

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.43:612.08

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД И ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРОТИВНИКИ ИЛИ СОЮЗНИКИ?

Мокрышева Н. Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Мокрышева Наталья Георгиевна,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва,
Россия, 117292.
E-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Статья поступила в редакцию 17.07.2023
и принята к печати 30.08.2023.

РЕЗЮМЕ

В современной медицинской науке все больший акцент делается на персонализированном подходе к лечению различных заболеваний. Однако в то же время популяционные исследования остаются неотъемлемой частью медицинской практики. Конкурируют ли эти два подхода или же они могут быть синергичны? В выступлении члена-корреспондента РАН, директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Натальи Георгиевны Мокрышевой 19 мая 2023 г. в рамках VI Инновационного Петербургского медицинского форума были рассмотрены история популяционного подхода, возможности и сложности персонализации, а также был дан краткий обзор взаимодействия этих двух подходов в современной отечественной эндокринологии.

Ключевые слова: персонализированная медицина, популяционные исследования, эндокринология.

Для цитирования: Мокрышева Н.Г. Персонализированный подход и популяционные исследования: противники или союзники? Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(5):32-38. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-32-38. EDN: BANMWM

PERSONALIZED APPROACH AND POPULATION STUDIES: OPPOSITORS OR ALLIES?

Mokrysheva N. G.

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Corresponding author:

Mokrysheva Natalia G.,
Endocrinology Research Center,
Dmitry Ulyanov str., 11, Moscow, Russia,
117292.
E-mail: mokrysheva.natalia@endocrincentr.ru

Received 17 July 2023; accepted 30 August 2023.

ABSTRACT

Modern medical science increasingly emphasizes a personalized approach to the treatment of various diseases. At the same time, however, population-based research remains an integral part of medical practice. Do these two approaches compete or can they be synergistic? In the presentation of Natalia G. Mokrysheva, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Endocrinology Research Center on May 19, 2023, within the framework of the VI Innovative St. Petersburg Medical Forum, the history of the population approach, the opportunities and challenges of personalization were discussed, and a brief overview of the interaction of these two approaches in modern Russian endocrinology was given.

Key words: endocrinology, personalized medicine, population studi.

For citation: Mokrysheva NG. Personalized approach and population studies: opponents or allies? Russian journal of personalized medicine. 2023; 3(5):32-38. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-32-38. EDN: BANMWM

ВВЕДЕНИЕ

Биология — наука с длительной историей, берущей свое начало от первых попыток *Homo Sapiens* употреблять в пищу мясо разных животных и части некоторых растений. За последние десятилетия биология превратилась из описательной науки в дисциплину, в распоряжении которой имеются самые современные достижения физики, химии, математики и информатики. Несомненно, медицина, как одна из наук о жизни, также претерпела значительные изменения.

В настоящее время мы живем в мире, где слова «доказательная медицина» являются синонимом хорошего тона, а обвинение врача или исследователя в «бездоказательности» ставит под сомнение его квалификацию и в целом возможность продолжения работы. Однако для понимания эволюции философии медицинского знания полезно обратиться к истокам и понять, как человечество пришло к концепции доказательной медицины и куда движется сейчас.

КРАТКИЙ ЭКСКУРС В ИСТОРИЮ КОНЦЕПЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В медицине донаучный период длился дольше, чем в ряде других областей. Польза от применения многих способов диагностики и лечения в ту эпоху

была очень сомнительна, а зачастую они даже являлись реальной угрозой для жизни пациента. Ярким примером может служить практика венесекции. Так, в литературе указывается, что только за 1800 г. в медицинских учреждениях Парижа было получено в ходе венесекции более 85 тыс. литров крови, а в 1824 г. только во Францию импортировали более 33 млн пиявок [1].

Первопроходцами применения количественного метода оценки эффективности проводимых в медицине вмешательств стали Луи П. (1787–1872 гг.) и Гавар Ж. (1809–1890 гг.). Луи П. установил, что исходы заболевания не зависели от сроков флеботомии, и доказал, что этот метод неэффективен при целом ряде патологий. Гавар Ж. одним из первых начал внедрять основы статистики в медицинскую практику, он писал: «Чтобы отдать предпочтение одному из вмешательств, оно должно не только демонстрировать «намного» лучший результат, чем сравниваемые способы лечения, но и различия в их эффективности должны превышать некое пороговое значение, которое связано с числом наблюдений. Если же разница ниже принятого порогового значения, то его следует скорее всего игнорировать и не считать существенным» [1].

Несколько позже были опубликованы работы Фибигера И., посвященные дифтерии и туберкулезу, — первые контролируемые исследования, соответствовавшие методологии рандомизации

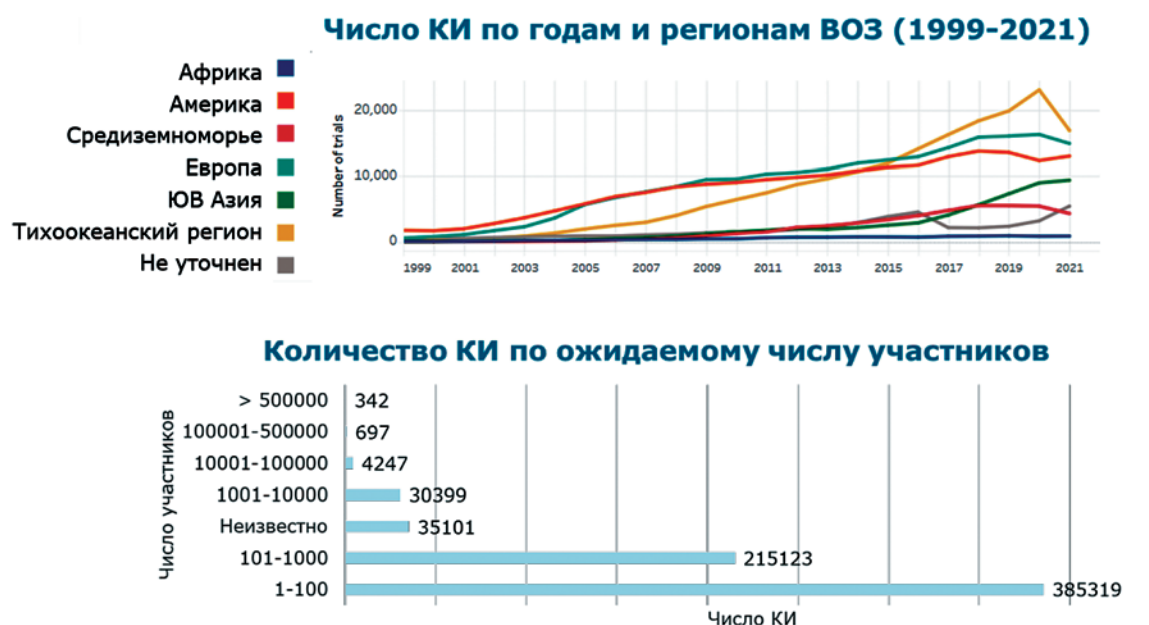


Рис. 1. Верхний график — динамика числа клинических исследований (КИ) по регионам ВОЗ, нижний график — распределение числа КИ по числу участников [6]

и статистического анализа [2]. В 1970-х благодаря исследованиям Кохрана А. была разработана технология метаанализа, позволившая провести ревизию накопленных медицинских знаний и отделить действительно эффективные вмешательства [3].

Совершенствованию методологии и этапности доклинических и клинических исследований способствовала и так называемая талидомидовая трагедия — крупнейшая антропогенная катастрофа в истории. Тогда, в 1950-х, препарат талидомид был рекомендован в качестве снотворного для беременных женщин без должного предварительного изучения его влияния на плод, что привело к рождению 8–12 тыс. детей с тяжелыми патологиями развития [4].

Следующим этапом совершенствования методолого-статистического подхода в медицине стало издание Сюзанной и Робертом Флетчер учебника «Клиническая эпидемиология: основы», а также введение в обиход медицинского сообщества термина «доказательная медицина», впервые предложенного Гайаттом Г. [5]. В итоге сегодня в мире реализуются тысячи клинических исследований, в которых принимают участие десятки тысяч человек (см. рис. 1) [6].

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ИЛИ БОЛЬШИЕ ДАННЫЕ?

Сейчас мы подошли к достаточному пониманию роли усреднения — мы хорошо представляем «типичного» пациента с гипертонией, ожирением, диабетом. Но в то же время мы знаем, насколько

сильны и значимы отличия между пациентами даже с одним и тем же заболеванием. Еще более ярким примером является различная судьба монозиготных близнецов [7], что подчеркивает значимость изучения роли средовых, эпигенетических факторов в развитии заболеваний.

Теперь представим себе ситуацию, когда некой группе клинически одинаковых (по данным рутинных исследований) пациентов было назначено инновационное лечение, в результате которого половина больных выжила, у второй половины, к сожалению, добиться ремиссии не удалось. С точки зрения статистики, было бы корректным сделать вывод о 50 % эффективности нового метода лечения. Однако возможна ситуация, при которой исследуемая группа на самом деле была не гомогенной по какому-то пока неизвестному для нас признаку, и для половины пациентов лекарство было действительно жизнеспасующим и эффективным в 100 % случаев, а вторая группа больных могла даже пострадать от назначения лечения (см. рис. 2). Этот упрощенный пример демонстрирует нам важность более глубокого, чем популяционного, осмысления нашей клинической деятельности. И эти исследования уже ведутся, в частности, FDA были выпущены рекомендации, касающиеся целесообразности ряда фармакогенетических исследований при назначении той или иной терапии.

Важно понимать, что пациент проходит разные стадии развития заболевания: от той, на которой оно полностью предотвратимо, до той, на которой пациенту и врачам доступна лишь паллиативная помощь. Внимание ведущих научных школ в на-

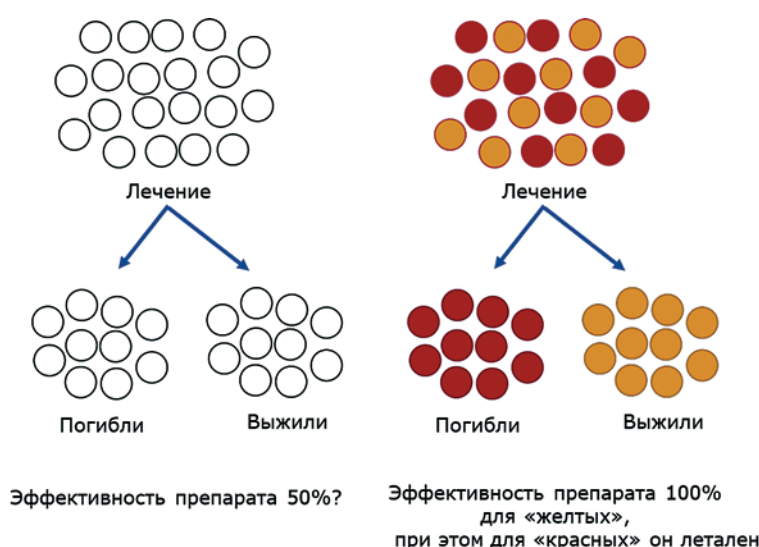


Рис. 2. Необходимость более глубокой оценки исходов вмешательств в «гомогенных» группах (пояснения в тексте)

стоящее время привлекает именно возможность предотвращения нежелательных исходов, то есть превентивная и субклиническая стадии различных заболеваний.

На этом этапе особую роль приобретают клеточные и тканевые модели, позволяющие нам исследовать болезнь на качественно новом уровне.

Одной из самых современных технологий, позволяющих персонализировать подход к тактике ведения пациентов, являются органоиды — трехмерные культуры тканей. Наибольшее распространение они получили в онкологии, где на таких органоидах может исследоваться и тестироваться чувствительность опухолей к разным лекарственным средствам. В качестве примера можно привести банк органоидов рака молочной железы, который позволил выявить ряд характеристик, определяющих гетерогенность этих опухолей [8].

В эндокринологии клеточные технологии также активно развиваются. В качестве примера можно рассмотреть возможность клеточных технологий при лечении различных заболеваний щитовидной железы. Так, эмбриональные стволовые клетки (СК) могут быть дифференцированы в фолликулы, что открывает перспективы клеточной терапии при необходимости тиреоидэктомии. Из эмбриональных СК и мультипотентных СК могут быть получены культуры и препараты, к которым иммунитет пациента будет толерантен, что позволит лечить иммуноопосредованные заболевания щитовидной железы. Кроме того, различные СК могут применяться для введения в щитовидную железу «суицидных» генов, которые, встраиваясь в опухолевые клетки, убивают их, что является крайне

перспективным направлением лечения онкологических заболеваний. СК также могут быть дифференцированы в различные культуры клеток для разработки гено- и медикаментозной терапии [9].

Таким образом, в настоящее время вне зависимости от природы заболевания — опухолевой, аутоиммунной, хирургической, генетической и др. — у врача-исследователя есть возможность максимальной персонализации терапии, причем не только в плане расширения показаний к уже имеющимся препаратам, но и в формате создания максимально персонализированных, созданных специально для конкретного больного лекарств.

Указанные возможности, несомненно, несут с собой ряд значимых рисков не только биологического, но и этического характера. Как в свое время рождение первого «ребенка из пробирки» — Луизы Джой Браун — дало толчок к интенсивным общественным обсуждениям, совершенствованию нормативной базы, так и сейчас технически уже осуществленное редактирование генома у людей требует от медицинского сообщества глубокого понимания сути вмешательства и возможных последствий такой персонализации подхода [10].

В связи с этим, по мнению автора, необходимо рассматривать популяционный и персонализированный подход в их синергии, что удобно представить в виде «спиральной динамики» развития медицинского знания. В этой спирали (см. рис. 3) «расширить воронку» нам помогают популяционные исследования, анализ больших данных, тогда как максимально персонализированный подход позволяет нам погрузиться «вглубь» выявляемых процессов и закономерностей.

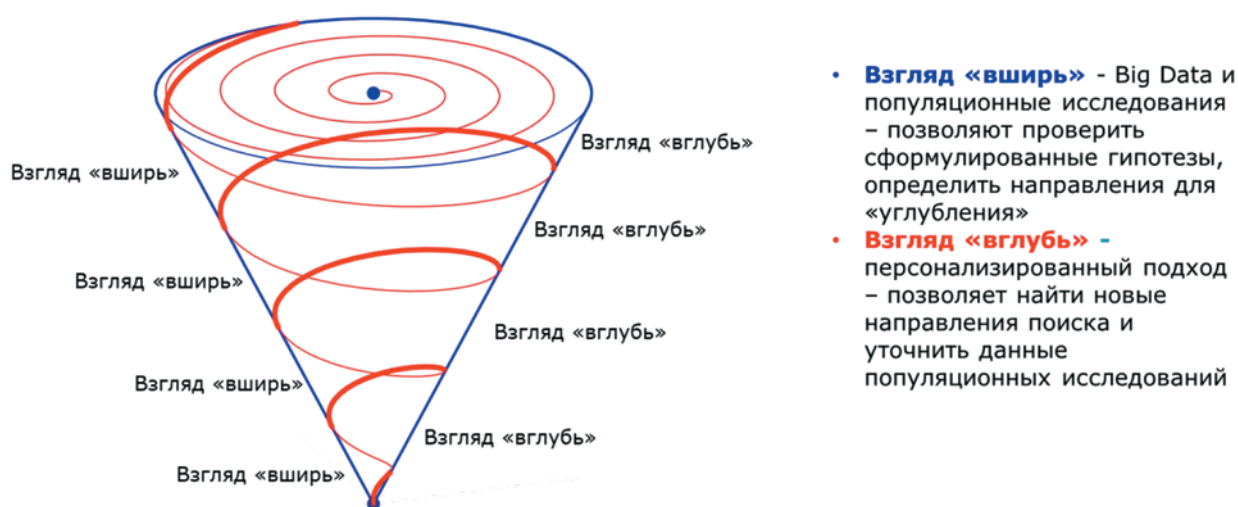


Рис. 3. «Спиральная динамика» медицинских знаний (пояснения в тексте)

ПРИМЕРЫ СИНЕРГИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО И ПОПУЛЯЦИОННОГО ПОДХОДОВ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Несомненно, в современной клинической практике специалисты уже стремятся соединить эти два подхода. Например, известно, что ряд случаев детского ожирения обусловлен мутациями в гене проопиомеланокортина [11]. Активный скрининг, проводимый специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, позволил правильно поставить диагноз ряду пациентов (а значит, и назначить патогенетически обоснованное лечение). Секвенирование нетранслируемого экзона и промоторной области гена проопиомеланокортина позволило выявить у пациентов мутацию на стыке первого нетранслируемого экзона и интрона, которая не была доступна при секвенировании по Сэнгеру. Более того, удалось установить, что большое число таких пациентов происходят не просто из одного региона, но из одной его географической области. Более того, все пациенты — одной национальности, несмотря на отсутствие близкородственных браков в семьях. В настоящее время результаты проведенной работы готовятся к публикации командой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Другим примером является разработанная в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России возможность прогнозировать риски развития сахарного диабета 1 типа (СД1) — аутоиммунного заболевания поджелудочной железы. За 16-летний период проспективного наблюдения за ядерными семьями ($n = 224$) манифестация заболевания произошла у 8,4 % родственников 1-й степени родства, что значимо превышало эмпирически рассчитанный риск для sibсов в 6,4 %. 90 % заболевших sibсов являлись носителями гаплотипов высокого риска (DQ2 и/или DQ8) и характеризовались положительными титрами антипанкреатических положительных аутоантител. Благодаря проведенной работе был разработан алгоритм индивидуальной оценки генетического риска в семьях больных СД1 [12].

Также проводится работа по выявлению детей с СД, который был изначально расценен как СД 1 типа, но затем этот диагноз подвергся сомнению на основании наступления ремиссии заболевания. Пациенты с ремиссией были значимо старше пациентов без ремиссии, а диагностика заболевания у них чаще носила случайный характер. Группа пациентов с ремиссией отличалась и более высокими концентрациями С-пептида — молекулы, позволя-

ющей оценить сохранность собственной секреции инсулина. Это позволило выявить группу подозрительных в отношении генетических форм диабета пациентов и разработать систему поддержки принятия врачебных решений. После внесения всех необходимых клинических признаков, указанная система рассчитывает вероятность и шансы наличия MODY диабета у конкретного пациента [13].

Проанализировав большую выборку пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН), моногенного заболевания, характеризующегося высокой гетерогенностью клинических проявлений, команда ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России выявила клинические предикторы наличия у пациента соответствующей мутации, что легло в основу создания вероятностного калькулятора. Полученный инструмент должен помочь практикующему врачу определить пациентов с клиническими проявлениями МЭН-синдрома, которым необходимо генетическое исследование. Проведенная работа важна для прогнозирования положительного результата генетического исследования, персонификации тактики обследования и лечения и оптимизации в финансировании здравоохранения, так как пациенты с МЭН-синдромами нуждаются не только в генетических исследованиях, но и в пожизненном высокотехнологичном и узкоспециализированном наблюдении. Результаты проведенной работы в ближайшее время будут опубликованы в очередном выпуске журнала «Проблемы эндокринологии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход и популяционные исследования являются взаимодополняющими методами, призванными улучшить качество оказываемой пациентам медицинской помощи. Указанные подходы успешно реализуются в tandem в различных отраслях науки, в частности, в эндокринологии — при лечении пациентов с различными эндокринопатиями, в том числе, генетически обусловленными.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Stochik AM, Zatravkin SN. Reformation of practical medicine in the process of scientific revolutions of the 17th-19th centuries. Shiko; 2012. P. 128. In Russian

[Сточик А.М., Затравкин С.Н. Реформирование практической медицины в процессе научных революций 17–19 веков. Шико; 2012. С. 128].

2. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC, Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *British Medical Journal*. 1998; 317(7167):1243–1245.

3. Shah HM, Chung KC. Archie cochrane and His vision for evidence-based medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009; 124(3):982–988.

4. Woolf AD. Thalidomide tragedy, 1950s. In: *History of Modern Clinical Toxicology*. 2021. Cambridge: Academic Press, 2022:165–175

5. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian Journal of Urology*. 2011;27(4):487–489.

6. Global Observatory On Health Research And Development. Available from: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-trial-registrations-by-year-location-disease-and-phase-of-development>

7. Chatterjee A. Monozygotic twins: genes are not the destiny? *Bioinformation*. 2011;7(7): 369–370.

8. Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell*. 2018; 172(1–2):373–386.e10.

9. Ye S, Zhu ZL. Stem Cell Therapy for Thyroid Diseases: Progress and Challenges. *Current Therapeutic Research — Clinical and Experimental*. 2022; 96:100665.

10. Raposo VL. The first chinese edited babies: A leap of faith in science. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2019;23(3):197–199.

11. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120–33.

12. Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et al. The Prediction of type 1 diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes Mellit*. 2014;17(3):83–89. In Russian [Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н. и др. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных: проспективное 16-летнее наблюдение. Сахарный диабет. 2014;17(3):83–89].

13. Romanenkova EM, Zufarova IM, Sorokin DY, et al. Islet autoantibodies and residual beta-cell function in children with type 1 diabetes depending on age of manifestation. *Diabetes Mellit*. 2023;26(3):204–12. In Russian [Романенкова Е.М., Зуфарова Ю.М., Сорокин Д.Ю. и др. Профиль островковых аутоантител и остаточная функция бета-клеток в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа у детей. Сахарный диабет. 2023;26(3):204–212].

Информация об авторах:

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, врач-эндокринолог, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Author information:

Mokrysheva Natalia G., endocrinologist, MD, PhD, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Director of the Endocrinology Research Center.