Клиническая онкогематология. 2017;10(2):250–7

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2017;10(2):250–7

ONCO clinical HEMATOLOGY

ВОПРОСЫ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

PROBLEMS OF POPULATION HEMATOLOGY

Понятия, принципы и задачи популяционной гематологии

Concept, Principles, and Objectives of Population Hematology

С.М. Куликов, Т.Ц. Гармаева, М.А. Русинов, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

SM Kulikov, TTs Garmaeva, MA Rusinov, EN Parovichnikova

Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

В статье обосновывается новое расширенное толкование понятия «популяционная гематология». Последняя — это не только гематологический раздел традиционной популяционной и эпидемиологической медицины. Основным ее объектом служат популяции больных, однако уникальность заключается в том, что ее базовый объект — это иерархия вложенных популяций: клеток крови, клеточных клонов и групп людей. Важнейшее свойство в изучаемых выборках — их гетерогенность и, более того, изменение гетерогенности во времени. Учет фактора времени, стадийность, долговременное наблюдение — уникальные черты методологии популяционной гематологии. Механизмы формирования популяций, выхода из них, изменение их состава существенным образом влияют на анализ собираемой в ходе клинических и популяционных исследований информации. Особенность описываемого направления медицинской науки состоит также во взаимодействии целевых популяций. Донор-реципиент, больной-врач, клетки крови-организм, вирус-переносчик-хозяин, компонент крови-образец, донор-образец реципиента и т. д. — это лишь неполный перечень живых и неживых объектов изучения, которые могут подвергаться комплексному исследованию. Несмотря на сложность и разную природу гематологических популяций, все они имеют ряд общих черт. Это позволяет разрабатывать общую методологию и инструментарий для планирования исследований, сбора экспериментальных данных, моделирования и анализа.

Ключевые слова: популяционная гематология, эпидемиология, популяции, когорты, гетерогенность, биостатистика, доказательная медицина, клинические исследования.

ABSTRACT

The article provides grounds for a new, expanded definition of a concept «population hematology». It is not only a hematological subsection of the traditional population and epidemiological medicine. It is focused on patients populations as its primary object; however, its uniqueness is in the fact that its primary object is the nested population hierarchy, such as blood cells, cell clones and human groups. The heterogeneity of the samples and changes in the heterogeneity with the course of time are most important. Taking into account the time factor, staging, and long-term observation are unique characteristics of the population hematology methodology. Mechanism of population formation, leaving, and changes in its composition significantly affect the analysis of clinical and population study findings. The peculiarity of this field of medical knowledge is interaction, overlapping of target populations. Donor-recipient, patient-doctor, blood cells-body, virus-carrier-host, blood component-sample, donor-recipient sample, etc. — these are only some of alive and lifeless study objects which may undergo a thorough study. Despite the complexity and various natures of hematological populations, they have common characteristics. Therefore, a common methodology and tools for study designing, collection of experimental data, modeling, and analysis can be developed.

Keywords: population hematology, epidemiology, populations, cohorts, heterogeneity, biostatistics, evidence-based medicine, clinical trials.

Получено: 8 ноября 2016 г.
Принято в печать: 25 января 2017 г.

Received: November 8, 2016
Accepted: January 25, 2017

Для переписки: Сергей Михайлович Куликов, канд. тех. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: kulikov.s@blood.ru

For correspondence: Sergei Mikhailovich Kulikov, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: kulikov.s@blood.ru

© 2017 практическая медицина

Для цитирования: Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Русинов М.А., Паровичникова Е.Н. Понятия, принципы и задачи популяционной гематологии. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):250–7.
DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-250-257

For citation: Kulikov SM, Garmaeva TTs, Rusinov MA, Parovichnikova EN. Concept, Principles, and Objectives of Population Hematology. Clinical oncohematology. 2017;10(2):250–7 (In Russ).
DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-250-257

ВВЕДЕНИЕ

В философии науки существует два подхода: типологический и популяционный. Первый характерен для точных естественных наук, второй — для популяционных и социальных, таких как демография, социология, экономика и т. д. В типологическом подходе отклонения реальных объектов от идеальных, модельных рассматриваются как ошибки измерений и не принимаются в расчет, в популяционном — именно вариации и отклонения служат предметом изучения [1].

Гетерогенность — ключевое понятие в популяционных науках [2].

Интересно, что и биологическая наука о клетке сталкивается с потребностью оперировать понятием «гетерогенность» при анализе динамики клеточных популяций [3].

Фактически медицинская наука сводится к построению модели типового единичного объекта, пациента, которая строится на основе анализа результатов обследований и исследований, полученных на группах больных. При этом чем более гетерогенна и бессистемно составлена экспериментальная группа, тем менее надежен результат. Идеального объекта, полученного путем усреднения, может просто не существовать.

Медицинская же практика, клинические руководства строятся на обратной экстраполяции — от «идеального» среднего объекта к «идеальной» (фантомной) группе или популяции. Упрощенная бюрократическая тенденция сводится к лечению этой гомогенной популяции больных, полученной на основании анализа некоего «усредненного» пациента.

В результате двух вариантов экстраполяции (от реальной группы разных объектов к идеальному среднему и от среднего обратно к реальной группе) погрешности и ошибки, совершенные в ходе их реализации, суммируются и усиливают друг друга. Ошибки первого этапа — это те, что вызваны селекцией, не представительностью выборки, на которой строится модель «идеального» пациента. Ошибки второго этапа, т. е. ошибки обратной экстраполяции, происходят в результате пренебрежения гетерогенностью популяции, на которую предполагается воздействовать.

Довольно большое количество работ по сравнению данных клинических и популяционных исследований наглядно иллюстрируют эти расхождения и ошибки [4].

Базовая идея предлагаемого в настоящей статье подхода исходит из ответа на простой вопрос: не целесообразнее ли сразу формулировать исследовательскую задачу в «ансамблевой» постановке? Может быть, стоит сразу рассматривать в качестве целевого объекта исследования и воздействия не отдельного индивидуума, а когорту, группу, популяцию?

В большинстве практических и научных медицинских задач объектом изучения и воздействия является не больной, а группа больных. Если это положение взять в качестве отправной точки, то оно может быть весьма полезным и в исследовательской деятельности, и в рутинной медицинской практике, и, тем более, в области социальной медицины, включая экономические медицинские стандарты.

Важность «ансамблевого» популяционного описания объектов исследований давно понята и принята как при изучении клеточных популяций в онкогематологии, так и в рутинной лабораторной исследовательской практике. При обобщении результатов иммунологических (проточной цитометрии), цитогенетических и других современных методов биологической метрологии исследователи оперируют терминами и характеристиками, описывающими популяцию и ее гетерогенность: клоны, фракции, субпопуляции, распределения. Для большинства онкогематологических заболеваний само наличие кластеров, подгрупп и характеристики их гетерогенности в клеточных популяциях несут значительно больше полезной информации, чем значения усредненных показателей. В молекулярно-биологических, генетических, иммунологических, цитогенетических методах исследований выходным измерением является именно мера гетерогенности — соотношение субфракций клеток и биологических структур [3, 5].

Успехи в лечении многих онкогематологических заболеваний в сочетании со стремительно возрастающей стоимостью их лечения и/или поддержания жизни больных тоже приводят к постановке «ансамблевых» задач. Ограниченность общего потребляемого группой ресурса, в основном финансового, подразумевает и новые, ранее не встречавшиеся научно-исследовательские задачи. Как и в обычной среде обитания, появляется внутрипопуляционная и межгрупповая конкуренция за общие ресурсы. На языке статистики — это появление отрицательной корреляции между индивидуальными и групповыми целевыми функциями. Как гетерогенны группы больных по клинико-лабораторным и демографическим показателям, так гетерогенны они и по индивидуальным мотивировочным установкам и оценкам эффективности терапии. Этот факт, бесспорно, следует учитывать при определении групповых критериев включения в экономических моделях и при задании целевых функций (конечных точек) в дизайне клинических исследований [6, 7].

Традиционная и грубая методологическая ошибка во многих клинических исследованиях заключается в подмене изучения разного рода динамических процессов в самой группе на сравнение разных групп

больных. Например, сравнение средних показателей в группах пациентов в дебюте заболевания и на стадиях программной терапии (индукции, консолидации и поддержания ремиссии заболевания) трактуется как динамика процесса. Ошибки такого подхода известны и очевидны. Во-первых, группы больных могут отличаться по другим, кроме фазы заболевания и этапа лечения, важным факторам, например социально-демографическим. Во-вторых, влияние случайных ошибок при этом значительно выше, чем при использовании одной выборки и повторных измерений. Это характерный пример, когда индивидуальный подход при изучении динамических процессов с повторными измерениями подменяется псевдостатистическим, групповым (набор групп больных на разных этапах лечения) методом. Такой псевдоансамблевый подход приводит и к искажению полученных результатов, и к неоправданному увеличению объемов выборки, а следовательно, затрат.

Однако влияние свойств популяции или когорты на результаты исследования не всегда так очевидно и просто.

В онкогематологии традиционным исследовательским статистическим инструментом является событийный анализ или анализ выживаемости. Практически все тематические публикации иллюстрируются кривыми выживаемости, служащими графическим отображением оценок Каплана—Мейера. Характерный вид таких кривых тоже хорошо известен: крутой клиренс в начале графика и выход на плато — в конце (рис. 1). Трактовать это изменение кривой можно двумя совершенно разными способами. Первый базируется на индивидуальном подходе, т. е. когда больной во время лечения подвергается риску неблагоприятного исхода, переменному во времени: высокий риск летального исхода на первоначальном этапе и снижение его к концу наблюдения. Второй подход к интерпретации такого поведения кривой выживаемости — групповая модель, основанная на изменении структуры изучаемой группы. Очевидно, что со временем ряд пациентов по тем или иным причинам покидает изучаемую когорту и ее состав в начале и конце наблюдения разный. Можно предположить, что группа больных была исходно неоднородной по скрытым факторам, влияющим на риск неблагоприятного исхода или выхода из исследования. В этом случае характерный вид кривой можно трактовать как процесс «вымывания» наиболее уязвимых представителей группы, изменения снижения ее гетерогенности. Это явление называется «хрупкость» (frailty) [8]. В некоторых случаях не существует статистических способов отличить переменный риск от «хрупкости» когорты.

Описываемое явление находится в точном соответствии с законом Гегеля: количество переходит в качество при изучении групп и популяций. Банальная, но важная истина: при одинаковых средних показателях совокупность различных объектов отличается от совокупности идентичных по показателям объектов. Совокупность различных объектов отличается от совокупности идентичных не только наличием девиаций, но и гетерогенностью. Очень важен тот факт, что биологические объекты (и пациенты, и клетки)

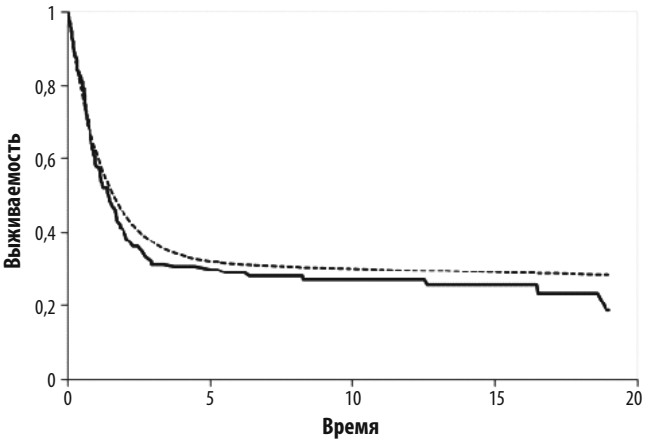

Рис. 1. Характерный вид кривых выживаемости онкогематологических больных (сгенерированные данные)

Fig. 1. A typical presentation of survival curves of oncohematological patients (generated data)

не статичны и не изолированы друг от друга. Они живут, изменяются, конкурируют и взаимодействуют между собой. Примером взаимодействия в живых популяциях может служить как конкуренция за общий ресурс, так и, наоборот, взаимодействие в достижении общей цели (например, объединение разного рода групп больных в пациентские организации). Учет взаимодействия важен не только в экономических моделях. Наличие корреляции объектов в изучаемых группах усложняет математико-статистические модели, лежащие в основе аналитического инструментария клинической науки и медико-биологических исследований в целом.

ОБЪЕКТЫ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

Популяции людей

Наиболее важными объектами исследования и воздействия популяционной гематологии являются люди, их группы и совокупности. Цель изучения — групповые факторы, объединяющие эти совокупности, факторы, определяющие гетерогенность, внутренние и внешние механизмы воздействия и взаимодействия, процедуры формирования групп, их селекция для оценки, например, заболеваемости, смертности и т. д.

Популяции пациентов — основной объект исследования медицинской науки и практики. Традиционно гематологическая наука и ее эпидемиологическое направление изучают и воздействуют на группы больных по нозологическим формам. Но собственно заболевание (нозология) — это далеко не единственный фактор, формирующий целевую популяцию. Механизмы отбора, включения в изучаемую группу пациентов, механизмы исключения существенным образом влияют как на результат изучения характеристик этих групп, так и на эффективность воздействия. Группы больных в клинических исследованиях, популяционных регистрах, пациентских организациях — абсолютно разные даже при одинаковых

нозологических и демографических характеристиках. В связи с этим методы их изучения, интерпретация результатов исследований и экстраполяция на всю популяцию должны это учитывать.

Популяции людей, изучаемые популяционной гематологией, — это не только онкогематологические больные. Другой не менее важной областью интересов популяционной гематологии являются доноры компонентов крови и костного мозга. Здоровье доноров, частота инфицирования гемотрансмиссивными вирусными инфекциями, факторы риска вероятного и доказанного инфицирования вирусами гепатитов В и С, численный и социодемографический состав донорских когорт напрямую связаны с эффективностью лечения лиц с онкогематологическими заболеваниями и угнетением кроветворения как основных потребителей — реципиентов компонентов крови от большого числа доноров [9–11].

Факторы риска возникновения онкогематологических заболеваний и роль генетических факторов и аномалий — классическая задача эпидемиологии. В связи с этим изучение популяции не только больных, но и их родственников, как предков, так и потомков, совершенно естественным образом попадает в поле зрения исследовательских целевых задач популяционной гематологии [8, 12]. Успехи лечения многих онкогематологических заболеваний породили появление в прямом смысле слова новой, ранее не существовавшей популяции людей — это дети гематологических больных, рожденные матерями с опухолями системы крови и угенетением кроветворения. Данная специфическая когорта может и должна быть объектом пристального изучения [13, 14].

Врачи-гематологи — это профессиональная группа. Их пациенты — больные с высоким риском неблагоприятного прогноза. Долгосрочные результаты терапии основного онкогематологического заболевания видны не сразу, отсрочены во времени. Практически каждый больной уникален и требует не только обычного клинического внимания, но и постоянного интеллектуального напряжения медика. Врачи-гематологи вследствие постоянного контакта и большого количества выполняемых ими инвазивных медицинских манипуляций больному также являются группой высокого риска вероятного инфицирования опасными социально значимыми гемотрасмиссивными вирусными инфекциями [9]. При этом они нередко становятся донорами компонентов крови с дальнейшими отрицательными последствиями для реципиентов [15]. Поэтому эта популяция, несомненно, должна быть объектом пристального изучения популяционной гематологии.

Клеточные популяции

Биологические среды и их образцы у гематологических больных — основной источник информации о заболевании и соматическом статусе пациента. Кровь — это прежде всего набор клеточных популяций. Эта популяция гетерогенна на любом уровне иерархии, ее описывающем. Даже на самом нижнем уровне клеточные популяции неоднородны — это клоны, субклоны, фракции и т. д. Измерение и описание этой неоднородности — важнейший источник информации для клинициста-гематолога.

Другие живые популяции

Хотя это несколько выходит за рамки настоящей статьи, но исследователи врачи-гематологи имеют дело не только с клеточными популяциями человека. Например, бактериальные и вирусные микроорганизмы — популяции, встречающиеся в гематологической клинической практике, имеют свою специфику и разнообразие, свойственные только гематологическому стационару.

Наиболее простые с точки зрения «ансамблевого» рассмотрения — популяции экспериментальных животных. Как правило, это совокупности если не идентичных, то близких по биологическим и генетическим характеристикам индивидуумов.

Неживые популяции

Единицы компонентов крови не являются в полном смысле серийной продукцией. Каждая единица (доза) компонентов донорской крови обладает рядом характеристик (например, резус-групповая принадлежность, иммунофенотип), которые делают эти единицы сугубо индивидуальными. Для их изучения может и должен использоваться популяционный подход. Например, алгоритмы выборочного контроля качества, используемого для серийной продукции со стандартными индивидуальными характеристиками, непригодны для партий единиц компонентов крови, у которых вариабельность характеристик — это присущее природное качество.

ОБЩИЕ ЧЕРТЫ ЦЕЛЕВЫХ КОГОРТ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

Механизмы формирования

Все перечисленные и интересующие исследователя врача-гематолога популяции являются на самом деле субпопуляциями. Пациенты с заболеваниями системы крови — это субпопуляция из так называемой общей популяции населения, а впервые заболевшие и зарегистрированные больные — это субпопуляция всех пациентов, страдающих данной нозологической формой. Во всех случаях важны и должны становиться предметом исследования механизмы образования или формирования «дочерних» субпопуляций из «материнской» (основной).

Все целевые популяции живут во времени, новые члены группы вступают в изучаемую группу, кто-то ее покидает. Состав изучаемой популяции меняется со временем и определяется работой определенных механизмов — критериев включения и исключения (выхода). Отбор пациента в клиническое исследование — это критерии включения в исследование и неконтролируемая селекция больных. Для популяционных исследований — это механизмы скрининга; для донорского контингента — программы, предполагающие рекрутирование и отбор; для клеточных «ансамблей» — факторы, например, пролиферации и дифференцировки клеток. Механизмы выхода из популяции — это исключение пациента из исследования или смерть, отвод по эпидемиологическим соображениям для доноров компонентов крови или костного

Рис. 2. Общая схема модели популяции, механизмов ее формирования и поведения во времени
АИС — автоматизированные информационные системы.

Fig. 2. Flow-chart of the population, mechanisms of its formation and behavior with the course of time
АИС — automated-information systems.

мозга. На рис. 2 схематически изображена логическая модель популяции, механизмы ее формирования и жизни.

Для донорских компонентов крови находящаяся на карантинизации свежезамороженная плазма — это тоже своеобразная популяция, у которой есть свои механизмы входа, как, например, закладка на карантин и механизмы выхода — ее выбраковка, списание в связи с истекшим сроком годности, выдача на инактивацию, переработку или же в клинические отделения.

Итак, общим для рассматриваемых популяций является то, что любая из них «проживает» во времени, у любой из них есть механизмы входа и выхода, которые определяют и регулируют ее состав. Состав и его изменения во времени во многом определяют ожидаемые результаты исследований у данной группы, возможность и правомерность их экстраполяции как вниз — на единичный объект, так и вверх — на «материнскую» основную популяцию.

Гетерогенность

Все популяции, кроме, возможно, групп экспериментальных животных, гетерогенны. Даже клон изучаемых лейкозных клеток испытывает изменения во времени, т. к. появляются дополнительные мутации с хромосомными аберрациями в дочерних субклонах. Характер их гетерогенности также может меняться во времени. В клиническом исследовании после прекращения набора пациентов исследуемая группа больных с риском высокой летальности становится со временем более гомогенной за счет естественного уменьшения числа больных как составляющих элементов группы. Даже в более стабильной популяции в силу различных внешних (субъективных и объективных) причин может меняться ее состав, если изменяются правила и критерии включения/исключения. Наглядный пример тому — изменение донорских когорт при изменении законодательства о донорстве (платные донорские когорты заменили безвозмездные доноры компонентов крови).

Популяционные характеристики

Популяция — это совокупность ее членов, каждый из которых, в свою очередь, может быть описан с помощью набора определенных параметров. А вот значения данных параметров у разных членов популяции также разные, отличные друг от друга. Популяция в каждой временно́й точке в целом характеризуется статистическими оценками распределения этих параметров.

В целом в популяции происходят события, изменяющие ее состав и параметры ее отдельных членов.

Случайные и неслучайные процессы входа/выхода и происходящие ключевые события внутри группы — это непременные атрибуты популяции. Получение этих характеристик — важнейший объект исследования популяций. Используемые инструменты таких исследований во многом общие для разных гематологических популяций.

Специфические события

Внутри популяций практически непрерывно происходят важные для жизнедеятельности этих популяций события: рецидив основного заболевания или реактивация вирусной латентной инфекции у больных, первичное инфицирование и/или коинфицирование различными вирусами доноров компонентов крови либо костного мозга, нарушения клеточной дифференцировки в субклоне клеток и т. д. Динамика этих событий может быть интересна не только сама по себе, но и в сравнении с динамикой в базовой «материнской» популяции или других похожих популяциях. Примеры исследовательских задач: отличаются ли темпы инфицирования виру-

сами гепатитов В и С среди повторных доноров компонентов крови от темпов инфицирования этими же вирусами в популяции жителей города, региона и т. д.; чем отличаются профили и частота инфекционных осложнений в группах больных острыми лейкозами?

ИНСТРУМЕНТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ

В методологии изучения объектов популяционной гематологии довольно много общего: построение концептуальной и математической модели, разработка дизайна исследования, создание инструментов измерения и сбора информации, сбор экспериментальных данных, инструменты анализа и моделирования. Используемый с этой целью информационно-программный и математический аппараты относительно универсальны.

Инструменты сбора экспериментальных данных в популяционной гематологии:

- протоколы клинических и эпидемиологических исследований;
- регистры больных по нозологиям;
- регистры условно здоровых когорт (доноры, дети, врачи и др.);
- выборочные скрининговые и наблюдательные (продолжающиеся во времени, когортные) эпидемиологические исследования;
- социологические инструменты (опросы, анкетирование);
- выборочный контроль для неживых популяций.

Результаты клинических исследований подвергаются критике за то, что они получены на выборках больных, определенных жесткими критериями включения. Надежность оценок, полученных на данных выборочных регистров, существенно зависит от их полноты и скрытой селекции регистрации. Однако уже есть отечественный опыт детских гематологов по лечению острого лимфобластного лейкоза — масштабного исследования, в котором совмещены достоинства планируемого клинического рандомизированного исследования и популяционного регистра [16].

Инструменты анализа данных в популяционной гематологии:

- классическая математическая статистика;
- методы метаанализа и доказательной медицины.

Инструменты моделирования в популяционной гематологии:

- демографические методы описания и моделирования (непрерывные модели, дискретные компартмент-модели);
- стохастические имитационные модели;
- фармакоэкономические модели.

ЗАДАЧИ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

Оценка классических эпидемиологических характеристик, таких как заболеваемость, распространенность, выживаемость, — одна из основных задач популяционной гематологии. Существует определенная специфика гематологических популяций в этой классической задаче эпидемиологии. Например, для некоторых вариантов острых лейкозов с высокой летальностью такие характеристики, как распространенность, не имеют практического значения. Выживаемость в субпопуляции пациентов с острыми лейкозами, находящихся под наблюдением и получающих лечение по разработанным и утвержденным научно-клиническим протоколам терапии, кардинальным образом отличается от выживаемости в субпопуляции пациентов с этой же патологией вне подобного наблюдения и соответствующего лечения. Другой пример — это больные хроническим миелолейкозом, среди которых отмечено два уникальных демографических явления: первое — распространенность заболевания определяется числом включенных в регистры больных, т. к. выживаемость пациентов, не включенных в регистры, существенно ниже. Второе явление обусловлено кардинальными успехами терапии этого заболевания, вследствие которых распространенность хронического миелолейкоза увеличивается во времени.

Базовой задачей популяционной гематологии является оценка вероятности появления событий, влияющих на жизненный статус членов целевых популяций. Как уже отмечалось выше, гематологические больные и врачи-гематологи являются группами повышенного риска инфицирования вирусами гемотрансмиссивных инфекций, в частности вирусами гепатитов В и С [9]. Доноры исключаются (выбывают) из донорской когорты, если у них обнаружены положительные тесты на маркеры этих инфекций. Оценка статистических характеристик частоты инфицирования среди доноров является чрезвычайно важной областью исследования популяционной гематологии [11].

Кроме того, довольно специфической когортой являются больные гемофилией. Современные успехи в обеспечении заместительной терапией существенно улучшили качество и продолжительность жизни этих пациентов. Тем не менее остается ряд проблем медико-социального порядка и в этой когорте больных.

Существуют общие и специфические законы, описывающие происходящие процессы, есть разные методы их изучения и моделирования. Все это составляет наиболее важные и интересные задачи для решения и изучения популяционной гематологией.

Поведение отдельного объекта изучения внутри группы, межгрупповые взаимодействия определяются мотивацией разных членов группы и группы в целом. Лечение пациентов — это взаимодействие общества и государства с популяцией больных. Планирование и организация медицинской деятельности организации, выбор способов терапии, внедрение новых лекарственных средств существенным образом зависят от выбранных критериев и показателей эффективности работы. Выбор критериев эффективности (или конечных точек в клинических исследованиях) — это тоже отдельная и весьма важная тема. С развитием и усовершенствованием медицинской науки определение конечных точек и влияние этого выбора становятся все более нетривиальной за-

дачей. Казалось бы, выживаемость — классический и вроде бы самый объективный критерий отдаленных результатов в онкогематологии. Но при высоких показателях выживаемости эта характеристика перестает быть удобным и бесспорным конечным результатом. Использование положительных, типа ответ или ремиссия, суррогатных и комбинированных конечных точек (бессобытийная выживаемость) привносит много новых проблем для анализа данных и их интерпретации [17]. Актуальная тема — взаимодействие и конфликт групп на основе целевых критериев, например возможные различия каких-либо показателей в разных возрастных группах с одной нозологической формой, среди пациентов и врачей, у больных и общества, у пациентов с разными заболеваниями гематологического профиля.

Проводимая терапия, профилактика, отбор — это все механизмы воздействия не только на индивидуальные объекты, но и на всю группу, популяцию в целом. Оценить, как изменяется численный и качественный состав групп, тоже представляется задачей популяционной гематологии.

«Измерить» объект и «измерить» популяцию, когорту — это совсем не одно и то же. Разработка механизмов мониторинга целевых популяций — сложная, многокомпонентная задача. Например, разработка регистров включает в себя не только создание инструментов сбора данных о популяции больных, но и комплекс административных, финансово-экономических и законодательных мер и мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Популяционная гематология — это не только гематологический раздел традиционной популяционной медицины и эпидемиологии, основным объектом которой являются популяции больных. Уникальность ее состоит и в том, что ее базовый объект — это иерархия двух вложенных популяций: клеток крови и групп пациентов. Кроме того, гематологические популяции постоянно изменяются во времени. Учет фактора времени, стадийность, долговременное наблюдение — уникальные черты методологии популяционной гематологии. Особенность описываемого направления медицинской науки состоит также во взаимодействии (сцепленности) целевых популяций. Донор-реципиент, больной-врач, клетки крови-организм, вирус-переносчик-хозяин, компонент крови-образец донора-образец реципиента и т. д. — это лишь неполный перечень различных «ансамблей» объектов изучения, которые должны рассматриваться комплексно.

Несмотря на сложность и разную природу гематологических популяций, все они имеют ряд общих черт. Это позволяет разрабатывать общую методологию и инструментарий для планирования исследований, сбора экспериментальных данных, моделирования и анализа.

Универсальных методов и решений все же не существует, и, соответственно, каждое исследование должно проходить обязательные этапы. Первый этап — это создание модели изучаемой популяции: сначала — умозрительной, затем — формализованной и математической. Существование модели представляется важным условием успеха планирования и проведения самого исследования, анализа данных, интерпретации результатов и их практической реализации.

Индивидуализация терапии — это пока идеализированная и, скорее, умозрительная концепция. Естественно-научные, доказательные принципы медицины требуют «ансамблевого» подхода как в методике исследований, так и при практическом воплощении результатов исследования. Но совокупности, когорты, популяции — это не просто наборы индивидуумов, реплики (копии) отдельных эталонных элементов, но и отдельные объекты исследования со своими законами, управляющими их поведением. Именно вышесказанное является главным содержанием популяционной гематологии как раздела самостоятельной науки.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.М. Куликов, Т.Ц. Гармаева.
Сбор и обработка данных: Т.Ц. Гармаева, М.А. Русинов.
Предоставление материалов исследования: Т.Ц. Гармаева, М.А. Русинов.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: С.М. Куликов, Т.Ц. Гармаева, М.А. Русинов.
Окончательное одобрение рукописи: С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова.
Административная поддержка: Е.Н. Паровичникова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mayr E. Typological versus Population Thinking. In: E Sober, ed. Conceptual Issues in Evolutionary Biology, 2nd Edition. Cambridge: The MIT Press; 1994. pp. 325–8.
2. Xie Y. Population Heterogeneity and Causal Inference. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(16):6262–8. doi: 10.1073/pnas.1303102110.
3. Hasenauer J, Waldherr S, Doszczak M, et al. Identification of models of heterogeneous cell populations from population snapshot data. BMC Bioinform. 2011;12(1):125. doi: 10.1186/1471-2105-12-125.
4. Pulte D, Gondos A, Redaniel MT, Brenner H. Survival of Patients with Chronic Myelocytic Leukemia: Comparisons of Estimates from Clinical Trial Settings and Population-Based Cancer Registries. The Oncologist. 2011;16(5):663–71. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0393.
5. Stamatakis M, Zygourakis K. A mathematical and computational approach for integrating the major sources of cell population heterogeneity. J Theor Biol. 2010;266(1):41–61. doi: 10.1016/j.jtbi.2010.06.002.
6. Smith K. Financial toxicity impacts treatment adherence: oncologists must address costs with their patients. Am Health Drug Benefits. 2015;8(3):10–1.
7. Kleinke J, McGee N. Breaking the bank: three financing models for addressing the drug innovation cost crisis. Am Health Drug Benefits. 2015;8(3):118–26.

8. Aalen OO, Valberg M, Grotmol T, Tretli S. Understanding variation in disease risk: the elusive concept of frailty. Int J Epidemiol. 2014;44(4):1408–21. doi: 10.1093/ije/dyu192.

9. Гармаева Т.Ц. Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 46 с.

[Garmaeva TTs. Virusnye gepatity V i S u bol'nykh zabolevaniyami sistemy krovi. (Viral hepatitis B and C in patients with hematological diseases.) [dissertation] Moscow; 2012. 46 p. (In Russ)]

10. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А. и др. Динамика инфицирования вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2009;54(5):16–23.

[Garmaeva TTs, Kulikov SM, Mikhailova EA, et al. Dynamics of hepatitis B and C virus infections in patients with hematological diseases. Gematologiya i transfuziologiya. 2009;54(5):16–23. (In Russ)]

11. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М. Доноры и реципиенты компонентов крови как сцепленные объекты изучения в эпидемиологических популяционных исследованиях. Терапевтический архив. 2015;87(11):134–8.

[Garmaeva TTs, Kulikov SM. Donors and recipients of blood components as linked study subjects in epidemiological population studies. Terapevticheskii arkhiv. 2015;87(11):134–8. (In Russ)]

12. Goldin L, Kristinsson S, Liang X, et al. Familial aggregation of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2011;30(2):179–83. doi: 10.1200/jco.2011.37.1203.

13. Виноградова М.А., Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С. и др. Беременность и острые лейкозы: международный опыт. Акушерство и гинекология, 2014;2(4):25–33.

[Vinogradova MA, Shmakov RG, Polushkina ES, et al. Pregnancy and acute leukemias: international experience. Akusherstvo i ginekologiya. 2014;2(4):25–33. (In Russ)]

14. Савченко В.Г. Химия и жизнь. [электронный документ] Доступно по: https://esquire.ru/chemotherapy. (ссылка активна на 5.01.2017)

[Savchenko VG. Khemistry and life. [Internet] Available from: https://esquire.ru/chemotherapy. (accessed 5.01.2017) (In Russ)]

15. Белякова В.В. Совершенствование лабораторного тестирования для обеспечения вирусной безопасности аллогенных гемокомпонентов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.

[Belyakova VV. Sovershenstvovanie laboratornogo testirovaniya dlya obespecheniya virusnoi bezopasnosti allogennykh gemokomponentov. [Improvement of lab tests for ensuring viral safety of allogeneic blood components.) [dissertation] Moscow; 2014. 24 p. (In Russ)]

16. Шарапова Г.Р., Румянцева Ю.В., Бойченко Э.Г. и др. Терапия Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей: опыт российско-белорусской кооперированной группы. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015;14(1):26–37.

[Sharapova GR, Rumyantseva YuV, Boichenko EG, et al. Treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia in children: experience of Russian-Byelorussian cooperative group. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2015;14(1):26–37. (In Russ)]

17. Guilhot J, Baccarani M, Clark RE, et al. Definitions, Methodological and Statistical Issues For Phase 3 Clinical Trials in Chronic Myeloid Leukemia: A Proposal by the European LeukemiaNet. Blood. 2012;119(25):5963–71. doi: 10.1182/blood-2011-10-383711.