



ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И РЕАБИЛИТАЦИИ

ПРИНЦИПЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ И ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОСТИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

УДК 616-08

Бобровницкий И.П.: заместитель директора по научной работе, д.м.н.; профессор;

Василенко А.М.: главный научный сотрудник отдела планирования и реализации научной продукции, д.м.н.; профессор.

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Введение

В течение последних пяти лет наблюдается рост публикационной активности по теме «4П медицина». Аббревиатурой 4П обозначают прилагательные Предсказательная, Профилактическая, Персонализированная и Партнёрская [1, 2]. Системообразующим принципом 4П медицины является персонализация – индивидуальный подход, на котором базируются возможности оценки рисков возникновения заболеваний, разработка их специализированной профилактики и формирование партнёрских отношений между врачом и пациентом. Ведущая роль персонализации медицинской помощи иллюстрируется и соответствующей статистикой. По сведениям базы данных Pubmed, начиная с конца 60-х годов прошлого века по настоящее время по поисковым словам «personalized medicine» было обнаружено 1104 статей. При этом 40% из них были представлены за период 2011–2012 гг. В результате поиска, по словам «Predictive, Preventive, Personalized, Participatory medicine», обнаружено лишь 27 статей, первые из которых были опубликованы в 2008 г.

Современный этап развития персонализированной медицины (ПМ), известной со времён Гиппократ в виде девиза «лечить не болезнь, а больного», берёт начало из практики семейной медицины [3, 4] и активно внедряется в различные области специализированной медицинской помощи [5–9] на теоретическом базисе системной биологии [10]. На заседании президиума РАМН, с повесткой дня «Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы», И.И. Дедов назвал свой доклад «Предсказательная, персонализированная и профилактическая медицина – вызов времени». На заседании отмечалось, что оптимальной моделью взаимодействия медицинских организаций для реализации подходов ПМ является создание специализированного центра и межведомственного научно-технического консорциума, включающего в себя институты РАМН, Минздрава России, РАН, а также частные компании. Консорциум «Персонализированная медицина», организуемый в России, будет участвовать в международных научных программах по этой тематике, став членом Международной коалиции ПМ (Personalized Medicine Coalition),

которая была создана в 2004 г. В настоящее время эта коалиция включает более 200 академических, промышленных, коммерческих и общественных организаций по всему миру [11]. ПМ стала одной из основных позиций разработанной Минздравом России стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года.

Происходящее в последние десятилетия развитие фундаментальных основ медико-биологических наук и информатизации здравоохранения наполнило новым содержанием многие давно существующие формы медицинской практики. В настоящее время ПМ рассматривается как стратегия профилактики, диагностики и лечения болезней конкретного человека на основе данных о молекулярно-генетических особенностях его организма. При этом, в силу доминирующей на современном этапе ориентации на преимущественное применение фармакологических средств, разработки ведутся в основном в этой сфере. Однако на практике, при всей заманчивости перспектив обнаружения молекулярно-генетических маркеров и мишеней заболеваний и разработки на этой основе индивидуальных лекарственных средств их полномасштабная реализация в ближайшем будущем представляется проблематичной. Этиология большинства неинфекционных заболеваний, как известно, является мультифакторной. В их формировании и развитии наряду с генетическими особенностями участвуют и другие факторы риска, в первую очередь образ жизни, питание и среда обитания. Более того, по данным известного ученого, являющегося признанным авторитетом в области профилактической медицины и санологии, академика РАМН Ю.П. Лисицына, первостепенным фактором, занимающим около 50–55% удельного веса из всех, обуславливающих здоровье населения, является здоровый образ жизни. Влияние экологических факторов на здоровье человека оценивается примерно в 20–25% всех воздействий, 20% составляют биологические (наследственные) факторы, а на долю недостатков и дефектов здравоохранения отводится 10%.

Метаанализ 35 широко цитируемых исследований показал, что только менее половины из предложенных биомаркеров (вариантов нуклеотидных последователь-

ностей определенных генов, отдельных биохимических и иммунных показателей крови и других) оказались статистически значимо ассоциированы с рисками развития заболеваний. Более чем в 80% случаев корреляция между биомаркерами и заболеваниями в первых или более цитируемых публикациях оказывалась значительно выше, чем в последующих и менее цитируемых статьях. Авторы призывают специалистов доверять данным, полученным при проведении масштабных метаанализов, а не результатам исследований, впервые выявившим ту или иную взаимосвязь [12]. Комментарий на эту публикацию был назван «Тонкая грань между надеждой и разочарованием в исследовании биомаркёров» [13]. Аналогичные заголовки встречаются в некоторых сетевых публикациях по теме ПМ. Например, организованная биофармацевтической компанией «АстраЗенека», Открытым университетом Сколково и Кластером биомедицинских технологий Фонда «Сколково» и состоявшаяся 14.03.2012 г. в Московском центре международной торговли публичная лекция называлась «Биомаркеры: первый шаг к персонализированной медицине или миф?», «Персонализированная медицина, основанная на молекулярных технологиях, делает первые шаги и обрастает мифами»¹.

Повышенный интерес фармацевтов и клинических фармакологов к ПМ обусловлен высокой составляющей неэффективного применения лекарственных средств и частым развитием нежелательных реакций пациентов [14, 15]. Обзоры данных по разным группам препаратов свидетельствуют, что от 30 до 80 % пациентов негативно реагируют на то или иное лекарственное средство. Негативные эффекты использования фармпрепаратов оцениваются как четвертая по значимости причина смерти в США (цит. по [16]). Профессор Дональд Лайт из Университета медицины и стоматологии в Нью-Джерси считает, что 85% новых лекарств имеют минимум полезного действия, если имеют его вообще². Согласно последним данным, стоимость выхода на рынок лекарственного препарата может достигать 4–11 млрд. долларов и неуклонно увеличивается. Можно ли на этом фоне ожидать реальной готовности фармацевтических компаний к разработке и производству персонализированных лекарственных средств?

Безусловно, новейшие научные достижения, направленные на разработку персонализированной фармакотерапии, должны, по мере своего развития, активно внедряться в практику, но не следует упускать из виду и немедикаментозные подходы и технологии, имеющие позитивный опыт применения в концепции восстановительной медицины (ВМ) [17]. В соответствии с паспортом специальности научных работников «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» (шифр 14.03.11) научные исследования по ВМ, а соответственно и медицинской реабилитации, направлены, в частности, на изучение закономерностей процессов восстановления и укрепления здоровья человека путем динамической оценки и коррекции адаптационных возможностей организма. Этот подход требует учета всех исходных данных о пациенте и условий проведения медицинской реабилитации в соответствии с ее определением, приведенным в Федеральном Законе

от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Из обзора [18] следует практически полное совпадение концепций восстановительной и 4П медицины.

Комплексный подход к персонализации оздоровительных и реабилитационных программ в практике здравоохранения позволяет расширить понятие ПМ и предложить следующее. ПМ – это модель организации медицинской помощи, основанная на индивидуальном подходе к выбору профилактических, лечебных, и реабилитационных технологий в соответствии с механизмами их воздействия на организм, и на основании анализа индивидуальных генетических, физиологических, биохимических и других особенностей организма, ассоциированных с заболеваниями и рисками их развития.

Отраслевая научная программа по ВМ, начиная с 2001 г., неизменно включала проведение НИР, направленных на разработку показаний для дифференцированного применения различных нелекарственных технологий медицинской профилактики и реабилитации больных распространенными заболеваниями. Заложенный в данные медицинские технологии индивидуальный подход к назначению реабилитационных процедур учитывал прогнозные критерии их эффективности. Обсуждая особенности применения технологий ВМ, можно предложить четыре основных методических подхода к их персонализации: этиопатогенетический, функциональный, информационно-предиктивный (предсказательный) и медико-генетический.

Этиопатогенетический подход – классический в современной медицине, предусматривает применение нелекарственных реабилитационных технологий, направленных на усиление лечебных эффектов по устранению причин и механизмов развития заболевания. Примером может служить использование противовоспалительного и анальгезирующего действия физических факторов, электро- и фонофореза лекарств, бальнеотерапии, различных методов рефлекторной и мануальной терапии.

Функциональный подход предусматривает оценку адаптационных и функциональных резервов организма, под которыми в концепции ВМ понимаются регуляторные возможности человека по поддержанию жизнедеятельности и адаптивных свойств саморегулируемых систем организма. Функциональный подход может считаться основным для персонализированной ВМ, поскольку научные исследования по ВМ направлены, в первую очередь, на изучение закономерностей процессов восстановления и укрепления здоровья человека путем динамической оценки адаптационных возможностей организма. Использование функционального подхода направлено на адресную коррекцию функциональных резервов, восстановление или компенсацию нарушенных функций организма с применением нелекарственных оздоровительно-реабилитационных технологий в соответствии с доказанной их избирательной эффективностью.

Информационно-предиктивный подход предусматривает индивидуализацию применения оздоровительно-реабилитационных технологий на основе анализа прогнозных критериев их эффективности в зависимости от индивидуальных особенностей организма человека и условий его жизнедеятельности. Заложенный в данные медицинские технологии индивидуальный подход к назначению реабилитационных процедур учитывает прогнозные критерии их эффективности.

¹ [http://nauka21vek.ru/archives/31362], [http://www.dp.ru/a/2012/05/16/Personalizirovannaja_medic/].

² [http://healthandlife.ru/articles/571/].

Методика определения показаний для дифференцированного применения технологий реабилитации больных включает различные математические способы изучения информативности исходных показателей состояния здоровья, регистрируемых при поступлении пациентов в клинику. В частности, используются три методики предиктивного (предсказательного) подхода.

1. Проведение статистического анализа исходных данных обследования пациентов, ретроспективно разделенных на 2 группы: лиц с высокой и низкой эффективностью проведенных лечебно-профилактических мероприятий. Полученные результаты позволяют характеризовать диапазон variability предикторов, определяющих прогноз эффективности изученных оздоровительно-реабилитационных технологий.
2. Проведение корреляционного анализа между фоновыми параметрами и показателями, отражающими эффективность лечения (сроки выздоровления, положительная динамика выраженности жалоб и отклонений в состоянии здоровья). Данные корреляционного анализа позволяют выявить взаимосвязи между индивидуальными особенностями функционального состояния пациентов при поступлении в ЛПУ и показателями эффективности медицинской помощи. Последующее применение регрессионного анализа позволяет количественно рассчитать прогнозируемые показатели эффективности в зависимости от исходных данных, выступающих в качестве их предикторов.
3. Проведение дискриминантного анализа, позволяющего отнести пациентов к группам высокой и низкой ожидаемой эффективности намеченных программ реабилитации по совокупности исходных характеристик пациента.

Для решения указанных задач разработана автоматизированная экспертно-консультационная система, объединяющая диагностический (экспертный) и корректирующий (консультационный) блоки. Данная информационная система обеспечивает сбор и анализ информации из электронных медицинских карт больных. В критерии эффективности реабилитации включены показатели динамики жалоб и данных диагностических исследований. Выраженность жалоб и факторов риска оценивается по 4-м уровням от отсутствия до сильной выраженности. Все диагностические показатели исчисляются в баллах, которые рассчитываются в зависимости от выраженности отклонений от медианы диапазона нормы в тех же 4-х уровнях, но уже 10-бальной шкалы [19–21].

На основе методологии ВМ сформировалась персонализированная физиотерапия – раздел ПМ, основанный на назначении больному физических методов лечения с учётом факторов, определяющих (ограничивающих или существенно модулирующих) их лечебные эффекты. Проведенные исследования [22–24] показали, что причины диссоциации лечебных эффектов физических факторов обусловлены не только уровнем базовых функций, нарушенных у конкретных пациентов, но и многочисленными ассоциированными с ними клиническими состояниями, такими как, генетический полиморфизм, нарушения метаболизма, поражения органов-мишеней. Сегодня внимание клиницистов приковано к генетическому полиморфизму и метаболической «оси» заболеваний, которые являются ведущими в прогнозе и диктуют тактику ведения пациентов в соответствии с современными рекомендациями по лечению основных нозологиче-

ческих форм заболеваний³. Геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика и другие составляющие арсенала «омик»-технологий, открывают новые перспективы здравоохранения, в том числе для профилактической и восстановительной медицины [25].

В арсенале ВМ значимое место занимают модернизированные подходы традиционной восточной медицины, основанные на учениях о конституциональных типах человека. В современной интерпретации они соотносятся с известными европейскими классификациями, построенными на основе данных исследования вегетативной нервной системы [26]. Как известно, устойчивый тип вегетативной регуляции и доминирующий характер вегетативной реактивности, связанные с некоторыми свойствами личности, определяют индивидуальную стратегию адаптации. Перенапряжение механизмов адаптации и, связанное с дисфункцией вегетативной нервной системы составляет базу предболезни многих соматических заболеваний. Поэтому оценка общего вегетативного статуса представляет собой наднозологическую диагностику, совмещающую принципы персонализации и предиктивности.

Исходя из известных сведений о том, что электропроводимость может служить индикатором состояния вегетативной регуляции на основе оригинального метода электропунктурной диагностики «Прогноз» был разработан способ определения психофизиологической конституции человека [26–27], принципиальная схема которого представлена на рис. 1.

Выявление динамичной составляющей конституции осуществляется путём сопоставления результатов электропунктурной диагностики до и после функциональной пробы с физической нагрузкой. Учитывая, что реакция на физическую нагрузку воспроизводит индивидуальный стереотип реагирования на ряд других стрессогенных факторов, предложенный способ может выявлять конституционально слабые звенья общего адаптационного потенциала человека. На этой основе формируются индивидуальные (персонализированные) рекомендации по здоровому образу жизни и медицинские назначения.

Заключение

В последние 40 лет многовековые принципы врачебной деятельности в виде индивидуального подхода к пациенту и установлению с ним партнёрских отношений, прогноза и профилактики заболеваемости наполнились новым содержанием. Основу этого нового содержания составили впечатляющие достижения фундаментальных основ медико-биологических наук и информатизации здравоохранения. Однако достижения в области исследования молекулярно – генетических основ заболеваний не должны исключать и другие, достаточно информативные методы обследования человека. Принципы персонализации и предсказательности применимы не только в фармакотерапии, но во всех прочих областях здравоохранения, в том числе, и в восстановительной медицине. При этом речь ни в коем случае не идёт об их альтернативном, но комплементарном применении. Особенно целесообразна такая комплементарность на современном этапе персонализированной медицины, когда разработка инновационных геномных технологий ещё не закончена, а уже апробированные являются пока малодоступными и дорогостоящими.

³[<http://www.vashkurort.ru/dic/155/>].

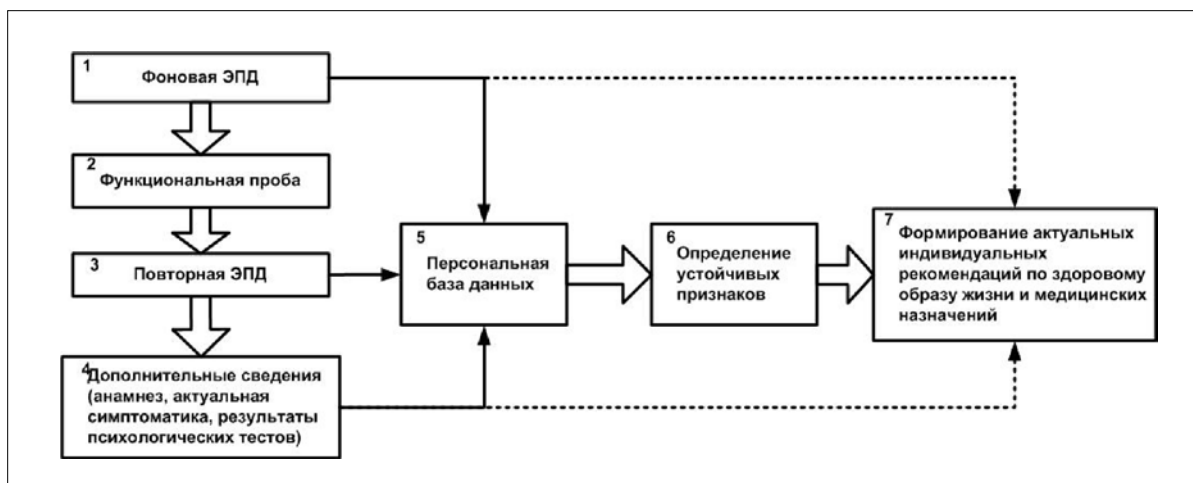


Рис. 1. Принципиальная схема способа определения психофизиологической конституции человека на основе данных электропунктурной диагностики (ЭПД).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med.* 2010 Aug 26; 2 (8): 57.
2. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol.* 2012 Sep 15; 29 (6): 613–24.
3. Jones SM; Association of Family Medicine Residency Directors. P4 = innovation. // *Ann Fam Med.* 2007 May-Jun; 5 (3): 280–1. Gibson W.M. Can personalized medicine survive? // *Can Fam Physician.* 1971 Aug; 17 (8): 29–88.
4. Green L; American Board of Family Medicine. Update on the P4 project. // *Ann Fam Med.* 2008 Jan-Feb; 6 (1): 86. doi: 10.1370/afm.808
5. Bradley WG, Golding SG, Herold CJ, Hricak H, Krestin GP, Lewin JS, Miller JC, Ringertz HG, Thrall JH. Globalization of P4 medicine: predictive, personalized, preemptive, and participatory—summary of the proceedings of the Eighth International Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology, August 27–29, 2009. *Radiology.* 2011 Feb; 258 (2): 571–82. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med.* 2010 Aug 26; 2 (8): 57.
6. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. // *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Mar; 8 (3): 184–7. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.227.
7. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. // *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 1; 183 (9): 1129–37. doi: 10.1164/rccm.201009-1414PP
8. Lejbkovicz I, Caspi O, Miller A. Participatory medicine and patient empowerment towards personalized healthcare in multiple sclerosis. // *Expert Rev Neurother.* 2012 Mar; 12 (3): 343–52. doi: 10.1586/ern.11.161.
9. Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. // *J Intern Med.* 2012 Feb; 271 (2): 111–21. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02498.x.
10. Auffray C, Hood L. Editorial: Systems biology and personalized medicine – the future is now. // *Biotechnol J.* 2012 Aug; 7 (8): 938–9. doi: 10.1002/biot.201200242.
11. Нувахов Б.Ш. На пути к медицине персонализированной // МГ № 93 от 12.12.12 <http://www.mgzt.ru/article/2950/>.
12. Ioannidis JP, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. // *JAMA.* 2011 Jun 1; 305 (21): 2200–10. doi: 10.1001/jama.2011.713.
13. Bossuyt PM. The thin line between hope and hype in biomarker research. *JAMA.* 2011 Jun 1; 305 (21): 2229–30. doi: 10.1001/jama.2011.729.
14. Кукес В.Г., Сычёв Д.А. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии // <http://www.pravmed.ru/node/30>.
15. Jenkins SL, Ma'ayan A. Systems pharmacology meets predictive, preventive, personalized and participatory medicine. // *Pharmacogenomics.* 2013 Jan; 14 (2): 119–22. doi: 10.2217/pgs.12.186. Bengoechea JA. Infection systems biology: from reactive to proactive (P4) medicine. // *Int Microbiol.* 2012 Jun; 15 (2): 55–60.
16. Горбачева А. Персонализированная медицина: этические проблемы и риски. // *Гуманитарные научные исследования.* – Июнь, 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://human.snauka.ru/2012/06/1409.10>.
17. Разумов А.Н., Бобровникий И.П. Восстановительная медицина: 15 лет новейшей истории – этапы и направления развития. // *Вестник восстановительной медицины.* 2008. – 3. – с. 7–13.
18. Sobradillo P, Pozo F, Agustí A. P4 medicine: the future around the corner. // *Arch Bronconeumol.* 2011 Jan; 47 (1): 35–40. doi: 10.1016/j.arbres.2010.09.009.
19. Яковлев М.Ю., Бобровникий И.П., Лебедева О.Д. Применение диагностического программного модуля мониторинга функциональных резервов организма для оценки эффективности оздоровительно-реабилитационных мероприятий // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2011. – №5. – с. 25–29.
20. Бобровникий И.П., Нагорнев С.Н., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю., Татаринова Л.В., Бадтиева В.А., Эфендиева М.Т., Полуниин А.А. Персонализация программ медицинской реабилитации больных распространенными соматическими заболеваниями // *Курортные ведомости.* – 2012. – №4 (73). – с. 4–5.
21. Бобровникий И.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Оценка функциональных резервов организма и выявление лиц групп риска распространенных заболеваний // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2011; 6: 40–43.
22. Пономаренко Г.Н. Физиогенетика: генетические основы физиотерапии // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2006; 1: 43–46.
23. Пономаренко Г.Н., Обрезан А.Г., Крысюк О.Б. Персонализированная лазеротерапия кардиологических больных как пилотный проект концепции персонализированной физиотерапии // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2006. – № 5. – с. 34–38.
24. Пономаренко Г.Н. (ред.) Физиотерапия. Национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009 г. 864 с.
25. Шендеров Б.А. «Омик»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине // *Вестник восстановительной медицины.* – 2012. – №3 (49). – с. 70–78.
26. Разумов А.Н., Василенко А.М., Розанов А.Л., Усупбекова Б.Ш. Обеспечение конституционального подхода к профилактике и восстановительному лечению. Публикация 1. Опыт традиционной восточной медицины // *Традиционная медицина.* – 2010. – №1 (20). С. 26–30.
27. Разумов А.Н., Василенко А.М., Розанов А.Л., Усупбекова Б.Ш. Обеспечение конституционального подхода к профилактике и восстановительному лечению. Публикация 2. Модель определения конституционального типа человека на основе данных электропунктурной диагностики // *Традиционная медицина.* – 2010. – №2 (21). С. 35–40.
28. Разумов А.Н., Василенко А.М., Розанов А.Л., Усупбекова Б.Ш. Патент на изобретение RU №2444286 С 2 «Способ определения психофизиологической конституции человека». Заявка № 2009123207/14, приоритет от 18.06.2009.

Некоторые сетевые ссылки приведены в сносках на страницах.

Резюме

Содержание персонализированной и предсказательной (предиктивной) медицины обновилось за счёт современных данных о молекулярно-генетических основах болезней. Полномасштабная практическая реализация перспектив геномики, протеомики и метаболомики по ряду причин является проблематичной. Поэтому, наряду с обнаружением генов, ассоциированных с тем или заболеванием и их молекулярных маркеров – мишеней для фармакологических лекарственных средств, целесообразно комплементарное применение уже ставших традиционными персонализированных методов оценки рисков, раннего выявления, прогноза развития и профилактики наиболее распространённых заболеваний. Приведены методологические основы и конкретные примеры персонализированного подхода в области восстановительной медицины, ориентированной на преимущественное применение немедикаментозных средств и методов.

Ключевые слова: персонализированная медицина, предиктивная медицина, восстановительная медицина, комплементарная медицина, нелекарственная профилактика заболеваний и медицинская реабилитация.

Summary

The maintenance personalized and predictive medicine has been updated at the expense of the modern data regarding molecular-genetic bases of illnesses. General practical realization of prospects of genomics, proteomics and metabolomics is problematic for some reasons. Thus along with the detection of the genes associated with any disease and its molecular markers – targets for pharmacological medical products, the application of traditional personalized methods of an estimation of risks, early revealing, the forecast of development and preventive maintenance of the most widespread diseases is appropriate. Methodological bases and concrete examples of the personalized approach in the field of the rehabilitation medicine focused on primary application of non-drug means and methods are resulted.

Keywords: personalized medicine, predictive medicine, rehabilitation medicine, complementary medicine, non-drug disease prevention and medical rehabilitation.

Контакты:

Василенко Алексей Михайлович. E-mail: vasilenko-a-m@mail.ru