патологией:

ЛКФ1 (нет эффекта) = $-283,1 + 8,6 \text{ Головокружение} - 2,0 \text{ Раздражительность} - 2,1 \text{ Интенсивность головной боли} + 0,9 \text{ ХСН} - 1,6 \text{ СД} + 11,3 \text{ ТГ} + 7,9 \text{ BDKRB2} + 0,2 \text{ ДАД} + 53 \text{ МЖП} + 3,63 \text{ ЗСЛЖ} + 183,9 \text{ Тзам}_{\text{рп}} + 0,93 \text{ САД}_{\text{макс}}$;

ЛКФ2 (есть эффект) = $-278,6 + 7,7 \text{ Головокружение} - 3,2 \text{ Раздражительность} - 1,2 \text{ Интенсивность головной боли} - 2,9 \text{ ХСН} - 5,0 \text{ СД} + 10,6 \text{ ТГ} + 6,5 \text{ BDKRB2} + 0,4 \text{ ДАД} + 52 \text{ МЖП} - 2,43 \text{ ЗСЛЖ} + 159,5 \text{ Тзам}_{\text{рп}} + 0,89 \text{ САД}_{\text{макс}}$.

Модель прогноза эффективности ЛТ у больных ИБС с сочетанной патологией, созданная с помощью дискриминантного анализа, характеризуется высокой степенью дос-

товерности ($p < 0,001$). Точность диагностики по решающим правилам для обеих групп (ЛКФ1 и ЛКФ2) составила 100 %. Детерминантами эффективности ЛТ в модели были: КА — коэффициент атерогенности; Жест — показатель жесткости миокарда левого желудочка; МС — метаболический синдром; ИЛС — индекс локальной сократимости левого желудочка; Фг — фибриногенемия; АСЕ — полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента; Тзам_{рп} — время замедления раннего наполнения трансмитрального кровотока; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Модель прогноза эффективности ЛТ у больных ИБС с сочетанной патологией ($p < 0,001$):

ЛКФ1 (нет эффекта) = $-564,4 + 21,1КА + 37,9Жест + 145,7МС + 44,2ИЛС + 154,9Фг + 71,1АСЕ + 465,2Тзам_{рп} + 10,5ХСН$;

ЛКФ2 (есть эффект) = $-415,6 + 17,4КА + 24,5ЖЕСТ + 114,1МС + 37,1ИЛС + 139,3Фг + 61,5АСЕ + 360,4Тзам_{рп} + 5,5ХСН$.

Математическая модель прогноза эффективности ЛТ у больных ГБ и ИБС с сочетанной патологией характеризуется высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Точность диагностики по решающим правилам для первой группы (ЛКФ1) составила 97 %, для второй (ЛКФ2) — 83 %. Детерминанты эффективности ЛТ в модели: ДАД — диастолическое артериальное давление; ENOS — полиморфизм гена синтазы оксида азота; АСЕ — полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента; ВИВР — время изоволюмического расслабления левого желудочка; ПС_{рп} — пиковая скорость раннего наполнения трансмитрального кровотока; Ang — полиморфизм гена ангиотензиногена; ФКС_т — функциональный класс стенокардии; МУЛЖ — модуль упругости левого желудочка; МС — метаболический синдром; ВРП — время рекальцификации плазмы.

Модель эффективности ЛТ у больных ИБС и ГБ с ко-морбидной сочетанной патологией ($p < 0,001$):

ЛКФ1 (нет эффекта) = $-867,7 + 9,3ДАД + 38,4ENOS + 42,1АСЕ + 1572,1ВИВР + 6,3ПС_{рп} + 52,0Ang - 92,2ФКС_{т} - 144,9Сокр - 15,6МУЛЖ - 49,3МС + 2,1ВРП$;

ЛКФ2 (есть эффект) = $-964,7 + 9,9ДАД + 42,4ENOS + 47,2АСЕ + 1709,8ВИВР + 6,8 ПС_{рп} + 56,3Ang - 105,2ФКС_{т} - 179,3Сократ. - 20,9МУЛЖ - 56,1МС + 2,3ВРП$.

Таким образом, результатом предлагаемой нами методологии персонификации ЛТ у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией является математическая модель прогноза эффективности ЛТ. Основу модели составляют генотипические и фенотипические детерминанты эффективности ЛТ. Генотипические детерминанты представляют собой результаты исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов, определяющих патогенез заболевания, а фенотипические детерминанты характеризуют клинический, метаболический и гемодинамический профиль пациента. Состав детерминант эффективности ЛТ различается в группах кардиологических больных с сочетанной патологией и зависит от основного заболевания.

Очевидно, рассмотренный методологический подход может быть использован не только для подготовки рекомендаций по персонификации ЛТ у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, но и с целью персонализации других физических методов лечения у пациентов с различными вариантами заболеваний внутренних органов.

Summary

Krysyuk O.B., Obrezan A.G., Ponomarenko G.N. The problems of personalized medicine in therapeutical practice.

The methodological principles of personalized treatment of patients with therapeutically disorders are discussed. The contemporary conceptions of personalized medicine are analyzed. The original methodological approach to differential application of laser therapy in patients with cardiovascular diseases is presented.

Keywords: personalized medicine, cardiovascular diseases, laser therapy.

Литература

1. Jain K.K. Personalized Medicine // Trends Mol. Med. 2002. Vol. 4. N 6. P. 548–558.
2. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 1995. 311 с. 3. Чазов Е.И. Проблемы лечения ишемической болезни сердца // Терапевт. арх. 2000. Т. 72. № 9. С. 5–9. 4. Шанин В.Ю., Стрельников А.А., Коровин А.Е., Крысюк О.Б. Патолофизиологические основы реабилитации участников войны // Медицинская реабилитация раненых и больных: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Н. Шанина. СПб., 1997. С. 82–116. 5. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Arch. Intern. Med. 1997. Vol. 157. N 21. P. 2413–2446. 6. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. СПб., 1999. 212 с. 7. Herrmann S.M., Paul M. Studying genotype-phenotype relationships: cardiovascular disease as an example // J. Mol. Med. 2002. Vol. 123. P. 1673–1671. 8. Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care // Trends Biotechnol. 2001. Vol. 19. P. 491–496. 9. Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery // Nat. Rev. Drug Discov. 2002. Vol. 1. P. 463–469. 10. Kennedy S. The role of proteomics in toxicology: Identification of biomarkers of toxicity by protein expression analysis // Biomarkers. 2002. Vol. 7. P. 269–290. 11. Norton R.M. Clinical pharmacogenomics: Applications in pharmaceutical R&D // Drug Discov. Today. 2001. Vol. 6. P. 180–185. 12. Issa A.M. Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process // Nat. Rev. Drug Discov. 2002. Vol. 1. P. 300–308. 13. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo // New Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 914–921.

Статья поступила в редакцию 28 ноября 2005 г.