

УДК 614.2

**КОМПЛЕКСНАЯ ПРОГРАММА СКРИНИНГА
НА ПЛАТФОРМЕ «НЕВРОЛОГИЯ»
НА ОСНОВАНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Сафоничева О.Г., Мартынчик С.А.

*ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, e-mail: vyalkov-pr@yandex.ru*

Изучены причины и механизмы развития нейродегенеративных заболеваний и психических расстройств, проанализированы принципы персонализированной медицины в рамках научной платформы «Неврология». Обоснована комплексная программа скрининга, основанного на принципах развития приоритетных научных направлений в неврологии, системного подхода и совокупности инновационных технологий персонализированной медицины, системы маркеров и предикторов. Программа включает изучение психо-неврологического статуса, статико-динамического, метаболического стереотипа, церебрального метаболизма и биоэлектрической активности мозга с применением нейровизуализационных методов. Генетическое тестирование и биоинформационные технологии позволят выявить предрасположенности к заболеваниям на доклиническом этапе, разработать меры своевременной профилактически и комплексной индивидуализированной терапии.

Ключевые слова: нейродегенеративные болезни, психические расстройства и расстройства поведения, психосоциальный стресс, персонализированная медицина, программа скрининга, генетическое тестирование, биомаркеры, оздоровительно-профилактические мероприятия.

**COMPREHENSIVE SCREENING PROGRAM AT
THE PLATFORM «NEUROLOGY» BASED ON THE PRINCIPLES
OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES FOR PERSONALIZED MEDICINE**

Safonicheva O.G., Martynchik S.A.

*First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow,
e-mail: vyalkov-pr@yandex.ru*

The causes and mechanisms of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders have been learned, the analysis of the personalized medicine principles at the scientific platform "Neurology" has been done. We have justified the comprehensive program of screening on the principles of a systematic approach and a set of innovative technologies for personalized medicine, the system markers and predictors of development-oriented research priorities in neurology. The program includes the study of neuropsychiatric status, postural, metabolic stereotype, cerebral metabolism and brain activity using neuroimaging techniques. Genetic testing and bioinformatics technology will identify predisposition to disease at the preclinical stage. The results of testing will help in development of timely preventive measures and planning the comprehensive individualized treatment.

Keywords: neurodegenerative diseases, mental and behavioral disorders, psychosocial stress, personalized medicine, the program of screening, genetic testing, biomarkers, wellness and preventive measures.

Введение

По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения в ближайшие 10-15 лет ожидается рост неврологических заболеваний и психических расстройств, которые по числу больных и финансовым затратам на лечение и реабилитацию переместятся на первое место, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. К 2020 году, согласно прогнозам, второй ведущей причиной глобального бремени болезней и психического нездоровья будет депрессия [1]. Болезнь Альцгеймера, например, уже сейчас определяют как наиболее «затратное» заболевание (American Heart Association, 1997, National Institute on Aging, 1997, Clinical Care Options for HIV, 1997 и др.). Причем медикаментозной терапии отводится 6% затрат; 60% составляют затраты

страховых компаний по уходу и 20% – стоимость так называемого неформального ухода, ухода родственников. Поэтому изучение причин и механизмов развития заболеваний нервной системы и психических расстройств, разработка комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для таких пациентов позволит, в целом, уменьшить показатели заболеваемости, инвалидизации и смертности с увеличением продолжительности и качества жизни населения.

В Приказе Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013 г. № 281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки» стратегии развития медицинской науки в России на период до 2025 г. сформулированы в 14 научных платформах, среди которых платформам «Неврология» и «Пси-

хиатрия и зависимости» отводится важнейшее место. С учетом мировых тенденций концепция междисциплинарного подхода к ранней диагностике и персонализированной профилактике неврологических заболеваний и психических расстройств для сохранения психического, физического здоровья и продления профессионального долголетия становится одним из приоритетов развития персонализированной медицины (ПМ) на платформе «Неврология» [7].

Цель исследования – разработка принципов ПМ на платформе «Неврология» на основании анализа состояния фундаментальных и прикладных исследований в области нейронаук и нейромедицины, разработка инновационных технологий доклинических исследований для оценки предрасположенности к заболеваниям, создание программ ранней профилактики, определение этапов их внедрения в клиническую практику.

Задачи научных направлений в неврологии:

1. Создание геномных, постгеномных и протеомных технологий, изучение метаболизма заболеваний нервной системы и психических расстройств.

2. Разработка инновационной модели скрининга и мониторинга, отработка стандартов и протоколов применения методов диагностических, профилактических и лечебных технологий [9].

3. Создание биоинформационных технологий обследования пациентов на принципах наукоемких систем объективно измеряемых и оцениваемых показателей, служащих маркерами и предикторами предрасположенности к болезни [2]. 4. Разработка анкеты для изучения психоневрологического статуса, наследственного анамнеза и проведения молекулярно-генетического исследования (анализ структурных полиморфизмов генов, анализ меж-генных взаимодействий, интерпретация результатов). 5. Проведение корреляции биохимических и физиологических показателей с генетическими показателями для подготовки индивидуальной комплексной программы профилактики и/или патогенетической терапии с учетом рисков развития заболеваний, отработка системы мониторинга эффективности проводимых мероприятий.

Материалы и методы исследования

Лица работоспособного возраста с предрасположенностью к депрессиям, различным зависимостями (курение, алкоголизм), расстройствам настроения, тревожным расстройствам, синдрому хронической усталости и эмоционального выгорания.

Неинвазивный скрининг – (психометрическое тестирование, мышечное тестирование, координатно-плоскостной метод оценки гравитационного распределения позвоночных двигательных сегментов, кинестезическое исследование, нейрофизиологическое тестирование), организационное моделирование, аналитические модели и индикаторы оценки состояния физического и психического здоровья.

Маркеры ранних стадий психических расстройств и их предикторы являются мало изученными и не имеют четкой характеристики. В то время как, именно эти признаки могут быть использованы для отбора лиц на углубленный скрининг, группировки пациентов по физиологическим и клиническим параметрам для обоснованной индивидуальной коррекции и терапии [5].

Создание методического информационного обеспечения системы инновационного скрининга неврологического профиля включает: [3,4]

1. Создание модели «Коридора нормы/саморегуляции» с учетом оптимального статико-динамического, метаболического стереотипа, оптимального церебрального метаболизма и биоэлектрической активности мозга, стрессоустойчивости, определение адаптационно-компенсаторного профиля заболеваний, динамики его развития для прогнозирования риска и управления скринингом.

2. Изучение особенности статико-динамических нарушений и функциональных патобиомеханических изменений в шейно-грудном отделе позвоночника и кранио-вертебральной зоне, а также состояния церебрального метаболизма у пациентов различных групп риска для оценки индивидуальных резервов здоровья и прогнозирования заболеваний.

3. Оптимизация адресных программ скрининга в направлении организации и осуществления раннего профилактического вмешательства с применением нелекарственных методов для воздействия на различные виды стресса, активизации механизмов саногенеза и повышения уровней резерва здоровья (мягкие мышечные техники мануальной терапии, психомоторная гимнастика, методы гомеопатии, дыхательная гимнастика и др.).

Программа скрининга этой группы лиц включает использование современных технологий объективизации состояния головного мозга, направленных на поиск генетических маркеров, биомаркеров и нейрофизиологических маркеров.

Программа генетического тестирования включает: аналитические тест-системы и профильные генетические панели, биохимические маркеры для изучения генетических аспектов предрасположенности к депрессии и к различным зависимостям (курение, алкоголь) в ответ на психосоциальный стресс. Данная группа маркеров является маркерами коррекции образа жизни и включает анализ генов, влияющих на формирование зависимости к алкоголю и характеризующих метаболизм алкоголя (табл.).

Полученные данные биомаркеров с помощью методов статистического анализа позволяют создать нейрофизиологическую модель, описывающую высокий риск депрессии и поведенческих расстройств как следствие психосоциального стресса и генетической предрасположенности [9].

Таблица

Программа генетического тестирования:
маркеры коррекции образа жизни

Анализ генов, влияющих на формирование зависимости к алкоголю и наркотикам	- анализ генов дофаминового (DRD2A) и серотонинового (HTR2A – (SR) рецепторов: DRD2A, HTR2A (SR)
Анализ генов, характеризующих метаболизм алкоголя	- анализ генов алкоголь-дегидрогеназа ADH1B (ADH2), альдегиддегидрогеназы ALDH2 и ген I фазы детоксикации: CYP2E1

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что психическая деятельность является одной из основных функций человека – возможности внимания, памяти, интеллекта формируют личность индивидуума, определяют способности – успешность в обучении, в профессиональной деятельности; определяют его социальный статус, мотивацию к труду, к ведению активного и здорового образа жизни [6]. В то время как психические расстройства приводят к ухудшению качества жизни и профессиональных возможностей, угрожают развитием в будущем тяжелой психической и психосоматической патологии и нарушениями социальной адаптации.

Под психическим расстройством подразумевается клинически определенная группа симптомов или поведенческих признаков, которые в большинстве случаев причиняют страдание и препятствуют личностному функционированию. К этой группе расстройств относят аффективные, депрессивные, соматоформные, тревожные, астенические и другие психические расстройства, расстройства поведения, связанные с употреблением алкоголя, табака [1].

Нейродегенеративные заболевания – группа, в основном, медленно прогрессирующих, наследственных или приобретенных заболеваний нервной системы, этиология которых мало изучена. Общим для этих заболеваний является прогрессирующая гибель нервных клеток (нейродегенерация), ведущая к различным неврологическим симптомам — прежде всего, к когнитивным расстройствам, деменции и нарушениям движений [7]. К неврологическим заболеваниям относят сосудистые, демиелинизирующие, нейродегенеративные заболевания.

В качестве причин развития данных групп расстройств медицина все больше внимания уделяет различным видам стрес-

са (психосоциальный, эмоциональный, мышечный, оксидативный, поструральный стресс), образу жизни и факторам окружающей среды, которые могут проявлять себя как индукторы, ингибиторы и субстраты, влияющие на экспрессию генов. Поэтому изучение влияния причинно-следственных связей различных стресс-факторов и факторов окружающей среды на развитие заболеваний нервной системы и ментальных расстройств среди населения является актуальной научной и медико-социальной задачей [6].

На первом этапе скрининга предлагается использовать психометрические шкалы (шкала оценки депрессии Монгомери-Асберга (MADRS), шкала оценки тревоги Гамильтона (HAM-A), шкала оценки поздних депрессий (Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., 2012); госпитальная шкала депрессии и тревоги (HARS), шкала общего клинического впечатления, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), шкала социально-ориентированного и социального функционирования (PSP), направленные на выявление уровня тревоги и депрессии, качества цикла сон-бодрствование, психопатологических отклонений, различных зависимостей (алкогольной, табачной).

На втором этапе планируется использование методов инструментального скрининга: нейрорезервоаритирование (НЭК) для изучения церебрального метаболизма, адаптационных возможностей и нейропластичности мозга; изучение ЭЭГ в расслабленном состоянии, бодрствовании и при умственных нагрузках с использованием современных подходов анализа (когерентность, мощность, вычисление альфа-пиков); проведение полисомнографии у лиц, испытывающих дефицит сна с целью выявления ключевых феноменов, отражающих уровень расстройств, а также ПЭТ (томография) для выявления функциональных возможностей головного мозга.

На третьем этапе будут разрабатываться индивидуальные схемы коррекции состояния пациентов исходя из полученных данных: индивидуальные рекомендации для нормализации нейро-иммунно-эндокринных взаимодействий, стрессоустойчивости, сохранения «коридора саморегуляции»; восстановление цикла сон-бодрствование, психологическая поддержка для снятия эмоционального напряжения, уменьшения тревоги и депрессии [10].

Кроме того, необходимо разработать медицинскую информационную систему скрининга и мониторинга, информационные технологии комплексного обследования пациентов, включающие биомаркеры,

алгоритмы диагностики для решения классификационных задач раннего выявления ментальных расстройств и качества жизни.

Информационные технологии основываются на системном подходе с позиций формализованного описания функциональных связей и отбора диагностически значимых показателей оценки ранних изменений мозга, генетического тестирования, их стандартизации. Процесс развития предрасположенности к формированию депрессии и зависимостей описывается моделью перехода от нормы к патологии как изменение интенсивности функционирования структур мозга и классифицируется как стадия перенапряжения механизмов адаптации и компенсации при психоэмоциональном стрессе, при сохранении достаточного функционального резерва.

При разработке алгоритма диагностики депрессии, тревоги, алкогольной и табачной зависимостей используется система объективно измеряемых и оцениваемых показателей, служащих индикаторами предрасположенности к болезни [2].

На вопрос «Что делать?» отвечают используемые в клинической практике диагностические маркеры (нейрофизиологические маркеры уровня тревоги и депрессии, алкогольной и табачной зависимостей, ЭЭГ и – ПЭТ-тестирование).

Ответ на вопрос «Что делать?» дают предсказательные биомаркеры (маркеры предрасположенности к заболеванию) и мультивариантные прогностические маркеры (маркеры предсказания развития заболевания и его исхода).

Алгоритмы диагностики для идентификации ранних изменений по группам ментального здоровья позволяют составить программы научно обоснованной индивидуальной терапии – подбирать комплексные нелекарственные методы и методы профилактики, контролировать адресное лечение для данного пациента, оценивать его эффективность и управлять скринингом.

Роль генетического тестирования может оцениваться по нескольким направлениям:

1. Генетика здоровья – подбор индивидуального питания (с учетом системы детоксификации, анализа генов протеомики и метаболомики – нутригеномная панель), а также управление образом жизни (персональные оздоровительные программы) [10].

2. Психогенетика – изучение генов метаболизма серотонина, дофамина и ряда других позволит анализировать мотивацию человека, его поведенческие реакции, стрессоустойчивость, прогнозировать возникновения дистресса, т.е. выработку стресс-гормонов и нейромедиаторов в ответ на зна-

чимую информацию. Психогенетика позволяет подбирать адресные методы психологической коррекции, методы нелекарственной коррекции и питания, нормализующее фон оптимального нейрометаболизма.

3. Фармакогенетика – фармакологическая коррекция психологических и психических расстройств, а также заболеваний центральной и периферической нервной системы. Фармакогенетика – генетика болезней – является одним из направлений ПМ, которое изучает конституциональные факторы, обуславливающие переносимость лекарственных средств и причины различных реакций на препараты у отдельно взятых пациентов. Исследования показали, что введение стандартных доз лекарств у разных пациентов приводит к разному накоплению препарата в организме спустя определенное время: оптимальная концентрация лекарства в крови, позволяющая получить терапевтический эффект; концентрация лекарства ниже оптимальной; концентрация лекарства выше оптимальной, вплоть до токсичного уровня. Таким образом, выделяют три группы наследственно обусловленных реакций на лекарственные препараты – толерантность, повышенная чувствительность и парадоксальность, которые необходимо учитывать при назначении дозировки лекарственного вещества. Достижения в области фармакогенетики позволяют понять генетическую обусловленность ответных реакций организма на прием препаратов, индивидуализировать этот прием с целью уменьшения возможных побочных реакций и лекарственной зависимости [5,6,7,8].

Заключение

1. Показано, что наиболее перспективным направлением в решении комплекса задач персонализированной медицины на платформе «Неврология» является внедрение в практику профилактических обследований генетического тестирования и биоинформационных технологий для разработки алгоритмов прогностической оценки предрасположенности к заболеваниям и планирования оздоровительно-профилактических программ.

2. Создание на основе методического обеспечения информационной медицинской системы ПМ по профилю «Неврология» является управляющим элементом инновационного скрининга, устанавливающего оптимальный режим управления потоками обследуемых по направлениям диагностики и оздоровительно-профилактическим мероприятиям.

3. Основной характеристикой работы информационной системы «Неврология» в

процессе профилактических обследований является: появление нового качества в результатах дифференциации потока обследованных по направлениям скрининга с выделением среди асимптоматического контингента лиц со склонностью к депрессивным расстройствам и больных с пре-клиническими стадиями неврологических заболеваний, что создает реальные предпосылки для научно обоснованной индивидуальной терапии.

Список литературы

1. Вялков А.И., Мартыничук С.А., Полесский В.А., Ковров Г.В. Концепция персонализированной медицины в предметной области «Нейромедицина» на технологической платформе «Медицина здоровья» // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2014. – Т. 58, № 6. – С. 4-9.
2. Кершенгольц Б.М., Аньшакова В.В. Инновационные биотехнологии в решении проблем сохранения здоровья населения // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 6. – С. 61-63.
3. Сафоничева О.Г. Способ коррекции функционального состояния организма человека. Патент на изобретение RUS 2163795 02.03.2000.
4. Сафоничева О.Г. Персонализация медицинских программ для социально-значимых заболеваний // *Современные подходы к продвижению здоровья: материалы V Международной научно-практической конференции*. – Гомель: Издат-во ГомГМУ, 2014. – С. 207-210.
5. Эккерсон У.У. Панели индикаторов как инструмент управления: ключевые показатели эффективности, мониторинг деятельности, оценка результатов / пер. с англ. – М.: Альпина Бизнес Букс, 2007. – 396 с.
6. Caspi A., Sugden K., Moffitt T. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003. 301:389.
7. Golubnitschaja et al. Summary Report – Special Session “PPPM in Neurodegenerative Diseases” *The EPMA J.* 2012. 3:14.
8. McGuffin P., Knight J., Breen G. et al.: Whole genome linkages scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum. Mol. Genet.* 2005. 14, 3337:3345.
9. Rucker James javascript:popRef('a1')& Mc Guffin Peter. javascript:popRef('a2') Why do we need to understand the molecular basis of depression? *Biomarkers in Medicine*. April. 2008. Vol. 2. №. 2. Pages 101:104.
10. Safonicheva O.G., Safonicheva M.A., Glotov A.S. The role of stress in implementation of chronic fatigue syndrome. Integrative approach to correction of postural, cognitive disorders and cerebral metabolism // *The EPMA Journal*. – 2014. – Т. 5, № S1. – С. A149.