

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



1. 2016

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN 1682-0363

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 5 раз в год

Том 15, № 1, 2016

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Журнал основан в 2001 году

Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ № 77-7366
от 26.03.2001 г.

*Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук*

*Журнал включен в систему Российского
индекса научного цитирования (РИНЦ)
и в международную справочную систему
по периодическим и продолжающимся
изданиям «Ulrich's International
Periodicals Directory»*

Подписной индекс 46319

Адрес редакции:
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (3822) 51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Редактор Е.Е. Степанова
Электронная верстка, дизайн обложки
Л.Д. Кривцова

Подписано в печать 19.02.2016 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».
Печ. л. 13,7. Усл. печ. л. 12,7.
Тираж 500 экз. Заказ № 246.

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах,
несут рекламодатели

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Новицкий, *академик РАН*

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.М. Огородова, *член-корреспондент РАН*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, *профессор, д-р мед. наук*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.В. Завьялова, *профессор, д-р мед. наук*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В.М. Алифирова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
А.И. Афтanas, *академик РАН* (Новосибирск)
А.Н. Байков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
А.А. Баранов, *академик РАН* (Москва)
А.И. Венгеровский, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Е.Г. Григорьев, *член-корреспондент РАН* (Иркутск)
А.М. Дыгай, *академик РАН* (Томск)
А.В. Капилевич, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
С.И. Карась, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Р.С. Карпов, *академик РАН* (Томск)
В.И. Киселёв, *член-корреспондент РАН* (Барнаул)
Н.А. Корнетов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
С.В. Логвинов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
А.Д. Макацария, *член-корреспондент РАН* (Москва)
А.С. Намазова-Баранова, *член-корреспондент РАН* (Москва)
С.А. Некрылов, *профессор, д-р ист. наук* (Томск)
В.П. Пузырёв, *академик РАН* (Томск)
В.Ю. Серебров, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
В.И. Стародубов, *академик РАН* (Москва)
А.Т. Тепляков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
В.А. Ткачук, *академик РАН* (Москва)
В.А. Труфакин, *академик РАН* (Новосибирск)
О.И. Уразова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
О.С. Фёдорова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
И.А. Хлусов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)
Е.Л. Чойнзонов, *академик РАН* (Томск)
А.Г. Чучалин, *академик РАН* (Москва)
А.В. Шабров, *академик РАН* (Санкт-Петербург)
В.А. Шкурупий, *академик РАН* (Новосибирск)
Г.С. Якобсон, *академик РАН* (Новосибирск)
М.С. Юсубов, *профессор, д-р хим. наук* (Томск)
А. Antsaklis, *профессор* (Греция)
F. Chervenak, *профессор* (США)
С. Dadak, *профессор* (Австрия)
Y. Dekhtyar, *профессор* (Латвия)
M. Epple, *профессор* (Германия)
D. Gailani, *профессор* (США)
H. Hahn, *профессор* (Германия)
A. Kurjak, *профессор* (Хорватия)
S. Orlov, *профессор* (Канада)
M. Poyurovsky, *профессор* (Израиль)
V. Zhdankin, *профессор* (США)

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

ISSN 1682-0363

Peer-reviewed scientific practical journal
Issued five times a year

Volume 15, no. 1, 2016

FOUNDED BY

Siberian State Medical University,
the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

Founded in 2001

Registered in Ministry of the Russian Federation
for Affairs of the Press, Television
and Radio Broadcasting
and Mass Communication Media
Certificate PI No. 77-7366 dated to 26.03.2001

*Bulletin of Siberian Medicine
is included in the List of Leading
Peer-Reviewed Scientific Journals
Published in the RF, which publish
main scientific results of doctor's
and candidate's theses*

*Bulletin of Siberian Medicine
is included in the Russian List of Journal
Indexed and in the Ulrich's International
Periodicals Directory*

Subscription index 46319

Editorial Board:

107 Lenina Pr., Tomsk, 634050, RUSSIA.
Tel.: (+7-3822) 51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Editor E.E. Stepanova
Design L.D. Krivtsova

Passed for printing 19.02.2016 r.
Format 60 × 84/8. Offset.
Chroma paper.
500 copies. Order No. 246.

EDITOR-IN-CHIEF

V.V. Novitsky, *Academician of RAS*

EDITOR-IN-CHIEF ASSISTANT

L.M. Ogorodova, *Associate Member of RAS*

SCIENTIFIC EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor*

RESPONSIBLE SECRETARY

M.V. Zav'yalova, *Professor*

EDITORIAL BOARD:

EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Associate Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Associate Member of RAS (Barnaul)*
A.N. Kornetov, *Associate Professor (Tomsk)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
A.D. Makatsaria, *Associate Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Associate Member of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.Yu. Serebrov, *Professor (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
O.I. Urazova, *Professor (Tomsk)*
O.S. Fyodorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St. Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
G.S. Yakobson, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*
M. Eppler, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
H. Habn, *Professor (Germany)*
A. Kurjak, *Professor (Croatia)*
S. Orlov, *Professor (Canada)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Бахлов М.М., Лагуткина Т.П.*
Анализ деятельности фармацевтических компаний
в Египте, направленной на специалистов..... 5
- Богатырева Е.М., Новик Г.А., Кутушева Г.Ф.*
Гиперандрогения пубертатного возраста как фактор
снижения фертильности..... 14
- Зарипова Т.Н., Сереброва М.А., Антипова И.И.*
К вопросу о целесообразности использования вибра-
ции с частотой 100 Гц в лечении и реабилитации боль-
ных хронической обструктивной болезнью легких..... 22
- Котлярова А.А., Летьягин А.Ю., Толстикова Т.Г.,
Попова Т.В., Рачковская Л.Н.*
Влияние литийсодержащего сорбента на параметры
условно-рефлекторной активности на модели хрони-
ческой алкогольной интоксикации..... 30
- Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н.,
Копьева К.В., Калужин В.В.*
Ранние маркеры прогрессирования сердечной недо-
статочности и апоптоза: роль в прогнозировании ри-
ска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых
событий у больных, перенесших инфаркт миокарда..... 37
- Попова Т.В., Толстикова Т.Г., Летьягин А.Ю.,
Жукова Н.А., Бгатова Н.П., Рачковская Л.Н.,
Котлярова А.А., Бурмистров В.А.*
Влияние новой мазевой композиции Ag/TAGA и хито-
зан-геля на лечение экспериментальных ран различ-
ной этиологии 47
- Чистякова В.А., Катаева Н.Г.*
Особенности динамики моторных и тревожно-депрес-
сивных расстройств в восстановительном периоде ин-
сульта..... 55

- Bablol M.M., Lagutkina T.P.*
Analysis of pharmaceutical companies' activities that are
directed to physicians in Egypt
- Bogatyreva E.M., Novik G.A., Kutusheva G.F.*
Hyperandrogenism of puberty age as a factor reducing
fertility
- Zaripova T.N., Serebrova M.A., Antipova I.I.*
To a question of feasibility of application of 100 Hz vibra-
tion in treatment and rehabilitation of the patients with
chronic obstructive pulmonary disease
- Kotlyarova A.A., Letyagin A.Yu., Tolstikova T.G.,
Popova T.V., Rachkovskaya L.N.*
Effects of the lithium-containing sorbent on terms of
behavioral reactions under chronic alcohol intoxication
model
- Teplakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N.,
Shilov S.N., Kopeva K.V., Kalyuzhin V.V.*
Early markers of progression of heart failure and apoptosis:
their role in predicting the risk of adverse cardiovascular
events in patients with prior myocardial infarction
- Popova T.V., Tolstikova T.G., Letyagin A.Yu.,
Zhukova N.A., Bgatova N.P., Rachkovskaya L.N.,
Kotlyrova A.A., Burmistrov V.A.*
Effect of novel ointment composition Ag/TAGA and
chitosan-gel on healing of experimental wounds with
different origins
- Chistyakova V.A., Kataeva N.G.*
Features of dynamics of motor and anxious-depressed
disorders are in the period of rehabilitation of stroke

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEW AND LECTURES	
<i>Бахлов М.М., Лагуткина Т.П.</i> Анализ научных исследований по продвижению фармацевтической продукции в зарубежных странах: практические рекомендации для фармацевтических компаний 60		<i>Bablol M.M., Lagutkina T.P.</i> Analysis of scientific researches in pharmaceutical promotion globally: towards internationally developing practically-oriented guidelines for pharmaceutical companies	
<i>Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А.</i> Современные лабораторные методы диагностики пищевой непереносимости 69		<i>Rosensteyn M.Yu., Rosensteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A.</i> Modern methods of food intolerance testing	
<i>Смаль Т.С., Завадовская В.Д., Деев И.А.</i> Возможности телемедицинских технологий в лучевой диагностике 79		<i>Smal T.S., Zavadovskaya V.D., Deyev I.A.</i> Diagnostic and clinical effectiveness of telemedicine technologies in radiation diagnosis	
<i>Суковатых Б.С., Валуцкая Н.М., Пашков В.М., Алименко О.В., Григорьян А.Ю.</i> Экспериментальное обоснование применения иммобилизированной формы хлоргексидина биглюконата в лечении гнойных ран..... 89		<i>Sukovatykh B.S., Valuiskaya N.M., Pashkov V.M., Alimemko O.V., Grigoryan A.Yu.</i> Indications and choice of technology for polymeric materials implantation in the abdominal wall for prevention and treatment of postoperative ventral hernias	
ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ И РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В ИСТОРИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ		SIGNIFICANT EVENTS AND THE ROLE OF PERSONALITY IN THE HISTORY OF MEDICAL SCIENCE	
<i>Мендрина Г.И., Мочалина Л.А.</i> Алексей Иванович Макушин – выдающийся врач и общественный деятель (к 150-летию со дня рождения)..... 98		<i>Mendrina G.I., Mochalina L.A.</i> Alexey Ivanovich Makushin – noble doctor and social worker (the 150th anniversary)	
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	103	INFORMATION FOR CONTRIBUTORS	

УДК 615.1.03(620)

DOI 10.20538/1682-0363-2016-1-5-12

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL COMPANIES' ACTIVITIES THAT ARE DIRECTED TO PHYSICIANS IN EGYPT

Bahlol M.M., Lagutkina T.P.

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. Pharmaceutical market is one of the largest world markets with its own conditions. In Middle East, Egypt is a major pharmaceutical emerging market and has geographical, historical and political effective leading role among Arab countries. This research aims to investigate pharmaceutical companies' activities in Egypt directed to physicians.

Methodology. Urveying through simple random probability sampling is the approach appropriate for broad and representative overview of situation in research. Therefore, a survey of 1068 physicians was conducted through interviews and establishing structured data collection questionnaire.

Originality. This is the first empirical paper to investigate pharmaceutical companies' activities directed to physicians in pharmaceutical market of Egypt. These activities include identifying pharmaceutical companies through visits of medical representatives, analysis of those visits, frequency of medical representatives' visits, characteristics of information introduced by medical representatives to physicians, physicians' trust in provided information, spending of pharmaceutical companies on physicians, promotional techniques applied by medical representatives. These findings are useful for managers in pharmaceutical industry. They can be also useful in other industries such as medical equipment.

Findings. Pharmaceutical companies are employing medical representatives widely, as the most effective and widely-applied promotion tool in Egypt.

Practical Implications. Coordinate marketing management vision with pharmaceutical market real context will lead to synergism effect in utilizing medical representatives' activities.

KEY WORDS: pharmaceutical companies, medical representatives, physicians, egyptian pharmaceutical market.

Introduction

Pharmaceutical market is one of the largest world markets that has its own conditions. In Middle East, Egypt is a major pharmaceutical emerging market with geographical, historical and political effective leading position among Arab countries. Accordingly, this market has a great economic value. There is a valuable need to investigate promotional tools thereof. This should be done in real market situation and life context.

Promotional tools have a highly recognized significance. Marketing promotion (or marketing communications) is generally divided into two groups: mass communications and personal communications.

1. Mass Communications

Mass communications include public relations, advertising and sales promotions. However, there is an

increase, on the one hand, in using personal communications, because of internet technology revolution in addition to other electronic communication factors. On the other hand, mass communications have a high effect on promotion, e.g., companies' resources and brands.

2. Personal Communications

Personal communications have two forms, i.e., direct marketing and personal selling. Sale to customers depends on not only working hard, but also working smart. It is a two-way interaction between company and customer. The basic idea is not only how pharmaceutical company can reach customer, but also how it can enable customers reach it and its product. As a result of technological development, people are moving from traditional media (e.g., newspapers) to advanced media (e.g., smart mobile phones). By the time, pharmaceutical companies move to more advanced communications media, because of cost effectiveness and ability of better targeted communications. Personal

✉ *Bahlol Mohammed Mostafa Hossni Abdelaziz*, e-mail: Ph_hossni@yahoo.com.

communications enable identifying the right time for the best action with more effect on the targeted customer.

In other research, we evaluated marketing promotional tools in Egyptian pharmaceutical market and found that medical representative is the most applied promotional tool [1]. According to these results, we investigated in this research applying personal selling (employing medical representatives) in pharmaceutical field with physicians in Egypt by pharmaceutical companies. Such activity concerned physicians, frequency of medical representatives visits, characteristics of provided information, physicians' trust in provided information, spending of pharmaceutical companies and applied promotion means.

Literature Review

Most pharmaceutical companies depend on sales force and a lot of customers consider that the salesperson is the company. He is the link between the company and customer and is important in international business. They use professional sales force to locate prospects, develop them into customers and expand business. Pharmaceutical foreign companies can focus on large cities. Sales force enables them to reach other small cities [2, 3].

Although sales force is important, it requires high cost due to salaries, travel expenses, commissions and bonuses. Companies try because of high costs to increase their sales force productivity. They focus to achieve high productivity on better selection, motivation, supervision and training.

Sales representatives have different six forms depending on the task [4, 5]:

1 Deliverer: Product delivery to customer;

2 Order taker: There are two types of order taker, i.e., inside order taker who works inside the company behind its counter; and outside order taker who calls on customers;

3 Missionary: His task is to educate and build goodwill with potential customers, i.e., pharmaceutical industry's medical representatives try to build goodwill and educate physicians and/or patients;

4 Technician: He supports his client with technical knowledge;

5 Demand creator: He uses creative methods for selling tangibles or intangibles;

6 Solution vendor: He solves customers' problem, e.g., concerning communication systems.

The company should manage sales force with high professionalism. It should employ effective salespersons, train them to enhance their skills, pharmaceutical product knowledge and supervise them to ensure achieving the company's strategic and financial goals. An international salesperson should have high qualifications and emotional stability, enjoy travel allowance, flexibility, cultural empathy and working context to ensure his effectiveness [6–8].

In pharmaceutical field, a medical representative is

the image of company and the link with customer. Each pharmaceutical company focuses on medical representatives' selection, training, supervision and motivation.

Recruiting sales force in international companies has different forms. The Company in one country may have three sources of salespersons, i.e., local nationals, expatriates and third-country nationals. Presence and proportion of each type depends on company needs, qualifications and availability [9].

1. Local Nationals

They are preferred due to their knowledge about structure and barriers of legal, cultural and business system in their country [10–12]. Their cost is lower than other types. Major disadvantages thereof are as follows: low trust between them and the headquarter office, which leads to ignoring their advice; their lack of understanding with regard to "how the headquarter office works"; weak communication skills and the language used at the headquarters.

2. Expatriates

On the one hand, employing expatriates declines nowadays due to high cost, legal and cultural barriers. On the other hand, their employing has a lot of advantages, e.g., high knowledge about product and pharmaceutical company, a kind of pharmaceutical company's prestigious image and also high ability to communicate with the headquarters.

3. Third-country Nationals

Employing third-country nationals is increasing due to international business expansion and multinational companies' existence. A third-country national is a person who has nationality different from the company's and who works for it in another country (neither his own country nor the company's). He is usually a well-trained person with competitive advantage, several languages and good knowledge of culture and legal system of the country where he works [2].

Many companies focus more on developing functional skills and less on developing cultural awareness. A lot of foreign companies may fail in a certain country not because of lacking technical and managerial skills, but due to lacking understanding of country culture. It is an important issue as international business becomes more interdependent and companies depend more on their profits from foreign market. Culture skills and knowledge can be developed and learned as other social and functional skills [13–17].

In our previous research, we evaluated different marketing promotional tools and found that personal selling (a medical representative) is the most applied marketing promotional tool in Egyptian pharmaceutical market [1]. According to these results, our research aims to studying personal selling as an important promotional tool in Egyptian pharmaceutical market.

Medical sales force structure has four factors (role of sales force and selling partners, size, degree of specialization and resource allocation). Using these factors should be accommodated to the stage of business life cycle (figure 1).

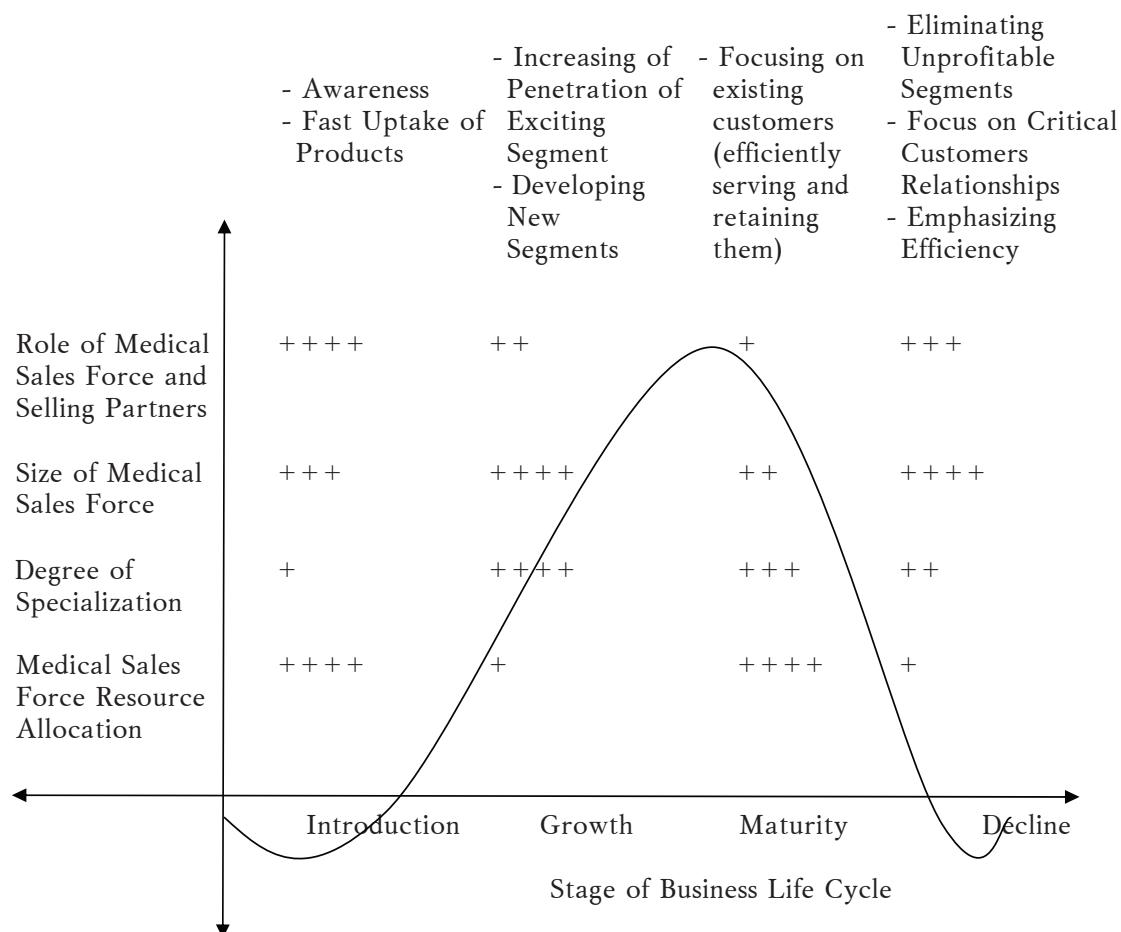


Figure 1. The four factors of successful sales force (adapted from Zoltners, 2006)

Research Methods

This research aims to studying pharmaceutical companies' activities that employ personal selling to promote drugs to physicians in Egypt. When we need a broad and representative overview of situation in research, survey is the appropriate approach [18]. Accordingly, for data gathering in this research we used the survey, where we resorted to personal interviews.

Sampling

In this research, we used simple random probability sampling, where physicians were asked to answer questionnaires in Egypt. We collected 1068 questioners from physicians at clinics and hospitals who answered questionnaires.

Data Collection

In this research, we focused on *Pharmaceutical Companies'* activities with physicians in Egypt. Our information sources were secondary and primary data. Firstly, we reviewed literatures of personal sales and promotions in pharmaceutical field. Then, the next step was represented in establishing structured questionnaire for data collection from physicians.

We used both questioners and interviews with physicians for information collection. We applied the Sta-

tistical Package for Social Sciences (SPSS) software to develop reliable and valuable information from collected the questionnaires. Answering open-end questions was good value as a source of qualitative information. We collected questionnaires over nine months (from July 2014 to May 2015).

Findings and Discussion

This research aims to studying pharmaceutical companies' activities that employ personal selling to promote drugs to physicians according to the following criteria:

- activity concerning physicians;
- frequency of medical representatives visits;
- characteristics of provided information;
- physicians' trust in provided information;
- spending of pharmaceutical companies;
- promotion means.

Activity concerning Physicians

When studying activities of companies whose medical representatives work with physicians, we found from surveying physicians that the most active pharmaceutical companies that directed their activities to physicians are: Egyptian International Pharmaceutical Industries Company (EIPICO); Pharco Pharmaceuticals; Amoun Pharmaceutical Company; GlaxoSmith-Kline (GSK) plc; and Novartis Pharma (table 1).

Table 1

Pharmaceutical companies which are most actively employing medical representatives activity to work with physicians for promoting their drugs		
Rank	Company Name	Percentage of respondents who called on this firm, %
1	EIPICO	46.4
2	Pharco	25.4
3	Amoun	22.1
4	GlaxoSmithKline	21.7
5	Novartis	18.4
6	Medical Union Pharma	10.4
7	SEDICO	9
8	Eva	8.9
9	Pfizer	8.2
10	Egyphar	7.4
11	Delta	7.2
12	Sanofi Aventis	6.4
13	Abbott	5.9
14	Top-z	5.4
15	Sandoz	4.6
16	Global NAPI	4.5
17	Al Ameria	4.4
18	Multiapex	3.5
19	Adwia	3.2
20	Sigma	3
21	Andalous	2.1
22-23	CID	2.1
22-23	M.S.D	1.9
24-25	Hikma	1.3
24-25	Nile	1.3
26	Servier	1.1
27-30	Minapharm	1
27-30	AstraZeneca	1
27-30	Minapharm	1
27-30	Merck Serono	1
31	MEPACO	0.7
32-34	Atoz	0.6
32-34	Liptis	0.6
32-34	October Pahrma	0.6
35	Egyptian European	0.5
36-41	Pyramids office	0.4
36-41	Memphis	0.4
36-41	Alkan	0.4
36-41	Leo	0.4
36-41	Advocure	0.4
36-41	Hi pharma	0.4
42-45	Ema	0.3
42-45	Acapi	0.3
42-45	Rameda	0.3
42-45	Orchidia	0.3
46-53	Janssen-Cilag	0.2
46-53	Nerhadou	0.2
46-53	Tabuk	0.2
46-53	Devert lab	0.2
46-53	IBSA	0.2
46-53	Bio pharma	0.2
46-53	Pharma cure	0.2
46-53	Utopia	0.2
54-64	Kahira	0.1
54-64	Nycomed	0.1
54-64	Eli lily	0.1
54-64	Al esraa	0.1
54-64	Debiky	0.1
54-64	Alcon	0.1
54-64	Novonordisk	0.1
54-64	Bayer	0.1
54-64	Jamjoom	0.1
54-64	Julphar	0.1
54-64	Borg	0.1

However, if we consider frequency of medical representatives of the same pharmaceutical companies visits, the results are different: in this case, superiority belongs to other pharmaceutical companies (table 2).

Table 2

Pharmaceutical companies which medical representatives visit doctors most often					
Company Name	Percentage of respondents who mentioned this pharmaceutical company, %				
	1 time per two weeks	1 time per month	7-11 times per year	4-6 times per year	1-3 times per year
EIPICO	73.4	25.5	1	0.2	----
Pharco	63.6	28.3	6	0.7	1.4
Amoun	54.7	34.8	6.5	3.6	0.4
GlaxoSmithKline	49.6	38.8	9.5	21	----
Novartis	48.8	36.1	9.8	2	3.4
Medical Union Pharma	56.9	25	15.5	1.7	0.9
SEDICO	60	28	9	1	2
Eva	63.6	27.3	7.1	2	----
Pfizer	34.1	38.5	17.6	5.5	4.4
Egyphar	75.9	18.1	4.8	1.2	----
Delta	61.3	28.8	7.5	2.5	----
Sanofi Aventis	40.8	46.5	5.6	1.4	5.6
Abbott	47	36.4	10.6	1.5	4.5
Top-z	98.3	----	----	----	1.7
Sandoz	43.1	29.4	13.7	7.8	5.9
Global NAPI	60	30	10	----	----
Al Ameria	77.6	18.4	4.1	----	----
Multiapex	59	20.5	12.8	7.7	----
Adwia	44.4	38.9	13.9	2.8	----
Sigma	66.7	30.3	----	----	1.3
Andalous	78.3	8.7	13	----	----
CID	60.9	17.4	21.7	----	----
M.S.D	33.3	47.6	9.5	9.5	----
Hikma	64.3	35.7	----	----	----
Nile	53.3	13.3	20	6.7	6.7
Servier	66.7	16.7	8.3	----	8.3
Minapharm	54.5	36.4	----	9.1	----
AstraZeneca	54.5	27.3	18.2	----	----
Minapharm	54.5	36.4	----	9.1	----
Merck Serono	27.3	63.6	----	----	9.1
MEPACO	87.5	----	12.5	----	----
Atoz	42.9	42.9	14.3	----	----
Liptis	28.6	57.1	14.3	----	----
October Pahrma	42.9	42.9	14.3	----	----
Egyptian European	16.7	50	33.3	----	----
Pyramids office	80	20	----	----	----
Memphis	75	25	----	----	----
Alkan	25	25	25	----	25
Leo	40	----	40	20	----
Advocure	40	40	20	----	----
Hi pharma	40	60	----	----	----
Ema	33.3	66.7	----	----	----
Acapi	33.3	33.3	----	33.3	----
Rameda	66.7	33.3	----	----	----
Orchidia	33.3	66.7	----	----	----
Janssen-Cilag	50	50	----	----	----
Nerhadou	100	----	----	----	----
Tabuk	50	50	----	----	----
Devert lab	100	----	----	----	----
IBSA	100	----	----	----	----

Table 2

Company Name	Percentage of respondents who mentioned this pharmaceutical company, %				
	1 time per two weeks	1 time per month	7-11 times per year	4-6 times per year	1-3 times per year
Bio pharma	100	----	----	----	----
Pharma cure	100	----	----	----	----
Utopia	100	----	----	----	----
Kahira	100	----	----	----	----
Nycomed	100	----	----	----	----
Eli lily	100	----	----	----	----
Al esraa	100	----	----	----	----
Debiky	100	----	----	----	----
Alcon	----	100	----	----	----
Novonordisk	100	----	----	----	----
Bayer	100	----	----	----	----
Jamjoom	----	----	100	----	----
Julphar	100	----	----	----	----
Borg	100	----	----	----	----

We can explain such distinction of lists by the fact that a certain pharmaceutical company can work with smaller number of physicians (i.e., coverage of intermediate customers at this pharmaceutical company is low), but to be more active (intensity of work is higher). So, two options are possible: pharmaceutical company actively works with either a small number of physicians (promotion intensive tactics), or a large number of physicians with a smaller frequency of visits to one physician (promotion extensive tactics).

Frequency of Medical Representatives Visits

When we asked physicians about the number of visits per month, the answers were as follows: 0.6% expressed less than one visit per month; 3.6% expressed one to two visits per month; 7% expressed three to five visits per month; 17.2% expressed six to ten visits per month; and 71.6% expressed more than ten visits per month (table 3). The average number of medical representatives' visits to physicians is 10 visits per month.

Table 3

Total number of visits of medical representatives to physicians	
Number of visits per month	Percentage of physicians who answered psitively, %
less 1	0.6
1-2	3.6
3-5	7
6-10	17.2
More than 10	71.6

Characteristics of Provided Information

An important point in medical representatives' activity is the information they provided and degree of trust with physicians. Therefore, we asked physicians about the most remembered visit of pharmaceutical companies' medical representatives (table 4) to estimate most remembered companies which their contents of oral information provided by medical representatives.

Table 4

Name of pharmaceutical companies which visits of medical representative were most remembered by physicians		
Rank	Company Name	Percentage of respondents who mentioned this pharmaceutical company, %
1	EIPICO	57.9
2	GLAXOSMITHKLINE	5.8
3	PHARCO	5.1
4	NOVARTIS	4.4
5	AMOUN	4.2
6	PFIZER	2.2
7-8	EVA PHARMA	2
7-8	MEDICAL.UNION.	2
9	TOP Z Pharma	1.9
10	SANOFI AVENTIS	1.6
11	SEDICO	1.4
12	DELTA	1.2
13-15	Abbott	0.9
13-15	Multiapex	0.9
13-15	EGYPHAR	0.9
16	SANDOZ	0.8
17-18	AL AMERIA	0.6
17-18	M.S.D	0.6
19-21	ADWIA	0.5
19-21	ALCON	0.5
19-21	HIKMA	0.5
22-26	ANDALOUS	0.3
22-26	GLOBAL NAPI	0.3
22-26	MEPACO	0.3
22-26	MINAPHARM	0.3
22-26	SERVIER	0.3
27-41	ADVOCURE	0.2
27-41	ASTRAZENECA	0.2
27-41	BIOMED	0.2
27-41	DEBEIKY	0.2
27-41	DEVERT LAB	0.2
27-41	EGYPTIANEUROPIAN	0.2
27-41	JULPHAR	0.2
27-41	LEO	0.2
27-41	LIPTIS	0.2
27-41	NERHADOU	0.2
27-41	OCTOBER PHARMA	0.2
27-41	RAMEDA	0.2
27-41	SEKEM	0.2
27-41	SIGMA	0.2
27-41	UTOPIA	0.2

Physicians' trust in provided information

Physicians have more trust in pharmaceutical companies' medical representatives than advertising of drugs (table 5). This is apparently due to presence of two-way communication, conversational mode of communication that allows medical representatives to make quick adjustments to character and content of communication in case of personal selling and to direct communication where medical representatives demand a certain reaction.

Table 5

The relation of physicians to drug advertising	
The Relation of physicians	Percentage of respondents, %
Negative.	14.4
Positive in case of advertising of non-prescribed drugs.	34.5
Positive in case of advertising of non-prescribed drugs and prescribed drugs in specialized editions and tools for health workers.	48.1

About half of physicians, i.e., 47.3%, said that pharmaceutical companies medical representatives offer information about promoted drug which content is related to advertising materials as same as educational materials; more than third of physicians, i.e., 36.7% said that pharmaceutical companies medical representatives offer information about promoted drug which content is related to advertising materials and only 15.9% of physicians said that pharmaceutical companies medical representatives offer information about promoted drug which content is related to educational materials. In conclusion, according to physicians' opinion, medical representatives offer educational task but they pre-all seek to induce them to prescribe drugs to patients.

Spending of Pharmaceutical Companies

In this study, we investigated how much the pharmaceutical company is spending for promoting their products through medical representatives' work. We were interested in knowing physicians opinion on pharmaceutical companies' expenses for promoting their products to a physician (per year). Quarter of physicians, i.e., 25.5% said that pharmaceutical companies do not spend money; half approximately of physicians said that pharmaceutical companies spend less than \$100; 30% approximately of them mentioned that expenses were from \$100 to \$1000; and only less than 10% of physicians said that pharmaceutical companies spend more than \$1000 on a physician per year (table 6).

Table 6

Spending of pharmaceutical companies on a physician per year (according to physicians opinion)	
Sum in \$	Percentage of respondents who chose this answer %
0	25.5
Less than 10	10.2
10–20	10.9
20–100	16.2
100–500	20.5
500–1000	9
More than 1000	7.7

The results are a subjective opinion of physician surveyed

Promotion Means

In this study, we identified promotion means applied by pharmaceutical companies in relation to physicians (figure 2). The received results become quite justified by comparison of these results to promotion means applied by pharmaceutical companies with physicians. The most widely-applied promotion techniques are: distribution of specialized literature according to 21.6% of respondents; inexpensive gifts granted in medicine according to 30.5% of respondents; invitations to parties organized by pharmaceutical companies according to 7.7% of respondents; offering free medicines for charity events according to 32.2% of respondents; financial incentives, gifts and souvenirs according to 31.5% of respondents; financial participation in organizing trips to symposia, workshops and congresses according to 56.8% of respondents; sponsorship of scientific papers accord-

ing to 18.6% of respondents; and helping by technical equipment in consulting offices according to 18.2% of respondents. We observed that the most common promotion technique applied by pharmaceutical companies in relation to physicians is represented in providing free sample drugs 88.7% of respondents (which are not a batch of medicinal preparations).

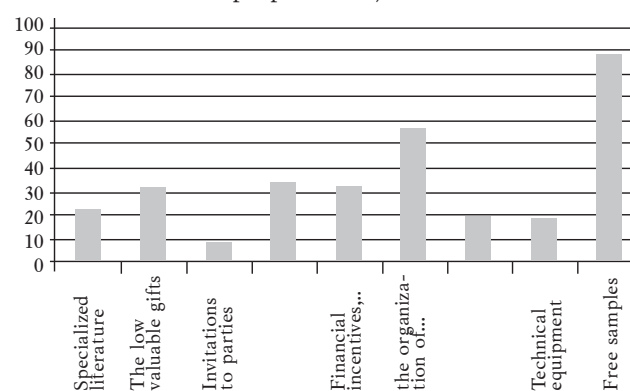


Figure 2. Promotion methods utilized by pharmaceutical companies with physicians

Conclusion

By studying pharmaceutical companies' activities directed to physicians, we found on the one hand that the most active pharmaceutical companies are the following: EIPICO, Pharco, Amoun, GSK and Novartis. On the other hand, pharmaceutical companies' order will be different, if it depends on frequency of medical representatives' visits to physicians. We can explain that by differentiating tactics chosen by pharmaceutical companies, i.e., intensive or extensive tactics of promotion, ten visits per month is the medical representative's average number of visits to physicians.

Physicians have less trust in advertising than medical representatives. This can be explained by conversational mode of communication and two-way communication in case of personal selling. Information provided by medical representatives is related to either advertising and/or educational materials. So, 47.3% of physicians mentioned that provided information is both advertising and educational, 36.7% of physician related information to advertising materials and 15.9% related them to educational materials.

According to physicians' opinion about spending on a physician by pharmaceutical companies, 25.5% mentioned that pharmaceutical companies do not spend any money; 50% approximately stated that they spend less than \$100; 30% approximately pointed out that they spend from \$100 to \$1000; and less than 10% mentioned that they spend more than \$1000.

Pharmaceutical companies' most widely-applied promotion techniques are: distribution of specialized literature; inexpensive gifts granted in medicine; invitations to parties organized by pharmaceutical companies; offering free medicines for charity events; financial incentives, gifts and souvenirs; financial participation in organizing trips to symposia, workshops and congresses; sponsorship of scientific papers; and helping

by technical equipment in consulting offices. However, providing free sample drugs is the most common promotion technique applied with physicians

Finally, we can say that a medical representative is widely employed by pharmaceutical companies in Egypt. Aligning marketing management vision with market real situation will lead to synergism effect in employing medical representatives.

References

1. Bahlol Mohammed Mostafa Survey on using pharmaceutical promotion in Egypt // *The USA Journal of Applied Sciences*. 2015. December. 6: P. 3 - 5.
2. Baran Stanley J. and Dennis K. Davis. Mass communication theory: foundations, ferment, and future. Boston: Wadsworth, 2012.
3. Vukasović T. Brand developing relationships through social media. Europe, 2013. 21: P. 5.
4. Salman A. et al. The impact of new media on traditional mainstream mass media // *The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal*. 2011. 16 (3). P. 1 - 11.
5. Naeem B., Bilal M. and Naz U. Integrated Marketing Communication: A Review Paper // *Interdisciplinary Journal of Contemporary Research In Business*. 2013. 5(5): p. 124.
6. Lekhanya L.M. The Role of Integrated Marketing Communications in Enhancement of SMEs Growth in South Africa.
7. Лагуткина Т. and Бахлал М. Изучение организационных аспектов продвижения на фармацевтическом рынке Египта // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. 4 - 3 (35).
8. Cateora Philip R., Graham John L. and Prashant Salwan. International marketing. New York: McGraw-Hill, 2007.
9. Kotler P. Marketing management: A South Asian perspective. Pearson Education India, 2009. Available from: <http://www.abebooks.com/servlet/BookDetailsPL?bi=13954160626&searchurl=isbn%3D9788131716830>.
10. Dimaculangan J. and Aguilin H.M. The effects of transformational leadership on salesperson's turnover intention // *International Journal of Business and Social Science*. 2012. 3 (19): P. 197 - 210.
11. Chakrabarty S., Brown G. and R.E. Widing I. The Consequences of open versus closed influence strategies of salespeople in a developing economy. *Marketing Management*, 2011. P. 170.
12. Mulky A. An exploration of salesperson job satisfaction in India using PE fit constructs // *Bangalore Research Paper*. 2011. Dec. 30 (343).
13. Lee D.Y. and Dawes P.L. Guanxi, trust, and long-term orientation in Chinese business markets // *Journal of International Marketing*. 2005. 13 (2): P. 28 - 56.
14. Belderbos R.A. and Heijltjes M.G. The determinants of expatriate staffing by Japanese multinationals in Asia: control, learning and vertical business groups // *Journal of International Business Studies*. 2005. 36 (3): P. 341 - 354.
15. Wasti S.N. and Wasti S.A. Trust in buyer-supplier relations: the case of the Turkish automotive industry // *Journal of International Business Studies*. 2008. 39 (1): P. 118 - 131.
16. Rouzies D. and Macquin A. An exploratory investigation of the impact of culture on sales force management control systems in Europe // *Journal of Personal Selling and Sales Management*. 2003. 23 (1): P. 61 - 72.
17. Macquin A., Rouzies D. and Prime N. The influence of culture on personal selling interaction // *Journal of Euro-Marketing*/ 2000. 9 (4): P. 71.
18. Newbury W., Belkin L.Y., and Ansari P. Perceived career opportunities from globalization: globalization capabilities and attitudes towards women in Iran and the US // *Journal of International Business Studies*. 2008. 39 (5): P. 814 - 832.
19. Shapiro J.M., Ozanne J.L. and Saatcioglu B. An interpretive examination of the development of cultural sensitivity in international business // *Journal of International Business Studies*. 2008. 39 (1): P. 71-87.
20. Levy O. et al. What we talk about when we talk about 'global mindset': Managerial cognition in multinational corporations // *Journal of International Business Studies*. 2007. 38 (2). P. 231 - 258.
21. Johnson J.P., Lenartowicz T. and Apud S. Cross-cultural competence in international business: Toward a definition and a model // *Journal of International Business Studies*. 2006. 37 (4). P. 525 - 543.
22. Baldauf A. and Lee N. International selling and sales management: Sales force research beyond geographic boundaries // *Journal of Personal Selling & Sales Management*. 2011. 31 (3). P. 211 - 217.
23. Zoltners A.A., Sinha P. and Lorimer S.E. Match your sales force structure to your business life cycle // *Harvard business review*. 2006. 84 (7 - 8). P. 80.
24. Fisher C. Researching and writing a dissertation: a guidebook for business students. Pearson Education, 2007. Available from: <http://www.amazon.co.uk/Researching-Writing-Dissertation-Guidebook-Business/dp/0273710079>.
25. Information Center of Ministry of Health in Egypt 2014: information service for public in Cairo.
26. Krejcie R.V. and Morgan D.W. Determining sample size for research activities // *Educ Psychol Meas*. 1970. 30. P. 607 - 610.
27. Xu G. Estimating sample size for a descriptive study in quantitative research // *Quirk's Marketing Research Review*. 1999. 1. Available from: <http://www.quirks.com/articles/a1999/19990603.aspx>.

Поступила в редакцию 21.12.2015 г.

Утверждена к печати 20.01.2016 г.

Bahlol Mohammed Mostafa Hossni Abdelaziz (✉), PhD, Department of management and economics of pharmacy People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Лагуткина Татьяна Петровна, doctor of pharmaceutical sciences, professor of the Department of management and economics of pharmacy People's Friendship University of Russia, (Moscow, Russian Federation).

✉ **Bahlol Mohammed Mostafa Hossni Abdelaziz**, e-mail: Ph_hossni@yahoo.com.

People's Friendship University of Russia, 117198, Moscow, St. Mikluho-Maklaja, h. 21, buiding 1.

АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ В ЕГИПТЕ, НАПРАВЛЕННОЙ НА СПЕЦИАЛИСТОВ

Бахлол М.М., Лагуткина Т.П.

Российский университет дружбы народов, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Фармацевтический рынок — один из крупнейших мировых рынков, который также обладает своей спецификой. На Ближнем востоке Египет обладает самым крупным развивающимся фармацевтическим рынком. Эта страна лидирует среди других арабских стран по географическим, историческим и политическим соображениям.

Методология исследования. Исследование с использованием простой вероятностной выборки является подходящим методом для широкого и репрезентативного анализа исследуемой ситуации. Таким образом, исследование, включающее 1068 специалистов, было проведено при помощи интервью и структурированного опросника для сбора необходимой информации.

Новизна исследования. Это первая эмпирическая работа по исследованию деятельности фармацевтических компаний, предназначенная для специалистов на фармацевтическом рынке Египта. Данная деятельность включает осмотр фармацевтических компаний медицинскими представителями, анализ их визитов, частоту их посещений, характеристику информации, предоставленной специалистам медицинскими представителями, ответственность специалистов за данную информацию, затраты фармацевтических компаний на специалистов, а также техники продвижения, применяемые медицинскими представителями. Данные результаты являются важными для менеджеров фармацевтической промышленности. Их также возможно использовать в других отраслях в качестве средств продвижения.

Результаты исследования. Фармацевтические компании нанимают медицинских представителей повсеместно, так как их услуги по продвижению являются самыми эффективными и востребованными в Египте.

Практическая значимость. Согласованное видение маркетингового менеджмента с учетом реального контекста фармацевтического рынка приведет к эффекту синергизма в слаженных действиях представителей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармацевтические компании, медицинские представители, врачи, египетский фармацевтический рынок

Бахлол Мохаммед Мостафа Хоссин Абделаиз (✉) — соискатель кафедры управления и экономики фармации медицинского факультета Российского университета дружбы народов (г. Москва).

Лагуткина Татьяна Петровна — д-р фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации медицинского факультета Российского университета дружбы народов (г. Москва).

✉ Бахлол Мохаммед Мостафа Хоссин Абделаиз, e-mail: Ph_hossni@yahoo.com.

Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 1.

**КОНГРЕСС
ЗДРАВ 2016****II КОНГРЕСС
«ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИИ.
ТЕХНОЛОГИИ ОПЕРЕЖАЮЩЕГО
РАЗВИТИЯ»**

Сибирский государственный медицинский университет совместно с Администрацией Томской области и Центром кластерного развития планирует проведение II конгресса «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» 1–4 ноября 2016 г.

Конгресс призван стать одной из ведущих в Российской Федерации информационно-коммуникационных площадок для обсуждения стратегических направлений развития медицинской и фармацевтической отраслей и получения современных профессиональных компетенций. Основная цель Конгресса – обеспечить потребности заинтересованных участников медицинской, фармацевтической и смежных с ними отраслей в дополнительном образовании за счет реализации образовательных программ, направленных на формирование новых профессиональных компетенций, позволяющих создавать преимущества Российской Федерации в разработке и внедрении инновационных технологий опережающего развития.

Впервые данное мероприятие прошло в ноябре 2015 г. Были проведены: I форум организаторов здравоохранения России; I форум «Современная профилактика, диетология и фармакотерапия»; II международный форум «Фармацевтика и медицинская техника»; V научно-практическая конференция «Современные концепции диагностики и лечения в эндокринологии»; заседание координационного совета по здравоохранению Межрегиональной организации «Сибирское соглашение». Кроме того в рамках Конгресса было проведено семь школ: для работников и организаторов здравоохранения, практических эндокринологов, исследователей, инноваторов, менеджеров в сфере IT-здравоохранения, специалистов по медицинской реабилитации, врачей клиничко-лабораторной диагностики.

Его участниками стали 2500 врачей, организаторов здравоохранения, ученых, фармацевтов, производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий из 36 регионов России, семи стран Ближнего и Дальнего зарубежья.

Конгресс стал мероприятием федерального масштаба с международным участием, а также рекомендовал себя как крупнейшая за Уралом коммуникативная площадка в области здравоохранения. Подробная информация об итогах, материалы Конгресса «ЗДРАВ-2015» представлены на официальном сайте medevent.info.

Проведение в г. Томске II конгресса «ЗДРАВ-2016» поддержано губернатором Томской области и Министерством здравоохранения Российской Федерации. В 2016 г. масштабы Конгресса будут еще больше. В оргкомитете Конгресса уже заявлено проведение: I форума «СМИ и медицина. Честный разговор»; I всероссийского форума «Информационные технологии медицинских библиотек»; I форума «Технологии для молодости. Здоровая, активная жизнь»; I всероссийского форума «IT для здоровья и здравоохранения»; II форума организаторов здравоохранения России; II форума «Современная профилактика, диетология и фармакотерапия»; III международного форума «Фармацевтика и медицинская техника»; VI научно-практической конференции «Современные концепции диагностики и лечения в эндокринологии»; XX межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». В рамках конгресса планируется проведение школ для врачей, ученых и организаторов здравоохранения, аккредитованных координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Приглашаем принять участие в мероприятиях II конгресса «ЗДРАВ-2016».
Предложения по вопросам сотрудничества направлять по электронной почте:
congresszdrav@ssmu.ru

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Богатырева Е.М., Новик Г.А., Кутушева Г.Ф.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Синдром гиперандрогении является частой причиной бесплодия у женщин. Манифестация симптомов гиперандрогении у большинства женщин происходит в период пубертата. Раннее выявление синдрома гиперандрогении, разработка факторов прогноза снижения репродуктивного потенциала позволяет решить серьезные проблемы пубертатного возраста и профилактировать бесплодие.

Материал и методы. Обследованы 113 девочек-подростков с гиперандрогенией 14–19 лет включительно. Группу контроля составили 25 здоровых девушек аналогичного возраста. Для подтверждения прогноза о снижении репродуктивного потенциала обследованы 35 женщин с гиперандрогенией 19–36 лет. Наряду с рутинными методами обследования (анамнез, осмотр, антропометрия, оценка волосяного покрова по шкале Ферримана – Голлвея) было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза, определение гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, ПРА, 17-ОПГ, эстрадиол, ТТГ, ДЭА-с, ГСПС, тестостерон), уровня глюкозы, инсулина, а также глюкозотолерантный тест. При необходимости – дексаметазоновый тест.

Результаты. Доказано снижение репродуктивного потенциала с повышением индекса свободного тестостерона (ИСТ) у девочек-подростков. При повышении ИСТ от 36 до 100 происходит снижение репродуктивного потенциала в 9,7 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 56,24$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 92,8%).

Заключение. Фактором высокого риска снижения фертильности является повышение индекса свободного тестостерона более 36 усл. ед.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперандрогения, девочки-подростки, синдром поликистозных яичников, репродуктивный потенциал, снижение фертильности, прогнозирование.

Введение

Репродуктивным потенциалом страны, определяющим рождаемость в ближайшие годы, является молодежь. Количественная характеристика популяции девушек будет определять рост рождаемости, а состояние здоровья этих девушек – качество рожденных [1]. Доля бесплодных браков в России около 17,5%, причем в 40–60% случаев бесплодие обусловлено нарушением репродуктивной функции женщины [2]. В настоящее время в России около 11,6 млн девочек-подростков. Достигнув репродуктивного возраста, они будут нести основную нагрузку в воспроизводстве населения. Раннее выявление нарушений репродук-

тивной функции у девочек-подростков является актуальной проблемой.

Одной из наиболее значимых причин нарушений репродуктивной функции является синдром гиперандрогении (МКБ-10: Е 28.1). Гиперандрогения (ГА) – собирательное понятие, включающее в себя разнородные по патогенезу состояния, но в конечном итоге проявляющиеся сходной клинической картиной, характеризующейся избыточными эффектами андрогенов в женском организме. Наиболее яркие клинические эффекты включают в себя изменения внешнего облика и фигуры женщины: костно-мышечной системы, кожных покровов и оволосения, молочных желез, наружных половых органов, голоса. Гораздо чаще приходится наблюдать менее выраженные формы, когда внешние проявления незаметны, и

✉ Богатырева Елена Магометовна, e-mail: elen_bogat@mail.ru

страдает, главным образом, репродуктивная система женщины.

Наиболее частыми причинами гиперандрогении являются синдром поликистозных яичников (СПЯ), гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН), реже – гипотиреоз, гиперпролактинемия (ГПРА), опухолевые процессы эндокринных желез [3, 4]. Существует идиопатическая гиперандрогения, проявляющаяся периферическими клиническими симптомами (гирсутизм) при отсутствии ановуляции (или олигоовуляции) и поликистозных изменений яичников [5].

Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 1,4 до 3% [4]. Актуальность этой проблемы определяется прежде всего высокой распространенностью в популяции и доказанной ассоциацией с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушением репродуктивной функции [6, 7, 8, 9]. Частота распространенности гиперандрогенных состояний у девочек-подростков составляет 4–7,5% [3, 10].

Гиперандрогения является наиболее частой причиной хронической ановуляции и бесплодия. Манифестация симптомов гиперандрогении у большинства женщин происходит в период пубертата. Наиболее частыми симптомами гиперандрогении, возникающими после менархе, являются нарушение менструального цикла, проявляющееся олигоменореей, реже – аменореей или ациклическими маточными кровотечениями, дерматиты (акне, алоpecia, жирная себорея) и избыточный рост волос в андроген-зависимых областях кожного покрова, или гирсутизм. Ни один из вышеперечисленных симптомов не может быть четким диагностическим критерием в подростковом возрасте. Поэтому в диагностике начальных стадий синдрома гиперандрогении ведущее место занимает этап лабораторной и инструментальной верификации клинического диагноза.

Отдельной проблемой является дифференциальная диагностика различных форм ГА, в частности между СПЯ и НФ ВДКН, особенно учитывая, что заболевание в подростковом возрасте еще не достигло всей яркости и тяжести клинической картины.

Обычно клиницистам приходится корректировать последствия гиперандрогении у пациенток среднего или старшего репродуктивного возраста с уже сформировавшимся устойчивым комплексом проблем репродуктивной функции (в частности, бесплодием), что является довольно сложной и дорогостоящей задачей. Усилия, направленные на раннее выявление и лечение гиперандрогении в подростковом возрасте, должны значительно облегчить эту задачу.

В этой связи с целью совершенствования диагностики и улучшения прогностических результатов лечения было проведено исследование на базе молодежной консультации Адмиралтейского района г. Санкт-

Петербурга. Одной из задач исследования являлась разработка факторов прогноза снижения репродуктивного потенциала и нарушения фертильности.

Материал и методы

Обследовано 113 девочек-подростков в возрасте 14–19 лет включительно с разными вариантами гиперандрогении и менструальным анамнезом не менее 2 лет. В группу контроля были включены 25 здоровых девочек аналогичного возраста. Группы сравнения были репрезентативны по возрасту: в группе девушек с нарушениями цикла средний возраст составил $17,0 \pm 0,2$ лет, в группе контроля $17,1 \pm 0,3$ лет.

В ходе исследования использовался метод антропометрии (расчет индекса массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)), оценивался волосяной покров (по шкале Ферримана – Голлвея в девяти областях тела в баллах от 0 до 4), выявлялась дерматопия, проводились оценка полового развития по методу Таннера, эхографическое исследование органов малого таза, определение гормонального статуса, исследование биохимических показателей (АЛТ, АСТ, креатинин, липидограмма), исследование углеводного обмена. При значениях ОТ/ОБ $> 0,85$ констатировали абдоминальный тип распределения жировых отложений, при ОТ/ОБ $< 0,85$ – глутеофemorальный. Оволошение более 12 баллов по шкале Ферримана – Голлвея расценивалось как гирсутизм. Эхографическая оценка состояния шейки и тела матки, яичников и маточных труб определялась стандартным методом на 2–4-е сут менструального цикла на ультразвуковом сканере Medison Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея). Учитывались объем и структура яичников, а также определялся яичниково-маточный индекс (ЯМИ) – отношение среднего объема яичников к толщине матки [11].

Гормональный статус изучался путем определения в крови базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРА), 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ), эстрадиола (Е2), а также дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-с), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), тестостерона (Т), дегидротестостерона (ДГТ), тиреотропного гормона (ТТ), свободных Т3 и Т4, антитела к тиреопероксидазе, антитела к ТТ. На основании уровней тестостерона и ГСПС рассчитывался ИСТ по формуле: $\text{ИСТ} = (\text{Т} / \text{ГСПС}) \times 1000$, где ИСТ – индекс свободного тестостерона, усл. ед.; Т – тестостерон, нмоль/л; ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды, нмоль/л.

В лабораторной диагностике использовался иммунохемилюминесцентный метод на анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roshe (Германия) и реагентов той же фирмы, иммуноферментный метод с использованием набора ELISA фирмы Monobind Inc. (США) и плащечного фотометра Biotek EL x 800 (Biotek Instruments Inc., США).

Все девушки обследовались на выявление нарушений углеводного обмена (С-пептид, гликозилированный гемоглобин, базальные уровни глюкозы венозной крови и инсулина). В целях выявления инсулинорезистентности проводился глюкозотолерантный тест. Для оценки степени инсулинорезистентности (ИР) использовался гомеостатический индекс ИР (НОМА-IR), который рассчитывался на основе базальных уровней глюкозы и инсулина: $\text{НОМА-IR} = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза}) / 22,5$. Значение индекса НОМА-IR более 2,2 расценивалось как состояние инсулинорезистентности [12]. Уровень инсулина более 13 мкМЕ/мл расценивался как гиперинсулинемия.

В случае необходимости дифференцированной диагностики между неклассической формой ВДКН и СПКЯ проводился дексаметазоновый тест [13] и (или) молекулярная диагностика мутаций гена *CYP 21*.

В качестве диагностических критериев СПЯ в пубертатном периоде использовались критерии, предложенные С. Sultan [14] и отличающиеся от критериев консенсуса 2003 г. [15] большей требовательностью: олиго- или аменорея, клиническая гиперандрогения (дерматопатия, гирсутизм), биохимическая гиперандрогения, поликистоз яичников по данным УЗИ, инсулинорезистентность и (или) гиперинсулинемия (необходимо наличие четырех критериев из пяти).

От всех девушек и от матерей девушек до 16 лет получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено решением этического комитета СПб ГПМУ (протокол № 3/9 от 05.03.2014).

При анализе полученных данных применялись стандартные методы математической статистики (пакет прикладных программ STATISTICA for Windows 6.0). Рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me),

среднюю ошибку среднего значения (m) и частоту встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, ранговый U -критерий Манна – Уитни, для частотных показателей – критерий Пирсона χ^2 . Использовали также множественный регрессионный и кластерный анализ. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью r -критерия Пирсона, рангового r_s -критерия Спирмена и критерия Пирсона χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

В результате проведенного исследования были выделены следующие варианты гиперандрогении: ГА на фоне СПЯ ($n = 63$; 55,8%), ГСПП ($n = 14$; 12,4%), НФ ВДКН ($n = 8$; 7,1%), субклинического гипотиреоза ($n = 5$; 4,4%), гиперпролактинемии ($n = 3$; 2,6%), а также была выделена группа формирующегося СПКЯ (неполная форма СПКЯ) ($n = 20$; 17,7%), которая характеризовалась значительной долей в структуре гиперандрогении и наличием ярко выраженных симптомов при недостаточном их количестве (три критерия вместо четырех).

Самой распространенной в структуре пубертатной гиперандрогении оказалась группа СПЯ. На долю СПЯ вместе с формирующейся формой приходится 73,5% от всей гиперандрогении пубертатного возраста. Учитывая, что средний возраст в группе формирующегося СПЯ (фСПЯ) оказался самым меньшим в исследовании ($15,9 \pm 0,5$) лет, можно предположить, что девочки просто не доросли до появления остальных признаков, и вполне можно прогнозировать в будущем переход большинства из них в группу СПЯ (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные и инструментальные показатели у девочек-подростков с разными вариантами гиперандрогении и в группе контроля							
Показатель	СПЯ $n = 63$	ГСПП $n = 14$	НФ ВДКН $n = 8$	фСПЯ $n = 20$	Гипотиреоз $n = 5$	ГПРА $n = 3$	Группа контроля $n = 25$
Возраст, годы	$17,3 \pm 1,6$	$16,4 \pm 0,7$	$18,5 \pm 0,4^{**}$	$15,9 \pm 0,5$	$17,6 \pm 1,0$	$17,0 \pm 2,3$	$17,1 \pm 0,3$
Менархе, годы	$13,2 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,7^*$	$13,9 \pm 0,4^*$	$12,1 \pm 0,5^*$	$13,4 \pm 1,5$	$12,0 \pm 2,0$	$12,9 \pm 0,4$
ИМТ, кг/м ²	$20,85 \pm 0,40$	$30,61 \pm 2,41^{***}$	$21,53 \pm 2,24$	$19,83 \pm 0,85$	$20,23 \pm 1,49$	$21,87 \pm 1,29$	$20,42 \pm 0,7$
Оволосение, балл	$8,73 \pm 0,82^{***}$	$10,4 \pm 1,99^{***}$	$17,63 \pm 2,4^{***}$	$9,25 \pm 1,63^{***}$	$7,40 \pm 2,45$	$7,00 \pm 2,99$	$5,12 \pm 0,42$
Цикл	$6,5 \pm 0,7^{***}$	$5,6 \pm 1,3^{***}$	$8,4 \pm 2,7^{***}$	$9,5 \pm 0,9^{**}$	$7,6 \pm 2,9$	$9,3 \pm 0,7$	$12,0 \pm 0,2$
ЯМИ	$4,04 \pm 0,32^{***}$	$3,26 \pm 0,58^*$	$4,11 \pm 0,22^{***}$	$3,66 \pm 0,68^*$	$2,97 \pm 1,43$	$3,02 \pm 1,22$	$2,30 \pm 0,18$
Овуляции, %	0 ^{***}	0 ^{**}	12,5	35	20	0	56
ИСТ, усл. ед.	$58,06 \pm 7,54^{***}$	$147,83 \pm 28,72^{***}$	$113,62 \pm 46,34^{***}$	$29,1 \pm 4,54^{***}$	$23,07 \pm 7,10$	$83,8 \pm 75,43^{***}$	$18,62 \pm 2,39$

Примечание. $^*p < 0,05$; $^{**}p < 0,01$; $^{***}p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой. Для сравнения концентраций использованы t -критерий Стьюдента и U -критерий Манна – Уитни, для сравнения частот – критерий Пирсона χ^2 . Цикл – количество менструаций в год.

Группа ГА на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода представила собой самую тяжелую форму гиперандрогении по большинству показателей (масса тела, ОТ/ОБ, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушения менструального цикла, ИСТ). Группа НФ ВДКН характеризовалась помимо особенностей гормонального фона 100%-й частотой и высокой степенью гирсутизма. В табл. 1 представлены некоторые клинические характеристики разных форм ГА.

Самый высокий индекс свободного тестостерона оказался в группе ГА на фоне ГСПП – $147,83 \pm 28,72$ (табл. 1). При сравнительном анализе основных клинических и биохимических показателей у девочек с гиперандрогенией ($n = 113$) и группой контроля ($n = 25$) наиболее выраженные различия наблюдались по следующим параметрам: оволосение ($z = 5,99$; $p < 0,0001$), количество менструальных циклов в год ($z = 6,70$; $p < 0,0001$), 17-гидроксипрогестерон ($z = 4,42$; $p < 0,0001$), ФСГ ($z = 3,77$; $p < 0,0002$), ГСПС ($z = 4,99$; $p < 0,0001$), Т ($z = 5,73$; $p < 0,0001$), ПРГ ($z = 4,47$; $p < 0,0001$), инсулин ($z = 4,02$; $p < 0,0001$), ЯМИ ($z = 5,70$; $p < 0,0001$), инсулинорезистентность НОМА ($z = 3,70$; $p = 0,0002$), ИСТ ($z = 6,80$; $p < 0,0001$), где z – нормальная аппроксимация непараметрического U -критерия Манна – Уитни.

По результатам множественного регрессионного анализа, кластерного анализа наиболее значимыми биохимическими показателями оказались ИСТ, прогестерон (ПРГ), ИСТ/Е2, ГСПС, Е2, ЛГ, ДЭА-с. Самым значимым показателем, на порядок превосходящим все остальные, оказался ИСТ ($F = 773,29$; $p < 0,0001$).

Для определения доминирующих факторов, влияющих на тяжесть гиперандрогении, был использован метод кластерного анализа с построением иерархических классификационных деревьев, в результате которого выявлено, что индекс свободного тестостерона является самым ярким предиктором тяжести гиперандрогении, многократно опережающим по прогностической силе все остальные факторы (рис.), в том числе и тестостерон.

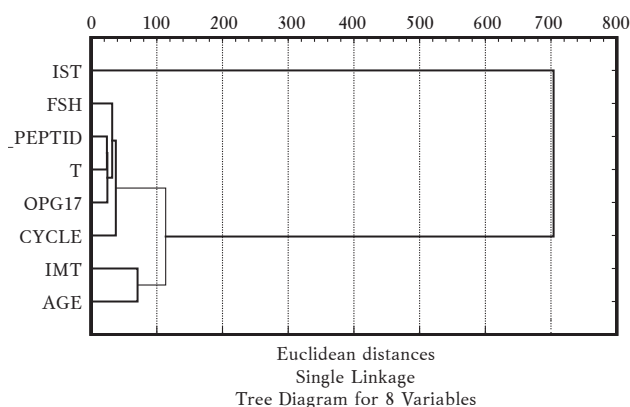


Рисунок. Иерархическое классификационное дерево (дендрограф) кластерной структуры восьми основных признаков, характеризующих тяжесть гиперандрогении

Прогнозирование снижения репродуктивного потенциала

Как известно, главным клиническим показателем репродуктивного здоровья является нормальный менструальный цикл, регулярный, с частотой 10–13 в течение календарного года, что обычно указывает на нормальную овуляторную функцию яичников. При количестве менструальных циклов менее 10 снижается частота овуляций, то есть снижается репродуктивный потенциал. Гиперандрогения, как известно, является наиболее актуальным эндокринным фактором снижения овуляторной функции вплоть до ановуляции. Степень тяжести гиперандрогении влияет на степень снижения репродуктивного потенциала.

Так как для пациенток пубертатного возраста вопросы снижения репродуктивной функции в данный период жизни не столь актуальны, как для взрослых пациенток, и осуществления репродуктивных планов в ближайшей перспективе не планировалось, то судить о состоянии репродуктивного потенциала у девочек-подростков с гиперандрогенией возможно только на основании состояния менструальной и овуляторной функций. В нашем исследовании состояние овуляторной функции оценивалось на основании уровня прогестерона на 21–23-е сут менструального цикла. Уровень ПРГ, равный 30 нмоль/л и выше, считался овуляторным.

Наиболее значимым лабораторным показателем при определении вероятности формирования нарушений репродуктивной функции (снижения репродуктивного потенциала) является ИСТ. В результате корреляционного анализа выявлена значительная высоко достоверная обратная связь между частотой менструального цикла и ИСТ ($r = -0,35$; $p < 0,0001$).

Таким образом, на основании имеющихся данных проведен анализ состояния репродуктивной функции девочек-подростков и оценены вероятные риски снижения репродуктивного потенциала с увеличением тяжести гиперандрогении (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Частота показателей репродуктивного здоровья у пациенток с гиперандрогенией и у девочек группы контроля				
Показатель	Группа контроля ($n = 25$)	Группа гиперандрогении ($n = 105$)		
		ИСТ < 36 ($n = 28$)	$36 \leq \text{ИСТ} < 100$ ($n = 58$)	ИСТ ≥ 100 ($n = 19$)
Овуляция	13 (52,0%)	8 (28,6%)	1 (1,6%)***	0***
Регулярный цикл	25 (100%)	8 (28,6%)***	6 (10,3%)***	1 (5,3%)***

П р и м е ч а н и е. *** $p < 0,001$ (относительно группы контроля).

Так как ГА часто сопровождается привычным невынашиванием беременности, отследить которое в рамках данного исследования невозможно, имеет на фоне НФ ВДКН несколько иной, отличающийся от СПЯ и ГСПП, патогенез, и точкой приложения

для патологического процесса не всегда являются менструальный цикл и овуляторная функция, то группа НФ ВДКН была исключена из анализа.

На основании овуляторной функции оценены ближайшие перспективы относительно репродуктивного потенциала. При сравнении контрольной группы с группой ГА при ИСТ < 36 овуляторная функция снижается в 1,8 раза; при повышении ИСТ от 36 до 100 овуляторная функция снижается в 32,5 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 28,00$; $p < 0,001$; OR = 61,75; 95%CI = 7,36–518,12; чувствительность 98,3%, специфичность 52,0%, общая точность прогноза 84,4%). При сравнении ГА при ИСТ < 36 с контрольной группой (учитывая OR = 2,71, но $\chi^2 = 2,13$; $p < 0,144$) приходится констатировать, что различия незначимы, и общая точность прогноза 63,3%.

Кроме того, значения OR (отношения шансов) и CI (доверительный интервал) при сравнении группы ГА при ИСТ > 100 и контрольной группы не рассчитаны ввиду отсутствия ненулевых значений в группе ИСТ ≥ 100 (ни у одной из 19 пациенток не было овуляции). Тем не менее в данном сравнении ($\chi^2 = 11,64$; $p < 0,001$) чувствительность теста равна 100% при специфичности 52%, а общая точность прогноза (72,7%) меньше, чем в группе ГА при ИСТ от 36 до 100 в связи с тем, что группа меньше в численном отношении ($n = 19$) (табл. 2).

Т а б л и ц а 3

Результаты оценки точности прогноза снижения репродуктивного потенциала по состоянию менструальной функции у девочек-подростков с гиперандрогенией с повышением ИСТ ($n = 105$)			
Показатель	Группы пациенток с гиперандрогенией при повышении ИСТ относительно группы контроля		
	ИСТ < 36	36 ≤ ИСТ ≤ 100	ИСТ ≥ 100
χ^2 ; p	25,72; < 0,001	56,24; < 0,001	36,26; < 0,001
Чувствительность, %	71,4	89,7	94,7
Специфичность, %	100,0	100,0	100,0
Прогностическая ценность положительного результата, %	100,0	100,0	100,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	75,8	80,6	96,2
Общая точность прогноза, %	84,9	92,8	97,7

П р и м е ч а н и е. χ^2 – критерий Пирсона (относительно группы контроля).

На основании состояния менструальной функции была проведена оценка репродуктивного потенциала в более долгосрочной перспективе. При сравнении группы контроля с группой ГА при ИСТ < 36 репродуктивный потенциал снижается в 3,5 раза

($\chi^2 = 25,72$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 84,9%), при повышении ИСТ от 36 до 100 – в 9,7 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 56,24$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 92,8%), при повышении ИСТ ≥ 100 – в 18,9 раза ($\chi^2 = 36,26$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 97,7%) (табл. 3). Поскольку в группе контроля отсутствовали (в соответствии с критериями включения в эту группу) девушки с нерегулярным циклом, в табл. 3 не указаны значения OR и CI.

В подростковом периоде более актуальным является долгосрочный прогноз (соответствующий годовой оценке менструального цикла).

Таким образом, при анализе влияния тяжести гиперандрогении на нарушения менструальной и овуляторной функций (соответственно снижение репродуктивного потенциала) обнаружено, что при ИСТ < 36 репродуктивный потенциал снижается в 3,5 раза ($\chi^2 = 25,72$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 84,9%). При ИСТ ≥ 36 риск снижения репродуктивного потенциала увеличивается в 9,7 раз (с точностью прогноза 92,8%), а при ИСТ ≥ 100 риск снижения репродуктивного потенциала увеличивается в 18,9 раза (с точностью прогноза 97,7%).

Подтверждение прогноза снижения репродуктивного потенциала

Для подтверждения прогноза снижения репродуктивного потенциала с увеличением тяжести гиперандрогении в соответствии с индексом свободного тестостерона необходимо было проследить реальное количество беременностей в исследуемой подростковой группе на протяжении 10–20 лет, непосредственно следующих за пубертатом. В связи с ограничением во времени 1–2 годами наблюдения не представляется возможным просчитать долю (%) наступления беременностей в подростковой группе. С целью подтверждения прогноза была исследована группа взрослых женщин с гиперандрогенией, отвечающая следующим критериям отбора:

- возраст от 19 до 36 лет;
- находятся в браке;
- беременность желанна, средства контрацепции не используются;
- комбинированные оральные контрацептивы не использовались как минимум на протяжении последнего года;
- отсутствие воспалительных заболеваний органов малого таза;
- отсутствие заболеваний репродуктивной сферы у мужа («мужского фактора»);
- наличие или отсутствие беременности на протяжении 1 года активных попыток забеременеть.

Обследовано 35 женщин в возрасте от 21 года до 36 лет (в среднем $(27,4 \pm 0,8)$ года, $Me = 27,0$ лет). Нарушения менструального цикла наблюдались у 29 человек (82,9%), гирсутизм – у 10 (28,6%), диагноз СПЯ на основании трех критериев по

Роттердамскому консенсусу у 24 человек (68,6%), на основании двух критериев – у восьми человек (22,9%); диагноз НФ ВДКН (подтвержденный пробой с Синактен-депо) – у двух женщин. Гиперпролактинемия (с трехкратным превышением нормального значения пролактина и отсутствием микроаденомы) – у одной женщины. Лабораторные показатели (в частности, концентрация гормонов в крови) определялись с помощью методов, описанных выше.

Беременность наступила у семи женщин (20,0%), из них невынашивание беременности – у двух (5,7%). Основные клинические проявления гиперандрогении (нарушения менструального цикла, гирсу-

тизм, дермопатия) с одинаковой частотой встречались в группе забеременевших женщин ($n = 7$) и в группе небеременевших женщин ($n = 28$). Не было достоверных различий между группами также по возрасту пациенток, антропометрическим данным, возрасту менархе ($p > 0,05$). В табл. 4 представлены результаты определения ИСТ, Т и ГСПС в крови больных двух изучаемых групп пациенток.

В группе женщин, у которых беременность не наступила, ИСТ приблизительно в три раза превышает данный показатель в группе женщин, у которых беременность наступила. Наоборот, уровень ГСПС в два раза ниже в группе, где беременность не наступила.

Т а б л и ц а 4

Результаты определения ИСТ, Т и ГСПС в крови больных двух изучаемых групп взрослых пациенток ($n = 35$)						
Показатель	Беременность не наступила ($n = 28$)	Беременность наступила ($n = 7$)	t	p	z	p
ИСТ, усл. ед.	$95,1 \pm 10,87$ ($Me = 80,7$)	$34,4 \pm 1,6$ ($Me = 33,3$)	2,76	$< 0,009$	3,98	0,0001
Т, нмоль/л	$2,67 \pm 0,16$ ($Me = 2,62$)	$2,18 \pm 0,38$ ($Me = 1,79$)	1,34	0,191	0,59	0,115
ГСПС, нмоль/л	$34,83 \pm 3,70$ ($Me = 30,48$)	$63,47 \pm 11,19$ ($Me = 53,70$)	3,12	$< 0,004$	2,83	$< 0,005$

Таким образом, имеется достоверная отрицательная зависимость между величиной ИСТ и частотой наступления беременности ($r_s = -0,68$; $p < 0,0001$). При значениях ИСТ < 36 ($n = 5$) у всех пяти женщин наступила беременность ($\chi^2 = 17,86$, $p < 0,001$; $r_s = -0,68$, $p < 0,0001$). Кроме того, забеременели еще две женщины, уровень ИСТ у которых равнялся 37,7 и 41,2 соответственно (табл. 5), хотя в последнем случае у женщины имелось привычное невынашивание и беременность прервалась.

Т а б л и ц а 5

Частота наступления беременности в группах женщин с различными уровнями ИСТ ($n = 35$)			
Репродуктивная функция	ИСТ, усл. ед.		
	≤ 36 ($n = 5$)	36–100 ($n = 22$)	≥ 100 ($n = 8$)
Беременность наступила ($n = 7$)	5 (100,0%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)
Беременность не наступила ($n = 28$)	0 (0,0%)	20 (90,9%)	8 (100,0%)

П р и м е ч а н и е. $\chi^2 = 17,86$; $p < 0,001$; $r_s = -0,68$; $p < 0,0001$.

На основании вышеизложенного необходимо отметить, что предлагаемая нами «точка отсечения» (критическое значение) на шкале ИСТ (36 усл. ед.), характеризующая тяжесть ГА у девочек-подростков, хорошо очерчивает фертильный потенциал и у взрослых женщин репродуктивного возраста, страдающих гиперандрогенией. Результаты линейного и рангового методов корреляционного анализа свидетельствуют о существенной нелинейности зависимости частоты наступления беременности от уров-

ня ИСТ ($r = -0,43$, $p < 0,009$; $r_s = -0,68$, $p < 0,0001$). С увеличением ИСТ шанс больных гиперандрогенией забеременеть прогрессивно снижается (см. табл. 5).

Подводя итог, отметим полное подтверждение прогноза о снижении репродуктивного потенциала с повышением ИСТ. У девочек-подростков при повышении ИСТ от 36 до 100 отмечалось снижение репродуктивного потенциала в 9,7 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 56,24$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 92,8%). У взрослых женщин при повышении ИСТ от 36 до 100 наблюдается 11-кратное снижение наступления беременности.

Таким образом, фактором высокого риска снижения фертильности является повышение индекса свободного тестостерона. Повышение ИСТ более 36 усл. ед. является фактором приблизительно 10-кратного снижения репродуктивного потенциала у девочек-подростков с точностью прогноза 92,8%. Данный критерий может служить биохимическим маркером гиперандрогении и снижения фертильности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Кудинова Е.Г. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков и возможности их профилактики: дис. ...канд. мед. наук. Барнаул, 2007. 136 с.

2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 424–435.
3. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009. 698 с.
4. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков // Лечащий врач. 2008. № 3. С. 75–89.
5. Хамошина М.Б. Коррекция гиперандрогенных состояний – практика-гинеколога // Гинекология. 2010 (экстра-выпуск).
6. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1997. 768 с.
7. Дедов И.И., Андреева Е. Н., Карпова Е.А. Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ, 2009. 52с.
8. Conway G. S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992. V. 37. P. 119–125.
9. Wild R.A., Alajovic P., Parcer I. G. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women // Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. V. 166, № 4. P. 1191–1196.
10. Шилин Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. 2003. № 16. С. 51–58.
11. Демидов В.Н., Алиева Э.А., Струков А.В. Возможности эхографии в диагностике синдрома поликистозных яичников // Акуш. и гин. 1991. № 1. С. 40–42.
12. Чубкин И.В. Метаболический синдром у девушек подросткового периода: автореф. дис...канд. мед. наук. СПб., 2007. 23 с.
13. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б. Синдром поликистозных яичников. Пособие для врачей. М.: ОРЖИН, 2008. 32 с.
14. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent // Horm. Res. 2005. V. 64, № 1. P. 4.
15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group. / Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2004. V. 81. P. 9–25.

Поступила в редакцию 13.01.2016 г.

Утверждена к печати 25.01.2016 г.

Новик Геннадий Айзикович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (г. Санкт-Петербург).

Богатырева Елена Магомедовна (✉) – аспирант кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (г. Санкт-Петербург).

Кутушева Галия Феттаховна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской гинекологии и женской репродуктологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (г. Санкт-Петербург).

✉ Богатырева Елена Магомедовна, e-mail: elen_bogat@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

HYPERANDROGENISM OF PUBERTY AGE AS A FACTOR REDUCING FERTILITY

Bogatyreva E.M., Novik G.A., Kutusheva G.F.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Hyperandrogenism is a common cause of infertility in women. The onset of symptoms of hyperandrogenism takes place during puberty in the majority of women. Hyperandrogenism reduces reproductive potential, so early detection and development of its prognostic factors, allows us to solve serious problems of puberty and prevent infertility.

Materials and methods. 113 adolescent girls with hyperandrogenism from 14 to 19 years were included. The control group consists of 25 healthy girls of a similar age. To confirm the prediction of decreased reproductive capacity were examined 35 women with hyperandrogenism from 19 to 36 years.

In addition to routine methods of examination (anamnesis, physical examination, anthropometry, assessment of the hairline using Ferriman – Gallwey scale, ultrasound of the pelvic organs, the definition of the hormonal status (LH, FSH, prolactin, 17-OHP, estradiol, TSH, DHEAS-s, GHPG, testosterone), glucose, insulin, glucose tolerance test and dexamethasone suppression test when necessary.

Results. We have proved the reduction of reproductive potential of adolescent girls with high free androgen index (FAI). When the FAI has increased from 36 to 100 conventional units it caused reduction of the reproductive capacity in 9.7 times in comparison with control group ($\chi^2=56,24$; $p < 0.001$; overall prediction accuracy of 92.8%).

Conclusion. Free androgen index more than 36 conventional units is a high risk factor of reduced fertility.

KEY WORDS: hyperandrogenism, adolescent girls, polycystic ovary syndrome, reproductive potential, reduced fertility, forecasting.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 14–21

References

1. Kudinova E.G. *Narusheniya menstrual'noj funktsii u devochek-podrostkov i vozmozhnosti ih profilaktiki. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Disorders of menstrual function in adolescent girls and their possible prevention. Diss. Cand. med. Sci.]. Barnaul, 2007. 136 p. (in Russian).
2. Kulakov V.I., Prilepskaja V.N., Radzinskij V.E. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshhi v akusherstve i ginekologii* [Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology]. Moscow, GJeOTAR-Media Publ., 2007, pp. 424–435.
3. GurkinYu.A. *Detskaja i podrostkovaja ginekologija* [The children and adolescent gynecology]. Moscow, MIA Publ., 2009. 698 p. (in Russian).
4. Uvarova E.V. Patogeneticheskie aspekty i sovremennye vozmozhnosti korektsii giperandrogennykh proyavleniy u devochek-podrostkov [Pathogenetic aspects and modern possibilities of correction of hyperandrogenic symptoms in adolescent girls]. *Lechashchiy vrach*, 2008, no. 3, pp. 75–89 (in Russian).
5. Khamoshina M.B. *Korrekcija giperandrogennykh sostojanij – praktika ginekologa* [Correction hyperandrogenic States – practice gynecologist]. *Ginekologiya – Gynecology*, 2010 (ekstravypusk) (in Russian).
6. Vikhlyaeva E.M. *Rukovodstvo po jendokrinnoj ginekologii* [Guide endocrine gynecology]. Moscow, MIA Publ., 1997. 768 p. (in Russian).
7. Dedov I.I., Andreeva E.N., Karpova E.A. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov* [Polycystic ovary syndrome]. M., ITM Publ., 2009. 52 p. (in Russian).
8. Conway G.S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1992. V. 37. P. 119–125.
9. Wild R.A., Alaupovic P., Parcer I.G. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. V. 166, № 4. P. 1191–1196.
10. Shilin D.E. *Korrekcija metabolicheskikh i jendokrinnykh narushenij pri lechenii giperandrogenii u devochek i devushek* [Correction of metabolic and endocrine disorders in the treatment of hyperandrogenism in girls and young women]. *Farmateka*, 2003, no. 16, pp. 51–58.
11. Demidov V.N., Alieva Je.A., Strukov A.V. *Vozmozhnosti jehografii v diagnostike sindroma polikistoznykh yaichnikov* [The possibility of ultrasound in the diagnostics of polycystic ovary syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1991, no.1, pp. 40–42 (in Russian).
12. Chubkin I.V. *Metabolicheskij sindrom u devushek podrostkovogo perioda. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Metabolic syndrome in girls adolescence. Diss. Cand. med. Sci.]. Saint-Petersburg, 2007. 23 p.
13. Gevorkyan M.A., Manukhin I.B., Studenaja L.B. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov* [Polycystic ovary syndrome]. M., ORZhIN Publ., 2008. 32 p. (in Russian).
14. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent // *Horm. Res.* 2005. V.64, № 1. P. 4.
15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group. / Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2004. V. 81. P. 9–25.

Bogatyreva Elena M. (✉), St.-Petersburg State Pediatric Medical University. St.-Petersburg, Russian Federation.

Novik Gennadiy A., St.-Petersburg State Pediatric Medical University. St.-Petersburg, Russian Federation.

Kutusheva Galiya F., St.-Petersburg State Pediatric Medical University. St.-Petersburg, Russian Federation.

✉ Bogatyreva Elena M., e-mail: elen_bogat@mail.ru

К ВОПРОСУ О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИБРАЦИИ С ЧАСТОТОЙ 100 ГЦ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Зарипова Т.Н.¹, Сереброва М.А.², Антипова И.И.¹

¹ Томский НИИ курортологии и физиотерапии, г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель данного исследования – изучение целесообразности использования в реабилитации больных ХОБЛ аппаратной вибрации грудной клетки с частотой 100 Гц.

Материалы и методы. Клинически наблюдались 43 больных ХОБЛ 1- и 2-й степени тяжести заболевания, 77,4% из которых относились к пациентам с низким риском обострений. Исследование выполнялось в стабильный период болезни. Анализировались: динамика клинического состояния, данных спирометрии, клинико-биохимических показателей крови, отражающих наличие активности воспалительного процесса, ряд показателей системного иммунитета. Выделены две группы пациентов, равнозначные в исходном состоянии по возрасту, тяжести болезни, выраженности функциональных нарушений. Первая группа – 20 человек, основная. Получала вибрационное воздействие на грудную клетку с частотой 100 Гц на фоне занятий лечебной физкультурой и ингаляций физиологического раствора. Вторая группа – 23 человека, группа сравнения, дополнительно получала внутрь облепиховую пасту.

Результаты. Выявлено, что курс вибрационного воздействия на грудную клетку с частотой 100 Гц сопровождается в основном лишь позитивной субъективной динамикой в виде снижения частоты и выраженности жалоб. При этом отмечалось улучшение бронхиальной проходимости из-за улучшения дренажа бронхов, но лишь у пациентов с начальными нарушениями вентиляции. Только дополнительный прием облепиховой пасты на фоне вибротерапии способствовал снижению активности субклинического воспаления и усилению иммунологической защиты. Существенные позитивные результаты лечения достигались лишь у половины обследованных, что позволяет говорить о нецелесообразности или низкой целесообразности использования частоты вибрации 100 Гц у больных ХОБЛ даже 1- и 2-й степени тяжести в стабильный период течения болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая обструктивная болезнь легких, вибрация грудной клетки, частота 100 Гц.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ростом распространенности, инвалидности и смертности. Это постоянно прогрессирующее, очень дорогостоящее для больных и государства заболевание. Поэтому проблема качественного лечения, профилактики, реабилитации этих пациентов – важная не только медицинская, но и социальная проблема [1, 2].

Согласно современным представлениям, в основе ХОБЛ лежит воспалительный процесс, который

поражает мелкие бронхи, нарушая при этом прохождение воздуха по ним, в том числе за счет повышенной выработки мокроты с измененными реологическими свойствами. Известно, что эффективный клиренс дыхательных путей связан с эффективной работой мукоцилиарного транспорта [3, 4]. Табачный дым, экзогенные поллютанты нарушают у больных ХОБЛ синтез муцинов, вызывают повышенное выделение бокаловидными клетками густой слизи, что затрудняет работу мерцательного эпителия по ее выведению. Застоявшаяся мокрота приводит к инфицированию дыхательных путей патогенной микрофлорой [5].

✉ Зарипова Татьяна Николаевна, e-mail: Zaripova TN@med.tomsk.ru

В соответствии с современным представлением [6], реабилитация больных ХОБЛ должна начинаться уже на ранней стадии болезни. Однако в это понятие сегодня ведущими методическими документами вкладывается, в основном, назначение базисной медикаментозной терапии, наблюдение за пациентом, его просвещение относительно болезни, обучение пользованием ингаляторами и, в лучшем случае, дыхательными тренажерами. При этом практически нет технологий, использующих для цели реабилитации больных ХОБЛ природные и преформированные физические факторы.

Как мы уже отмечали, при ХОБЛ особенно страдают мелкие бронхи. Поэтому одной из задач качественного лечения и реабилитации является восстановление проходимости дыхательных путей за счет отделения мокроты от бронхиальных стенок, снижения ее вязкости, рекрутирования и мобилизации в более крупные бронхи. Такими свойствами обладают некоторые физические факторы, например внутрилегочная перкуссия и наружная вибрация грудной клетки. А.П. Зильбер [7] относит обе эти методики к методам респираторной терапии. Последнюю из них при этом он считает весьма низкоэффективным методом физического воздействия. Однако наши предшествующие исследования четко показали [8, 9], что результативность использования вибрации грудной клетки у пульмонологических пациентов тесно связана с частотой применяемого воздействия. Так, согласно нашим данным, наиболее значимый дренажный эффект имеет частота вибрации 10–20 Гц, что вероятно обусловлено резонансным совпадением с собственной частотой движения ворсинок мерцательного эпителия бронхов (10–30 Гц) [10], а также разжижением мокроты за счет разрыва связей в молекулах муцина [11]. Частота вибрации 30 Гц улучшала переносимость больными ХОБЛ физических нагрузок вероятно за счет улучшения механики дыхания и улучшения смешивания газов [12].

Проблема сегодня заключается в том, что отечественная промышленность не выпускает медицинскую вибрационную аппаратуру, работающую на указанных низких частотах. Импортная аппаратура (аппарат Vibromatic, высокочастотные компрессионные жилеты и др.) дорогостояща и поэтому часто недоступна широкому кругу больных, больниц и поликлиник. В то же время выпускается много вибрационной аппаратуры (часто для использования в косметологической практике), которая работает на частотах 50 или 100 Гц и которая через сеть распространителей предлагается пациентам в качестве приборов для лечения различных заболеваний. В данной публикации мы попытались уточнить лечебное действие на больных ХОБЛ вибрации с частотой 100 Гц.

Цель исследования – изучение целесообразности использования в реабилитации больных ХОБЛ аппаратной вибрации грудной клетки с частотой 100 Гц.

Материал и методы

Исследование клиническое, выполнено у 43 больных ХОБЛ. Большая часть из этих пациентов была выявлена при проведении тотального обследования работников ряда промышленных предприятий г. Томска. Поэтому 79,1% больных, взятых в научную разработку, имели длительный контакт с различными профессиональными вредностями: экзогенными поллютантами, раздражающими и токсическими веществами и т.д., а почти половина из них курила. Средний возраст обследованных составил 46,1 [30,0; 69,0] лет, а средняя длительность заболевания – 11,7 [3,0; 30,0] лет. При этом ни у одного из них диагноз профессионального заболевания не поставлен. Мужчин было 22 (51,2%), женщин 21 (48,8%). Согласно спирометрической классификации GOLD, 95,3% обследованных пациентов имели 1- и 2-ю степени тяжести заболевания. У 77,4% больных частота обострений за предшествующий год варьировала от нуля до двух раз, что позволило отнести их к больным с низким риском обострений (подгруппы А и В). Однако у 11 из 43 больных (25,6%) обострения были более двух раз в год, и они были отнесены к подгруппе с высоким риском обострений (С). Было проведено сравнение исходного состояния больных из подгрупп А, В и С. Выявлено, что больные с высоким риском обострений были старше по возрасту ($51,8 \pm 10,9$) лет против ($42,6 \pm 7,08$) лет ($p_u = 0,025$).

Других различий между этими подгруппами не отмечено. На момент выполнения данного исследования все пациенты имели стабильное течение заболевания. Однако при аускультации легких у 55,8% из них выслушивались сухие хрипы, у 30,2% – влажные, нарушения вентилиции у 95,3% из них были незначительными либо умеренными. У большей части обследованных пациентов, судя по лабораторным данным, имелись латентные признаки активности воспаления: у 20,9% было увеличен показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и повышено содержание в крови серомукоидов, а у 60,4% – сиаловых кислот. Более половины обследованных больных (51,2%) характеризовались сниженной антиоксидантной активностью. При этом со стороны иммунологических показателей крови выявлялись нарушения, свидетельствующие о снижении иммунологической защиты: у 54,8% было снижено содержание в крови CD3 клеток, у 22,6% – CD19, у 74,1% были снижены значения иммунорегуляторного индекса, у 63,6% – снижена биоцидность нейтрофилов, у 93,3% – завершенность фагоцитоза.

Обследование больных проводилось до начала курса лечения и по его завершению. Учитывали клиническое состояние пациента, данные спирометрии, наличие активности воспаления, состояние системного иммунитета. Из клинических проявлений ХОБЛ анализировали такие жалобы, как кашель, одышка, наличие затрудненного дыхания (удушья),

слабость при выполнении физических нагрузок. Перечисленные жалобы учитывали как по частоте их предъявления больными (%), так и по их выраженности (баллы, от 0 до 4). Рассчитывался средний клинический индекс: сумма баллов, деленная на количество учтенных жалоб. При аускультации легких отмечали жесткое либо ослабленное дыхание, наличие сухих и влажных хрипов (%). Особое внимание уделялось выявлению наличия мокроты и ее количеству за 1 сут на протяжении всего курса лечения. Из спирометрических показателей в анализ включались значения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (% к должным значениям). О наличии субклинических проявлений активности воспаления судили по данным общего клинического анализа крови и таким биохимическим показателям крови, как содержание сиаловых кислот (СК), серомукоидов (СМ), малонового диальдегида (МДА), общей антиоксидантной активности (ОАА). Из иммунологических показателей анализировали: содержание в крови моноклонов CD3, CD19, значения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), значение НСТ-теста спонтанного, соотношения значений НСТ-стимулированного к НСТ-спонтанному (биоцидность нейтрофилов), иммуноглобулинов классов А, М, G, состояние фагоцитоза (фагоцитарное число, фагоцитарная активность, завершенность фагоцитоза). В качестве нормативных использовались данные биохимической и иммунологической лабораторий ТНИИКиФ. Эффективность лечения (Э) оценивалась путем подсчета интегрального показателя, учитывающего суммарную динамику значений всех перечисленных показателей, деленную на их количество. Значения «Э» оценивались: 0–1,0 – без перемен; 1,1–2,0 – незначительное улучшение; 2,1–3,0 – улучшение; свыше 3,0 – значительное улучшение.

Математическая обработка фактического материала выполнялась с помощью статистической программы SPSS 13 (лицензионный договор № 20100810-1). Количественные данные представлялись в виде медианы (*Me*), верхнего и нижнего квартилей [*LQ*; *UQ*], средних значений (*M*) и стандартного отклонения (*D*). Значения качественных признаков выражались в виде частот (%), доверительного интервала (*ДИ*), разницы частот до и после лечения ($\Delta\%$) и критериев χ^2 и Фишера (*F*). Для сравнения показателей использовались непараметрические методы статистического анализа с расчетом критерия Вилкоксона для внутригруппового сравнения и Манна – Уитни (*U*) для межгруппового сравнения. Наличие связей между отдельными показателями выявляли с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимался за 0,05 (*p*).

Основным физическим фактором, назначаемым больным ХОБЛ при проведении реабилитационного лечения, была наружная аппаратная вибрация груд-

ной клетки, осуществляемая по лабильной методике с частотой 100 Гц. При этом последовательно воздействовали на несколько полей. Сзади: паравертебрально, с обеих сторон, снизу вверх на уровне грудного отдела позвоночника; по ходу 6- и 7-го межреберьев от паравертебральной до аксилярной линий; область надплечий от паравертебральной линии к области плечевого сустава. Спереди: нижний край реберной дуги от грудины к аксилярным линиям, область грудинно-ключично-сосцевидных мышц. Продолжительность вибрирования каждого поля 1–1,5 мин. Процедуры проводились ежедневно, на курс 12–15 воздействий. Помимо вибрации грудной клетки всем больным назначались ингаляции физиологического раствора и лечебная физкультура. Указанный комплекс получали больные основной (1) группы. Больным группы сравнения (2) в указанный выше комплекс дополнительно включали прием внутрь облепиховой пасты (по одной чайной ложке, растворяя ее в воде, два раза в день) как средства оптимизации лечебного действия аппаратной вибрации с частотой 100 Гц.

Облепиховая паста представляет собой упаренный сок свежих плодов облепихи, выпускается НПО «Алтай» в соответствии с утвержденным техническим условием ТУ 426-11-90. Паста содержит в своем составе большой спектр аминокислот (серин, аспарагиновую кислоту, пролин, аланин, фенилаланин и др), витаминов (А, Е, В1, В2, В5), макро-и микроэлементов (Fe, Mg, Mn, Cu, Zn, K), жирных кислот (пальмитиновую, пальмитоолеиновую, линолевую и др). Группы были сопоставимы в исходном состоянии по возрасту пациентов, давности заболевания, тяжести вентиляционных нарушений, риску обострения заболевания.

Основным критерием включения больных в анализ было наличие у них ХОБЛ 1- или 2-й степени вне периода клинического обострения. Этот критерий касался всех наблюдаемых больных. Разделение пациентов на группы осуществлялось методом случайной выборки. В исследование не включались больные с 3- и 4-й степенями болезни; больные с обострением болезни; больные, имеющие сопутствующие заболевания в стадии обострения или декомпенсации, противопоказания к назначению аппаратной вибрации (желчно-каменная, мочекаменная болезнь, гиперфункция щитовидной железы, онкологическая патология).

Результаты

Назначенное лечение хорошо переносилось больными. У части пациентов, выделяющих за 1 сут более 30 мл мокроты, во время вибрационной процедуры или вскоре по ее завершению возникал кашель и выделялась мокрота. В процессе лечебного курса у 13,9% больных после 7–11 вибрационных воздействий была диагностирована реакция на лечение в виде усиления кашля и увеличения мокроты, выделяемой за 1 сут, которая продолжалась 1–3 сут и не требовала коррекции лечения. Среди больных,

получающих облепиховую пасту, не было ни одного случая развития аллергической реакции на ее прием.

Курс вибротерапии способствовал снижению частоты жалоб, предъявляемых больными. Несколько чаще это имело место среди больных, получавших вибрацию на фоне приема облепиховой пасты. В обеих группах существенно снижалась интенсивность предъявляемых жалоб. Поэтому проведенный межгрупповой анализ не выявил существенного различия в интенсивности жалоб у больных сравниваемых групп после курсового лечения вибрацией (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Динамика клинического состояния больных ХОБЛ после курсового воздействия вибрации с частотой 100 Гц, абс. (%)						
Показатель	Основная группа (n = 20)			Группа сравнения (n = 23)		
	до лече- ния	после лече- ния	$\Delta\%$, χ^2	до лече- ния	после лече- ния	$\Delta\%$, χ^2
Кашель	18 (90)	12 (60,0)	-30,0 0,10	23 (100,0)	18 (78,2)	-21,8* 0,01
Мокрота	16 (85,0)	11 (52,)	-25,0 0,10	20 (86,9)	13 (56,5)	-30,4* 0,05
Затруднен- ное дыхание	17 (85,0)	11 (55,0)	-30,0 0,10	20 (86,9)	13 (56,5)	-30,4* 0,05
Одышка	19 (95,0)	15 (75,0)	-20,0 0,10	23 (100,0)	15 (65,2)	-34,8* 0,01
Слабость при физической нагрузке	17 (85,0)	6 (30,0)	-55,0* 0,01	11 (91,3)	2 (7,7)	-43,5* 0,01

* наличие достоверности различия до и после лечения внутри группы.

Учитывая тот факт, что основными клиническими проявлениями ХОБЛ являются кашель и одышка, было проанализировано, чем обусловлено сохранение этих двух клинических проявлений болезни после курса вибротерапии с частотой 100 Гц. Выявлено, что наличие после лечения кашля связано с его выраженностью до лечения ($r = 0,504$; $p = 0,014$), с сохранением после лечения затрудненного дыхания ($r = 0,484$; $p = 0,019$), мокроты ($r = 0,624$; $p = 0,001$), с содержанием в крови сиаловых кислот ($r = 0,707$; $p = 0,000$), сниженной антиоксидантной активностью крови ($r = -0,469$; $p = 0,037$), уровнем содержания в крови до лечения CD19 ($r = 0,628$; $p = 0,022$), завершенностью фагоцитоза после лечения ($r = 0,556$; $p = 0,039$). Перечисленное выше указывает на связь между сохранением после лечения кашля и наличием латентно текущего воспаления. Выраженность кашля после лечения была одинаковой у больных с низким и высоким риском обострений. Одышка, сохраняющаяся после курса вибрации грудной клетки, имела прямую связь с возрастом пациента ($r = 0,601$; $p = 0,002$), выраженностью одышки до лечения ($r = 0,489$; $p = 0,031$), сохранением после лечения затруднения дыхания ($r = 0,489$; $p = 0,018$), уровнем ЖЕЛ ($r = -0,529$; $p = 0,009$) и ФЖЕЛ ($r = -0,439$; $p = 0,039$), а также значением СОЭ до лечения ($r = 0,439$; $p = 0,036$), антиоксидантной активностью ($r = -0,471$; $p = 0,036$)

и содержанием лизоцима ($r = 0,597$; $p = 0,052$). После лечения эти значения так же не различались по выраженности у больных с низким и высоким риском обострения. Таким образом, имеется связь сохранения после лечения одышки не только с наличием латентного воспаления, но и с состоянием вентиляции легких.

Как показали результаты аускультации легких, после курсового лечения на 10–17% реже выслушивались у больных влажные хрипы, на 30–35% – сухие. Значения среднего клинического индекса сокращались после лечения в 3–3,5 раза, не различаясь существенно по группам. Судя по данным спирометрии, курс вибрации грудной клетки с частотой 100 Гц не оказывал практически никакого влияния на величину ЖЕЛ обследованных пациентов. Однако проходимость бронхов при этом у них улучшалась. Так, после лечения на 35–45% реже регистрировались сниженные значения ФЖЕЛ, а средние значения указанного показателя возрастали: с 66,5 [51,5; 79,5] до 78,0 [53,0; 91,0]%, $p = 0,024$ – в основной группе и с 68,0 [57,0; 78,0] до 84,0 [59,0; 99,0]%, $p = 0,027$ – в группе сравнения. В результате количество больных, не имеющих нарушений вентиляции, возрастало после лечебного курса на 30–35% ($\chi^2 = 0,05$) за счет сокращения числа больных с незначительными нарушениями вентиляции в исходном состоянии. Количество больных с выраженными и резкими нарушениями вентиляции сокращалось после курса вибрации грудной клетки с частотой 100 Гц незначительно (на 8,4–13,0%). Это позволяет считать, что изучаемый параметр аппаратной вибрации способен купировать только начальные проявления нарушения вентиляции.

Проведенное лечение у больных основной группы не оказывало воздействия на данные клинического анализа крови и содержание ряда биохимических показателей, отражающих наличие латентного воспалительного процесса (табл. 2). Включение в лечение больных ХОБЛ приема внутрь облепиховой пасты способствовало появлению небольшого противовоспалительного эффекта, что документировалось снижением значений СОЭ и содержания в крови сиаловых кислот. При этом ОАА крови возрастала, превосходя после лечения таковую у больных основной группы.

Как мы уже отмечали выше, обследованная группа больных ХОБЛ характеризовалась в подавляющем большинстве случаев сниженной иммунологической защитой. Влияние проводимого лечения на учтенные показатели системного иммунитета было весьма незначительным (табл. 3). Оно выразилось лишь в росте значений иммунорегуляторного индекса, который, однако, не достигал уровня здоровых людей. Проведение вибрации грудной клетки на фоне приема облепиховой пасты (группа сравнения) сопровождалось стимуляцией активности гуморального звена иммунитета: в крови больных увеличивалось содержание клеток CD19, иммуноглобулинов классов М и G.

Т а б л и ц а 2

Сравнительная характеристика клинико-биохимических показателей крови больных основной группы и группы сравнения					
Показатель	Основная группа ($n = 20$)		Группа сравнения ($n = 23$)		p
	Me_1 [LQ; UQ]	Me_2 [LQ ;UQ]	Me_1 [LQ; UQ]	Me_2 [LQ ;UQ]	
СК, ммоль /л, > 2,5	2,78 [2,65; 2,98]	2,55 [2,30; 3,89]	2,89 [2,53; 3,16]	2,71 [2,51; 3,06]*	0,68
СМ, у.е., > 200,0	207,0 [203,0; 232,]	167,0 [167,0; 174,0]	252,0 [209,0; 300,0]	221,5 [190,0; 280,2]	0, 16
МДА, ммоль /л	1,66 [1,25; 1,90]	1,61 [1,45; 1,84]	1,67 [1,48; 2,22]	1,74 [1,35; 1,98]	0, 49
ОАА, %	11,2 [9,8; 14,5]	13,7 [10,2; 16,1]	15,2 [9,6; 16,2]	18,2 [12,8; 25,8]*	0,05
СОЭ, мм/ч	9,0 [5,0; 14,0]	10,0 [7,5; 14,0]	22,5 [20,0; 25,0]	15,0 [11,5; 17,0]*	0,10

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3: Me_1 – до лечения; Me_2 – после лечения; p – межгрупповое сравнение средних после лечения; * внутригрупповое различие до и после курса вибрации.

Т а б л и ц а 3

Сравнительная характеристика иммунологических показателей крови больных основной группы и группы сравнения					
Показатель	Основная группа ($n = 20$)		Группа сравнения ($n = 23$)		p
	Me_1 [LQ; UQ]	Me_2 [LQ; UQ]	Me_1 [LQ; UQ]	Me_2 [LQ; UQ]	
CD3 < 40%	22,0 [16,0; 32,0]	29,0 [26,5; 40,5]	32,0 [23,7; 37,0]	31,6 [21,5; 42,7]	0,404
CD19 < 12%	5,0 [4,0; 6,0]	16,0 [10,5; 20,5]	9,0 [7,0; 12,0]	19,0 [14,0; 20,0]*	0, 166
CD4/CD8 < 2	0,77 [0,47; 1,16]	1,75 [0,95; 2,33]*	1,19 [0,81; 1,27]	1,50 [0,92; 2,00]	0, 807
НСТсп, %	8,0 [5,0; 10,0]	9,0 [7,2; 10,1]*	7,0 [3,0; 11,0]	10,0 [5,0; 12,0]	0,577
НСТст/сп, < 4	3,3 [2,8; 3,5]	2,6 [1,6 ;3,7]	2,33 [1,54;3,20]	2,00 [1,32;4,42]	0,528
IgA, г/л	1,81 [1,63; 3,85]	2,30 [1,39; 3,44]	1,20 [1,03 1,24]	3,67 [1,67 4,84]	0,942
IgM, г/л	1,52 [0,93; 4,02]	1,35 [1,19; 1,69]	0,59 [0,41; 0,88]	1,40 [1,02; 1,87]*	0,836
IgG, г/л	10,7 [8,1; 11,5]	9,1 [6,8; 11,8]	7,67 [7,41; 8,56]	12,43 [11,3; 18,2]*	0,142
ФА, %, < 75	40,0 [32,5; 50,0]	48,0 [25,0; 54,0]	44,0 [34,0; 46,5]	47,0 [32,5; 53,0]	0,827
ФЧ, у.е., < 6,5	3,8 [2,9; 5,1]	3,8 [2,8; 4,8]	3,3 [2,8; 4,6]	3,6 [2,9; 4,3]	0,575
ПЗФ, %, < 45,3	17,7 [12,5; 26,1]	13,8 [12,5; 21,7]	18,5 [10,2; 30,3]	20,0 [13,6; 34,6]	0,05
Лизоцим, %	9,0 [26,0; 31,0]	25,5 16,2; 30,7]	22,0 [22,0; 37,0]	26,0 [18,0; 30,0]	0,869

П р и м е ч а н и е. CD4/CD8 – индекс иммунорегуляции; НСТсп – тест с нитросиним тетразолом спонтанный; НСТст/сп – индекс стимуляции (биоцидности нейтрофилов); ФА – фагоцитарная активность; ФЧ – фагоцитарное число; ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза; p – межгрупповое сравнение средних после лечения; * внутригрупповое различие до и после курса вибрации.

Межгрупповой анализ показал, что после лечения эта группа пациентов характеризовалась более высокой завершенностью фагоцитоза.

Непосредственная эффективность использования у больных ХОБЛ 1- и 2-й степени тяжести аппаратной вибрации с частотой 100 Гц составила 70% (ДИ 48,1–85,4%) или 1,84 [0,3; 3,4] балла. При этом устойчивые положительные результаты («улучшение» и «значительное улучшение») были зафиксированы у 45% больных основной группы. Дополнительное на-

значение больным облепиховой пасты увеличивало частоту позитивных результатов на 21,3%. В результате эффективность лечения больных в группе сравнения возрастала до 91,3% (ДИ 73,2–97,6%) или 2,11 [0,77; 3,70] баллов. Однако устойчивые позитивные результаты лечения и в этой группе были лишь у 56,6% больных. Таким образом, в целом существенного различия между группами по эффективности лечения в количественном ($F = 0,10$) и качественном отношении получено не было.

Заключение

Выполненное исследование свидетельствует об очень низкой эффективности вибрационного воздействия на грудную клетку с частотой 100 Гц у больных ХОБЛ. Даже у больных с начальными стадиями этого заболевания (1- и 2-й степени тяжести) данный физический фактор, используемый с частотным параметром 100 Гц, оказывает на больных ХОБЛ в основном субъективное влияние, проявляющееся снижением частоты и выраженности предъявляемых жалоб. Единственным положительным моментом можно считать увеличение количества отделяемой мокроты и последующее за этим улучшение проходимости бронхов. Однако указанная динамика касалась лишь пациентов с незначительной выраженностью нарушений вентиляции в исходном состоянии. Дополнительное назначение на фоне вибротерапии средств, имеющих выраженную антиоксидантную активность (облепиховая паста), позволяет проявиться противовоспалительному эффекту лечения, стимулирует неспецифические защитные механизмы больных.

Таким образом, полученные результаты позволяют высказать мнение о нецелесообразности использования вибрации грудной клетки с частотой 100 Гц в лечении и реабилитации больных ХОБЛ. Этот физический фактор (с указанными частотным параметром) может быть использован лишь у больных с начальными стадиями болезни, с очень незначительными нарушениями вентиляции, у лиц, выделяющих большое количество мокроты, на фоне приема при этом средств природного происхождения с высоким антиоксидантным потенциалом. Цель данной публикации – не только оценка эффективности применения вибрационных аппаратов, работающих на частоте 100 Гц, в пульмонологии, но и привлечение внимания специалистов к необходимости разработки и выпуска недорогой медицинской отечественной вибрационной аппаратуры, работающей на большом диапазоне частот (10–150 Гц).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, пересмотр 2013 г.)*. М: Атмосфера, 2014. 96 с.
2. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких*. М., 2013. 37 с.
3. *Солопов В.Н., Луночкина И.В.* Мукоцилиарный клиренс при хроническом бронхите // Советская медицина. 1987. № 10. С. 3–5.
4. *Кобылянский В.И.* Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты М: Бином, 2008. 416 с.
5. *Чикина С.Ю., Белевский А.С.* Мукоцилиарный клиренс в норме и патологии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. № 1. С. 2–5.
6. *Объединенное соглашение по легочной реабилитации (американского и европейского респираторного обществ)* // Пульмонология. 2007. № 1. С. 12–44.
7. *Зильбер А.П.* Этюды респираторной медицины // М: МЕДпресс-информ, 2007. 791 с.
8. *Зарипова Т.Н.* Роль естественных и преформированных физических факторов в реабилитации больных с воспалительными заболеваниями легких на санаторном этапе: автореферат дис. ... док-ра мед. наук. Москва, 1991. 28 с.
9. *Зарипова Т.Н., Сереброва М.А., Антипова И.И., Решетова Г.Г. и др.* Вибрация в комплексном лечении больных с обструктивной болезнью легких: мед. технология, разр. ФС №2011/220 от 04.08.2011. Томск, 2011.
10. *Wanner A.* Das chest physical therapy move airway secretion // Amer. rev. resp. dis. 1984. V. 130. № 5. P. 701–702.
11. *Slegb M.F., Blake J.R., Liron N.* The propulsion of mucus by Cilia // Amer. rev. resp. dis. 1988. № 3. P. 726–742.
12. *Piquel J., Brochard L., Isabe D. et all.* High arequency chest wall щscillation in patients with cronik air-flow obstruction // Amer. rev. resp. dis. 1987. V. 136. № 6. P. 1335–1360.

Поступила в реакцию 05.11.2015 г.

Утверждена к печати 20.12.2015 г.

Зарипова Татьяна Николаевна (✉) – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Томского НИИ курортологии и физиотерапии (г. Томск).

Сереброва Марина Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры восстановительной терапии, физиотерапии и курортологии СибГМУ (г. Томск).

Антипова Инна Ивановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник Томского НИИ курортологии и физиотерапии (г. Томск).

✉Зарипова Татьяна Николаевна, e-mail: Zaripova TN@med.tomsk.ru

Томский НИИ курортологии и физиотерапии, 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1; СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

TO A QUESTION OF FEASIBILITY OF APPLICATION OF 100 HZ VIBRATION IN TREATMENT AND REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Zaripova T.N.¹, Serebrova M.A.², Antipova I.I.¹

¹ Tomsk Scientific Research Institute of Balneology and Physiotherapy of FSBE SibFSC Center of FMBA of Russia, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this research is study of feasibility of application of instrumental 100 Hz vibration of the thorax for rehabilitation of COPD patients.

Materials and methods. This aim is achieved by clinical observation of 43 COPD patients of 1st and 2nd severity, 77.4 % from which were patients with low risk of exacerbations. Research has been carried out during the stable period of disease. The following parameters have been analyzed: dynamics of the clinical state, spirometry data, clinical - biochemical indicators of blood reflecting presence of the inflammatory process activity, a number of indicators of immune system. Two groups of patients, which were equivalent in an initial state on age, disease severity, expressiveness of functional violations, have been isolated. The 1st group contained 20 persons was the main one. It received 100 Hz vibration impact on the thorax on the background of exercises with physical therapy and inhalations of physiological solution. The 2nd group contained 23 persons obtained in addition sea-buckthorn paste.

Results. It has been revealed that the course of 100 Hz vibration impact on the thorax is accompanied, mainly, with positive subjective dynamics in the form of decrease of frequency and expressiveness of complaints. At that it has been noted improvement of bronchial passability due to improved drainage of bronchial tubes, but only at the patients with initial violations of ventilation. Only additional reception of sea-buckthorn paste on the background of vibrotherapy contributes to decrease of subclinical inflammation activity and strengthening of immunological protection. Essential positive results of treatment have been reached only for a half of the surveyed patients that allows to speak about non-expediency or low expediency of use of 100 Hz vibration for CODT patients even 1st and 2nd severity in the stable period of course of the disease.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease, vibration of the thorax, frequency of 100 Hz.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 22–29

References

- Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD, revision 2013). Moscow, Atmosphere Publ., 2014. 96 p. (in Russian).
- Federal clinical guidelines for diagnosis, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Moscow, 2013. 37 p. (in Russian).
- Solopov V.N., Lunochkina I.V. Mucociliary clearance in chronic bronchitis // Soviet medicine. 1987, no. 10. pp. 3–5. (in Russian).
- Kobylyanskiy V.I. Mucociliary system. Fundamental and applied aspects. Moscow, Binom Publ., 2008. 416 p. (in Russian)
- Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Mucociliary clearance in norm and pathology // Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya. 2012, no. 1. pp. 2–5. (in Russian).
- Joint agreement for pulmonary rehabilitation (of American and European Respiratory Associates) // Pulmonologiya. 2007, no. 1. pp. 12–44. (in Russian).
- Silber A.P. Etudes of respiratory medicine. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2007. 791 p. (in Russian).
- Zaripova T.N. The role of natural and preformed physical factors in rehabilitation of the patients with inflammatory pulmonary diseases at sanatory stage: extended abstract of Ph. D. Dissertation. Moscow, 1991. 28 p. (in Russian).
- Zaripova T.N., Serebrova M.A., Antipova I.I., Reshetova G.G. and others. Vibration in complex treatment of the patients with obstructive pulmonary disease: med. technology allowed by FS no. 2011/220 from 04.08.2011 // Tomsk, 2011. (in Russian).
- Wanner A. Das chest physical therapy move airway secretion // Amer. rev. resp. dis. 1984, vol. 130, no. 5, pp. 701–702.
- Sleigh M.F., Blake J.R., Liron N. The propulsion of mucus by Cilia // Amer. rev. resp. dis. 1988, no. 3, pp. 726–742.
- Piquel J., Brochard L., Isabey D. et al. High arequency chest wall mscillation in patients with cronik air-flow obstruction // Amer. rev. resp. dis. 1987, vol. 136, no 6, pp. 1335–1360.

Zaripova Tatyana N. (✉), Tomsk Scientific Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Tomsk, Russian Federation.
Serebrova Marina A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.
Antipova Inna I., Tomsk Scientific Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Tomsk, Russian Federation.

✉ Zaripova Tatyana N., e-mail: ZaripovaTN@ med.tomsk.ru



I научно-практический форум по пластической
хирургии и косметологии с международным
участием

Россия, Томск, Июнь 2016

Russia, Tomsk, June 2016

I-st scientific-practical forum on Plastic Surgery
and Cosmetology with international participation

16—18 июня 2016 года, в г. Томске будет проходить I научно-практический форум по
реконструктивной и пластической хирургии и косметологии с международным
участием.

Организаторы:

- ТРОО «Сибирская ассоциация пластических, реконструктивных эстетических хирургов и косметологов» | Siberian Association of Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery and Cosmetology;
- ОГАУЗ Томская областная клиническая больница | Tomsk regional clinical hospital;
- ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ | Siberian State Medical University;
- Департамент Здравоохранения Томской Области | Department of Health of the Tomsk Region
- Томская ассоциация косметологов | Tomsk society of cosmetologists;
- Отделение реконструктивной и пластической хирургии ТОКБ | Department of Reconstructive and Plastic Surgery.

ВЛИЯНИЕ ЛИТИЙСОДЕРЖАЩЕГО СОРБЕНТА НА ПАРАМЕТРЫ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Котлярова А.А.¹, Летягин А.Ю.¹, Толстикова Т.Г.², Попова Т.В.¹, Рачковская Л.Н.¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ), г. Новосибирск

² Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова (НИОХ) СО РАН, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Препараты лития широко используются в качестве препаратов, стабилизирующих настроение при биполярных аффективных расстройствах. В настоящее время интерес представляют нейропротективный и нейрорегенеративный эффекты лития как при острых повреждениях мозга, так и при хронических нейродегенеративных заболеваниях, таких как старческая деменция, алкоголизм, болезнь Альцгеймера и др. Препараты лития ограничено используются в клинике из-за трудности подбора терапевтической дозы, необходимости мониторинга его концентрации в крови, развития побочных эффектов за счет кумуляции лития в организме. Для улучшения фармакологических свойств комбинирование лития с другими веществами (например, модифицирование сорбента) в перспективе может дать более длительный и безопасный, с меньшим количеством побочных реакций, эффект. Иммобилизация лития на сорбентную основу позволит использовать сорбент в качестве детоксиканта и доставщика лекарственного вещества в организм.

Цель работы – изучение влияния литийсодержащего сорбента на параметры условно-рефлекторной активности на модели хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. В работе использовались нелинейные мыши – самцы, массой 25–30 г (180 особей). Хроническая алкогольная интоксикация моделировалась ежедневным введением внутрижелудочно 40%-го раствора этилового спирта (3 г/кг) в сочетании с 5%-м раствором этилового спирта в качестве питья *ad libitum* на протяжении 5 нед. Каждая опытная группа состояла из 10 животных. Исследуемые препараты вводили в желудок через 1 ч после введения этилового спирта. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Для оценки эмоционального статуса животных использовали тест «принудительного плавания», для оценки краткосрочной памяти – условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ). Влияние хронической алкогольной интоксикации на параметры условно-рефлекторной активности определяли каждые 7 сут.

Результаты. Установлено, что исследуемый литийсодержащий сорбент способствует увеличению: количества обучившихся УРПИ мышей, доли помнящих об ударе током животных по сравнению с негативным контролем, а также длительности латентного времени иммобильности в сравнении с негативным контролем.

Заключение. Предлагаемая лекарственная форма лития (иммобилизованного на сорбент) оказывает комплексное нейротропное действие, проявляя антитоксические свойства на фоне длительного введения этанола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сорбент, литий, хроническая алкогольная интоксикация, этанол, тест Порсолта, условный рефлекс пассивного избегания.

Введение

Препараты лития широко используются в качестве препаратов, стабилизирующих настроение при биполярных аффективных расстройствах.

В настоящее время интерес представляют нейропротективный и нейрорегенеративный эффекты лития как при острых повреждениях мозга, так и при хронических нейродегенеративных заболеваниях, таких как старческая деменция, алкоголизм, болезнь Альцгеймера и др. [1–5].

Алкоголь и его токсические метаболиты действуют на центральную нервную систему (ЦНС) и весь

✉ Котлярова Анастасия Анатольевна, kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

организм в целом, однако некоторые области мозга или клеточные популяции являются более чувствительными. Префронтальная кора, гиппокамп, мозжечок, белое вещество и глиальные клетки особенно восприимчивы к воздействию этанола. Патогенез алкогольного поражения мозга включает в себя комплекс взаимосвязанных процессов, которые, взаимодействуя между собой, реализуют нейротоксические эффекты этанола через общие патогенетические пути: повышение активности глутаматной системы (эксайтотоксичность), оксидативный стресс как следствие усиления образования свободных радикалов и оксида азота, прогрессирующее нейровоспаление, активация механизмов апоптоза. Механизм нейропротекторного действия лития реализуется при участии следующих механизмов: ингибирование гликоген синтаз киназы (GSK-3 β), стимулирование белка теплового шока (hsp70) [6], ингибирование входа кальция в клетку через глутаминовые рецепторы NMDA, активация сигнального пути ERK [7].

Препараты лития ограниченно используются в клинике из-за трудности подбора терапевтической дозы, необходимости мониторингирования его концентрации в крови, развития побочных эффектов за счет кумуляции лития в организме. Для улучшения фармакологических свойств комбинирование лития с другими веществами (например, модифицирование сорбента) в перспективе может дать более длительный и безопасный, с меньшим количеством побочных реакций, эффект. В этой связи предлагаемая форма лития, иммобилизованного на сорбент, позволит улучшить доставку в организм и уменьшить его побочные эффекты, сохраняя фармакологические свойства лития.

Материал и методы

Объектом исследования служила оригинальная сорбционная композиция с иммобилизованной на ее поверхности солью лития, разработанная в ФГБНУ «НИИКЭЛ» (г. Новосибирск). Исходный сорбент представляет собой термоактивированный гидроксид алюминия (ТАГА) с нанесенным на его поверхность кремнийорганическим полимером – полиметилсилоксаном. Литийсодержащий сорбент (Li/ТАГА) получали путем физической адсорбции цитрата лития на поверхность сорбента.

В опытах использовали 180 белых беспородных мышей с массой тела 25–30 г, которых содержали в виварии при свободном доступе к пище (стандартный гранулированный корм), при естественной смене дня и ночи. Животные были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Все экспериментальные процедуры осуществляли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС) и «Положении об использовании животных в биомедицинских исследованиях».

Хроническую алкогольную интоксикацию вызывали ежедневным внутрижелудочным введением в течение 14 сут 40%-го раствора этанола в дозе 3 г/кг

и свободный доступ к 5%-му раствору этанола, алкоголизованные животные содержались без воды [8, 9]. Эта модель алкоголизма позволяет добиться более быстрого развития этанол-индуцированных изменений поведения по типу астено-депрессивного состояния и морфологических изменений в тканях (печени, мозге), чем при ненасильственном (свободный выбор этанол и (или) вода) или полунасильственном (этанол как единственный источник питья) способе введения этанола [10].

С 14-х сут на фоне алкоголизации проводили терапию изучаемыми препаратами и продолжали наблюдение в течение 21 сут. Все мыши были разделены на шесть групп по 30 мышей в каждой группе. Первая группа получала вместо этанола физиологический раствор (интактный контроль) (INT). Вторая группа получала в течение всего эксперимента 40%-й раствор этилового спирта (негативный контроль) (EtOH). Третья группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – карбонат лития в дозе 30 мг/кг (EtOH_LiCarb). Четвертая группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – цитрат лития в дозе 75 мг/кг (EtOH_LiCitr). Пятая группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – ТАГА в дозе 1120 мг/кг (EtOH_TAGA). Шестая группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – Li/ТАГА в дозе 1120 мг/кг (EtOH_Li/ТАГА).

Дозы карбоната лития, цитрата лития и Li/ТАГА эквивалентны по содержанию ионов лития (5,6 мг/кг). Дозы лития были рассчитаны в соответствии со справочником Машковского, где суточная доза лития карбоната 2,1 г [12].

Для оценки эмоционального статуса животных использовали тест принудительного плавания, для оценки краткосрочной памяти – условный рефлекс пассивного избегания [13]. Параметры условно-рефлекторной активности определяли на 7-е, 14-е, 21-е сут после начала введения препаратов.

Оценку когнитивных функций проводили в тесте УРПИ (Passive Avoidance) (Coulbourn, США). Экспериментальная установка УРПИ представляет собой прямоугольную камеру с металлическим полом, разделенную на два отсека (темный и ярко освещенный) с помощью темного бокса с входным отверстием 4 x 4 см посередине у основания. Животное помещалось в освещенный отсек камеры хвостом к входному отверстию. С целью обучения животное при переходе из светлой камеры в темную получало однократное болевое раздражение электротоком (2 мА). Продолжительность раздражения определялась выбеганием животного из темного отсека.

Эффективность пассивного оборонительного поведения (сохранение памятного следа) оценивали через 24 ч после обучения. Животное вновь помещали в освещенную камеру и регистрировали в течение

3 мин латентный период первого захода в темную камеру и время пребывания мыши в темной камере.

Тест Порсолта, или тест принудительного плавания, используется для выявления депрессивно-подобных элементов поведения у животных [14]. Мышь помещали в цилиндр с водой температурой $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ и в течение 5 мин фиксировали общее время (с) пассивного плавания, состоящего из периодов полной иммобильности и дрейфа, а также латентное время до первой иммобильности животного. За дрейф принимали слабые движения одной или двумя лапами, совершаемые животным для поддержания головы над поверхностью воды. Вода в стакане менялась после каждой особи.

Обработку результатов осуществляли при помощи статистической программы STATISTICA 8.0. Сравнение проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера. За достоверный уровень значимости принимали $p < 0,05$. Различия на уровне тенденции рассматривали при значениях $0,05 < p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

В тесте Порсолта (рис. 1, таб. 1) животные, получавшие после алкоголизации Li/TAGA в дозе 1120 мг/кг, на 21-е сут после начала лечения демонстрировали достоверно более высокие значения по длительности латентного времени иммобильности в сравнении с негативным контролем.

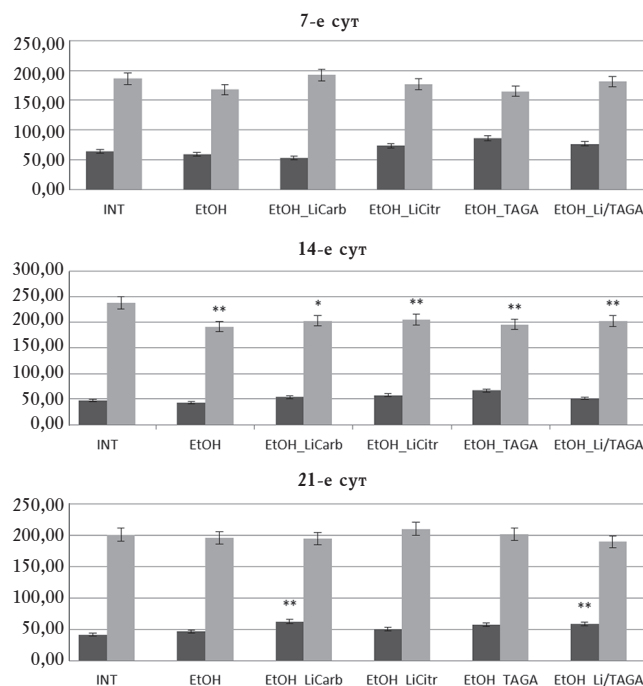


Рис. 1. Влияние Li/TAGA на поведенческую активность животных в тесте Порсолта (принудительного плавания) на фоне алкогольной интоксикации. По оси абсцисс: темный столбик – иммобильность, светлый столбик – пассивное плавание. По оси ординат – длительность поведенческих актов. Достоверность различий по средним значениям показателей поведения на уровнях: * $p < 0,05$, ** $0,05 < p < 0,01$ (в сравнении с интактным контролем)

Т а б л и ц а 1

Влияние Li/TAGA на поведенческую активность животных в тесте Порсолта (принудительного плавания) на фоне алкогольной интоксикации						
Группы	7-е сут		14-е сут		21-е сут	
	Латентное время иммобильности, с	Время пассивного плавания, с	Латентное время иммобильности, с	Время пассивного плавания, с	Латентное время иммобильности, с	Время пассивного плавания, с
Группа 1 INT	63,80 ± 10,20	186,2 ± 13,30	46,8 ± 3,52	238,3 ± 7,21	41,22 ± 4,86	200,89 ± 13,11
Группа 2 EtOH	59,25 ± 4,67 (-7,1%)	167,88 ± 19,05 (-9,8%)	42,75 ± 7,09 (-8,7%)	191,13 ± 12,55** (-19,8%)	46,50 ± 7,68 (12,8%)	196,00 ± 17,40 (-2,4%)
Группа 3 EtOH_LiCarb	53,2 ± 5,73 (-16,6%)	192,5 ± 14,22 (3,4%)	53,44 ± 3,15 (14,2%)	202,56 ± 15,01* (-15%)	62,29 ± 5,25** (51,11%)	194,57 ± 7,05 (-3,2%)
Группа 4 EtOH_LiCit	73,6 ± 11,44 (15,4%)	176,8 ± 16,61 (-5,1%)	57,44 ± 9,41 (22,7%)	205,11 ± 10,50** (-13,9%)	50,00 ± 2,94 (21,3)	209,89 ± 12,49 (4,5%)
Группа 5 EtOH_TAGA	86,5 ± 21,60 (35,6%)	165,13 ± 22,07 (-11,3%)	66,13 ± 12,46 (41,3)	195,00 ± 12,83** (-18,2%)	57,50 ± 7,05 (39,5%)	201,63 ± 14,35 (0,4%)
Группа 6 EtOH_Li/TAGA	76,88 ± 6,86 (20,5%)	181,25 ± 16,51 (-2,7%)	51,11 ± 5,19 (9,2%)	202,00 ± 13,42** (-15,2%)	58,33 ± 4,77** (41,5%)	189,33 ± 10,70 (-5,8%)

Примечание. Отличие от контрольной группы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. В скобках указано изменение показателя (%) по сравнению с контролем.

На 14-е сут после начала лечения наблюдалось снижение времени пассивного плавания у группы с введением Li/TAGA по сравнению с интактным контролем.

Установлено, что при воспроизведении УРПИ через 24 ч после обучения животные в группе интактных мышей помнили об ударе током и не заходили в темную камеру на 7-е сут, 14-е и 21-е сут

эксперимента (таб. 2, рис. 2). На всех контрольных сроках алкоголизованные мыши, не получавшие лечения, при воспроизведении рефлекса через 24 ч после обучения забывали ситуацию и заходили в темную камеру, к 21-м сут также уменьшилось латентное время захода в темную камеру, что свидетельствует о нарушении консолидации навыка у мышей, получающих алкоголь.

Влияние веществ на воспроизведение УРПИ через 24 ч после обучения у алкоголизованных мышей на 7-е, 14-е и 21-е сут после начала введения препаратов ($M \pm m$), $n = 10$

Группы	Воспроизведение УРПИ на 7-е сут		Воспроизведение УРПИ на 14-е сут		Воспроизведение УРПИ на 21-е сут	
	Латентное время захода в темную камеру, с	Количество животных, не вошедших в темную камеру, %	Латентное время захода в темную камеру, с	Количество животных, не вошедших в темную камеру, %	Латентное время захода в темную камеру, с	Количество животных, не вошедших в темную камеру, %
Группа 1 INT	0	100	0	100	0	100
Группа 2 EtOH	63,0 $\pm$ 23,1**	0 #	61,80 $\pm$ 30,27***	16,67 #	32,33 $\pm$ 9,33**	62,50
Группа 3 EtOH_LiCarb	29,14 $\pm$ 5,90**	22 #	19,33 $\pm$ 4,45**	12,50 #	80,17 $\pm$ 19,77**	14,28 #
Группа 4 EtOH_LiCit	52,71 $\pm$ 20,27**	22 #	26,14 $\pm$ 4,07**	22,22 #	27,67 $\pm$ 9,75**	33,33
Группа 5 EtOH_TAGA	22,00 $\pm$ 7,05**	33	30,75 $\pm$ 8,84**	0,00 #	88,00 $\pm$ 22,67**	37,50
Группа 6 EtOH_Li/TAGA	34,80 $\pm$ 11,95**	44	24,50 $\pm$ 9,10**	37,50	28,17 $\pm$ 3,19**	14,28 #

П р и м е ч а н и е. Отличие от контрольной группы: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; # - отличие от контрольной группы при $p < 0,05$ (точный критерий Фишера).

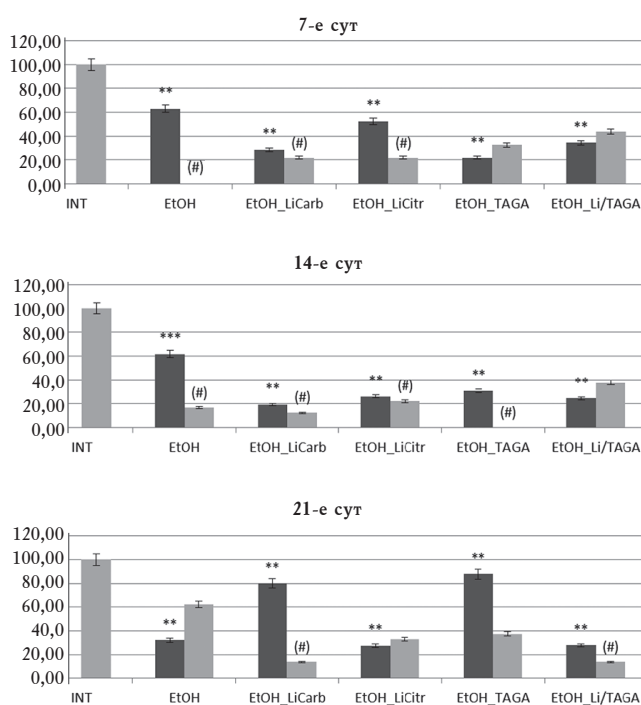


Рис. 2. Влияние веществ на обучение мышей условному рефлексу пассивного избегания после алкоголизации ($M \pm m$), $n = 10$. По оси абсцисс: темный столбик – латентное время захода в темную камеру (с), светлый столбик – количество животных (%), не вошедших в темную камеру. По оси ординат – длительность поведенческих актов (с). Достоверность различий по средним значениям показателей поведения на уровнях: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; (#) – отличие от контрольной группы при $p < 0,05$ (точный критерий Фишера)

В группе алкоголизованных мышей, получавших карбонат лития в дозе 30 мг/кг и ТАГА в дозе 1120 мг/кг, к 21-м сут наблюдалось увеличение латентного времени рефлекс. В группе мышей, получавших цитрат лития в дозе 75 мг/кг и ТАГА в

дозе 1120 мг/кг, наблюдалось статистически значимое увеличение количества животных, не зашедших в темную камеру. В группе алкоголизованных мышей Li/TAGA в дозе 1120 мг/кг способствовал увеличению обучившихся УРПИ мышей и доли помнящих об ударе током животных на 14-е сут.

Закключение

В данном эксперименте на мышах моделировали депрессивно-подобное состояние, связанное с длительной алкоголизацией. Основными поведенческими признаками этого состояния являются умеренное повышение тревожности и реактивности подкрепляющих систем мозга.

Предлагаемая форма лития, иммобилизованного на сорбент, позволит улучшить доставку его в организм и уменьшить побочные эффекты, сохраняя фармакологические свойства лития. Литий, содержащий сорбент, может иметь перспективы как препарат, нивелирующий последствия воздействия алкогольной интоксикации на ЦНС.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? // Crit. Rev. in Neurobiol. 2004. V. 16. P. 83–90. doi: 10.1615/CritRevNeurobiol.v16.i2.90.
2. Chi-Tso Chiu, De-Maw Chuang. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders // Pharmacol. Ther. 2010. Nov. V. 128, № 2. P. 281–304. doi:10.1016/j.pharmthera. 2010.07.006.
3. Wei H., Qin Z.H., Senatorov V.V., Wei W., Wang Y., Qian Y., Chuang D.M. Lithium suppresses excitotoxicity-

- induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease // *Neuroscience*. 2001. Sept. V. 106, № 3. P. 603–612.
4. Noble W., Planel E., Zebr C., Olm V., Meyerson J., Suleman F., Gaynor K., Wang L., LaFrancois J., Feinstein B., Burns M., Krishnamurthy P., Wen Y., Bhat R., Lewis J., Dickson D., Duff K. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. May. V. 102, № 19. P. 6990–6995. doi: 10.1073/pnas.0500466102.
 5. Chuang D.M., Chen R.W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Hough C., Hiroi T., Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases // *Bipolar. Disord.* 2002. Apr. V. 4, № 2. P. 129–136. doi: 10.1034/j.1399-5618.2002.01179.x.
 6. Chandler L. J., Sutton G. Acute ethanol inhibits extracellular signal-regulated kinase, protein kinase B, and adenosine 3':5'-cyclic monophosphate response element binding protein activity in an age- and brain region-specific manner // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. Apr. V. 29, № 4. P. 672–680. doi: 10.1097/01.ALC.0000158935.53360.5F
 7. Einat H., Yuan P., Gould T.D., Li J., Du J., Zhang L., Manji H. K., Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation // *J. Neurosci.* 2003. Aug. V. 23, № 19. P. 7311–7316.
 8. Bertola A., Mathews S., Sung Hwan Ki, Hua Wang, Bin Ga. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model) // *Nat. Protoc.* 2013. Mar. V. 8, № 3. P. 627–637. doi:10.1038/nprot.2013.032. doi: 10.1038/nprot.2013.032.
 9. Головенко Н.Я., Жук М.С., Зиньковский В.Г., Жук О.В., Копаница М.В. Фармакокинетика этанола у мышей с различной алкогольной мотивацией // *Бюл. экспер. биологии и медицины*. 2001. Т. 132, № 9. С. 281–284.
 10. Tabakoff B., Hoffman P.L. Animal models in alcohol research // *Alcohol Res Health*, 2000. V. 24, № 2. P. 77–84.
 11. Хабриев П.У. Рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. М.: Медицина, 2005. 832 с.
 12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. 1216 с.
 13. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д., Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. 21 с.
 14. Porsolt R.D., Le Picbon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature*. 1977. Apr. V. 266, № 5604. P. 730–732.

Поступила в редакцию 02.10.2015 г.

Утверждена к печати 20.12.2016 г.

Котлярова Анастасия Анатольевна (✉) – аспирант, мл. науч. сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

Летагин Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

Толстикова Татьяна Генриховна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией фармакологических исследований Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск).

Попова Татьяна Викторовна – аспирант, мл. науч. сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

Рачковская Любовь Никифоровна – канд. хим. наук, зав. лабораторией лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

✉Котлярова Анастасия Анатольевна, kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

НИИКЭЛ, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; НИОХ (г. Новосибирск), 630090, г. Новосибирск, пр. академика Лаврентьева, д. 9.

EFFECTS OF THE LITHIUM – CONTAINING SORBENT ON TERMS OF BEHAVIORAL REACTIONS UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION MODEL

Kotlyarova A. A.¹, Letyagin A. Yu.¹, Tolstikova T.G.², Popova T.V.¹, Rachkovskaya L.N.¹

¹ Scientific Institute of clinical and experimental lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

² N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Lithium preparations are widely used for stabilize mood in case of bipolar affective disorder. Currently neuroprotective and neuroregenerative effects of lithium are of interest as in case of acute brain injury, also

in chronic neurodegenerative diseases such as dementia, alcoholism, Alzheimer disease, etc. [1–5]. In clinical practice use of lithium preparations is limited due to difficult adjustment of drug dosage, necessity of monitoring its concentration in blood, side effects development as a result of accumulation of lithium in a body. For the purpose of improvement of pharmacologic properties lithium is combined with other agents (for example modifying sorbent) thus it can produce longer-term and more harmless (less side reactions) effect in the long view. Lithium immobilization on sorption basis will allow to use sorbent as detoxicant and carrying agent of drugs to body.

The purpose of the work is studying the effect of the lithium – containing sorbent on terms of behavioral reactions under chronic alcohol intoxication model.

Materials and methods. During the work we used nonlinear mice – males, which weight 25–30 g (180 animals). Chronic alcohol intoxication was precipitated via 40% proof spirit injections (oral supplementation in quantity of 3 g/kg during 2 weeks), additionally mice drunk 5% proof spirit from drinking bowl. Each experimental group consisted of 10 animals. Study drugs were inserted inside while ethanol injecting. Control animals were inserted 0,9% salin solution. Emotional state of animals was assessed through forced swim test, short – term memory assessment was performed through conditioned passive avoidance reflex. Effect of chronic alcohol intoxication on the parameters of conditioned reflex activity was measured every 7 days.

Results. It was found that the investigated lithium-containing sorbent increases: the number of mice are trained passive avoidance reflex, remembering percent of electric shock animals compared to the negative control, and – the duration of the latent time of immobility in comparison with the negative control.

Conclusion. The proposed formulation of lithium (immobilized on a sorbent) has a complex neurotropic action, showing antitoxic properties against a background of long-term administration of ethanol.

KEY WORDS: sorbent, lithium, chronic alcohol intoxication, ethanol, Porsolt test, passive avoidance test.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 30–36

References

1. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? // *Crit. Rev. in Neurobiol.* 2004. V. 16. P. 83–90. doi: 10.1615/CritRevNeurobiol.v16.i12.90.
2. Chi-Tso Chiu, De-Maw Chuang. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders // *Pharmacol. Ther.* 2010. Nov. V. 128, № 2. P. 281–304. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.07.006.
3. Wei H., Qin Z. H., Senatorov V.V., Wei W., Wang Y., Qian Y., Chuang D.M. Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease // *Neuroscience.* 2001. Sept. V. 106, № 3. P. 603–612.
4. Noble W., Planel E., Zehr C., Olm V., Meyerson J., Suleman F., Gaynor K., Wang L., LaFrancois J., Feinstein B., Burns M., Krishnamurthy P., Wen Y., Bhat R., Lewis J., Dickson D., Duff K. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration *in vivo* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. May. V. 102, № 19. P. 6990–6995. doi: 10.1073/pnas.0500466102.
5. Chuang D. M., Chen R. W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Hough C., Hiroi T., Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases // *Bipolar. Disord.* 2002. Apr. V. 4, № 2. P. 129–136. doi: 10.1034/j.1399-5618.2002.01179.x.
6. Chandler L.J., Sutton G. Acute ethanol inhibits extracellular signal-regulated kinase, protein kinase B, and adenosine 3':5'-cyclic monophosphate response element binding protein activity in an age- and brain region-specific manner // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. Apr. V. 29, № 4. P. 672–680. doi: 10.1097/01.ALC.0000158935.53360.5F
7. Einat H., Yuan P., Gould T. D., Li J., Du J., Zhang L., Manji H. K., Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation // *J. Neurosci.* 2003. Aug. V. 23, № 19. P. 7311–7316.
8. Bertola A., Mathews S., Sung Hwan Ki, Hua Wang, Bin Ga. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model) // *Nat. Protoc.* 2013. Mar. V. 8, № 3. P. 627–637. doi:10.1038/nprot.2013.032. doi: 10.1038/nprot.2013.032.
9. Golovenko N.Ya., Zhuk M.S., Zinkovskij V.G., Zhuk O.V., Kopanica M.V. Farmakokinetika ehtanola u myshej s razlichnoj alkogolnoj motivaciej [Pharmacokinetics of ethanol in mice with different alcohol motivation]. *Byul. ebksper. biologii i mediciny - Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2001, V. 132, № 9, pp. 281–284. (in Russian).
10. Tabakoff B., Hoffman P.L. Animal models in alcohol research // *Alcohol Res Health.* 2000. V. 24, № 2. P. 77–84.
11. Habriev R.U. *Rekomendacii po ebksperimentalnomu doklinicheskomu izucheniyu novyh farmakologicheskikh sredstv* [Recommendations on experimental (preclinical) study of new pharmacological agents]. Moscow, Medicina Publ., 2005. 832 p. (in Russian).
12. Mashkovskij M.D. *Lekarstvennye sredstva* [Drugs]. Moscow, Novaya Volna Publ., 2005. 1216 p. (in Russian).

13. Mironov A.N., Bunatyan N.D. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast pervaya* [Guidance on conducting preclinical studies of drugs. Part One]. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 944 p. (in Russian).
14. Porsolt R.D, Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. 1977. Apr. V. 266, № 5604. P. 730–732.

Kotlyarova Anastasya A. (✉), Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Letyagin Andrey Yu, Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Tolstikova Tatyana G., N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation.

Popova Tatyana V., Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

Rachkovskaya Lyubov N., Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Kotlyarova Anastasya A.**, kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

РАННИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АПОПТОЗА: РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Тепляков А.Т.¹, Гракова Е.В.¹, Березикова Е.Н.², Шилов С.Н.², Копьева К.В.¹, Калюжин В.В.³

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ), г. Новосибирск

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить в ходе 12-месячного обсервационного исследования взаимосвязь гипергомоцистеинемии, уровня в сыворотке крови эндотелина-1, фактора некроза опухоли α (TNF- α), Fas-лиганда (sFas-L), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB) с тяжестью и характером течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) в зависимости от гендерной принадлежности пациентов.

Материал и методы. Обследовано 94 пациента с ХСН. В группу контроля вошли 32 человека, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, исходно и через 12 мес наблюдения в сыворотке крови методом иммуноферментного твердофазного анализа оценивали уровень TNF- α , sFas-L, гомоцистеина, эндотелина-1, NT-proBNP и PDGF-AB.

Результаты. Установлено, что предикторами НССС у мужчин с ИБС являются повышенные сывороточные уровни гомоцистеина, повышенная экспрессия NT-proBNP, PDGF-AB, ассоциированные с размером левого предсердия и гипертриацилглицеролиемией, у женщин – гипергомоцистеинемия с повышенной экспрессией NT-proBNP и TNF- α , а также увеличенный размер левого предсердия и гиперкреатининемия. Наиболее информативными показателями прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХСН являются гипергомоцистеинемия и уровень NT-proBNP.

Заключение. Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии, повышенного уровня эндотелина-1, Fas-L и NT-proBNP в сыворотке крови с тяжестью и характером течения ХСН у больных ИБС. Предложены индивидуальные значения интегрального показателя вероятности наступления НССС для мужчин и женщин, что обеспечивает инновационный подход к ранней диагностике и персонализированному лечению этих больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, маркеры прогрессирования, апоптоз кардиомиоцитов.

Введение

В настоящее время достаточно активно обсуждается роль апоптоза кардиомиоцитов в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. При манифестации ХСН морфологические признаки апоптоза, развивающегося в ответ на воздей-

ствие таких триггеров, как гипоксия, окислительный стресс, реперфузия и воспаление, обнаруживаются как в сосудах, так и в самом миокарде, что сопряжено с патологическим ремоделированием сердца [2]. Установлена активация апоптоза кардиомиоцитов при сердечно-сосудистой патологии, сопровождающейся развитием ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), в частности при ИБС у пациентов,

✉ Гракова Елена Викторовна, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

перенесших инфаркт миокарда (ИМ), отягощенный ХСН, дилатационной кардиомиопатии, миокардитах, аритмогенной дисплазией правого желудочка и др. [3, 4]. Ключевым патогенетическим механизмом развития запрограммированной гибели таргетных клеток признан Fas-опосредованный апоптоз, инициируемый растворимым Fas-лигандом (sFas-L), тогда как его ингибитором является растворимый Fas-рецептор (sFas-R) [5].

TNF- α запускает апоптоз через активацию специфического белка FAN (factor associated with neutral sphingomyelinase) [6]. Выявлено, что внешний путь индукции апоптоза начинается со взаимодействия экспрессированных на поверхности клеточной мембраны белков, относящихся к семейству Fas-рецепторов (Fas-R) со специальными лигандами (Fas-L) [7]. FasL-опосредованная программируемая гибель клеток связана с Т- или НК-клеточной цитотоксичностью, некоторыми видами патологического повреждения тканей и регуляцией лимфоцитарного гомеостаза. В функционировании системы Fas-R/Fas-L важным является уровень их выработки на клеточной мембране, а также способность клеток синтезировать эти белки и накапливать их в цитоплазме [8].

Гомоцистеин обладает способностью оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий артерии, индуцируя продукцию в нем тканевого фактора, усиливая митотическую активность сосудистых гладкомышечных клеток, агрегационную активность тромбоцитов, а также блокируя эндотелиальную NO-синтазу [9].

Установлено, что как мозговой (BNP), так и предсердный натрийуретический пептид, являясь аутокринными и паракринными нейрогормональными факторами, тормозят развитие апоптоза и гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, подавляя тем самым процессы фиброза миокарда [10–13]. Также показано, что степень повышения концентрации BNP в крови строго коррелирует с тяжестью ХСН [14], выраженностью как систолической [15], так и диастолической [16, 17] дисфункции ЛЖ.

Убедительно продемонстрировано, что у больных ИБС, осложненной ХСН на фоне перенесенного ИМ, в крови значительно повышается уровень эндотелина-1 [18], который вследствие мощного вазоконстрикторного действия существенно ингибирует инотропную функцию сердца. Помимо того, эндотелин-1 способствует ремоделированию сердца, стимулирует гипертрофию ЛЖ, нарушает процессы образования коллагена в миокарде и индуцирует развитие апоптоза кардиомиоцитов [19].

Учитывая отсутствие универсального маркера неблагоприятного прогноза при ХСН, большой интерес для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН представляет «многомаркерная» стратегия. Многомаркерный подход оправдан необычайной сложностью и

многогранностью биохимических взаимодействий, лежащих в основе патофизиологии ХСН. В то же время комбинированное использование нескольких параметров способно более точно отражать ключевые звенья патогенеза, а следовательно и течение заболевания у каждого конкретного пациента [20].

Существующие в настоящее время представления о механизмах инициации и развития апоптоза, последовательности каскада биохимических изменений в процессе запрограммированной гибели клеток-мишеней при манифестной ХСН крайне немногочисленны [21]. Достаточно противоречивы данные о роли запрограммированной гибели клетки в процессе постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ, развитии ишемической кардиомиопатии [22] и постинфарктной ХСН [23]. Особого рассмотрения требуют вопросы, касающиеся актуальной проблемы ишемического и (или) постинфарктного ремоделирования и роли апоптоза в этих процессах в качестве мишени целевого лекарственного воздействия [24–26]. Значение этого факта трудно переоценить для клинической кардиологии, поскольку он позволяет наметить перспективные пути антиапоптозной коррекции с использованием современных фармакологических средств [27].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи гипергомоцистеинемии, экспрессии эндотелина-1, TNF- α , sFas-L, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с тяжестью и характером течения ХСН у больных ИБС в процессе 12-месячного проспективного наблюдения для разработки модели прогноза вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) в зависимости от гендерной принадлежности.

Материал и методы

Проведено 12-месячное обсервационное исследование, включавшее 94 больных (60 мужчин и 34 женщины) с ИБС, ассоциированной с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA в возрасте ($59,2 \pm 7,7$) года; группу контроля составили 36 пациентов (17 мужчин и 15 женщин) сопоставимого возраста ($54,7 \pm 3,2$) года без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний внутренних органов. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2000). На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

Определение уровня sFas-L, гомоцистеина, эндотелина-1 и NT-proBNP в плазме крови в начале исследования и через 12 мес наблюдения проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа; оценивали также содержание холестерина (ХС), триацилглицеролов (ТГ), холестерина липо-

протеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), TNF- α , интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), VEGF, PDGF-AB, А-рецептора эндотелина-1 (ENDRA).

Все пациенты, включенные в исследование, после стабилизации клинического состояния на фоне проводимой 2-недельной терапии ХСН были разделены на три группы в зависимости от ФК, установленного в тесте с 6-минутной ходьбой и с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001). Таким образом, в группу 1 вошли 35 пациентов с ФК II ХСН (23 мужчины и 12 женщин), в группу 2 – 31 пациент с ФК III ХСН (22 мужчины и 9 женщин), в группу 3 – 28 пациентов с ФК IV ХСН (15 мужчин и 13 женщин).

Для оценки прогностической значимости изучаемых маркеров у больных ХСН обследованные были разделены по итогам годичного наблюдения на две группы: в группу А ($n = 49$; 52%) вошли пациенты с благоприятным течением заболевания и в группу Б ($n = 45$; 48%) – с неблагоприятным течением ХСН. Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа А), если в течение исследуемого периода на фоне адекватно проводимой терапии состояние здоровья пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамики, отсутствие симптомов декомпенсации ХСН и (или) снижения суммарного балла по ШОКС; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН; отсутствие снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН или его уменьшение; отсутствие НССС в течение всего периода наблюдения (фатальный и нефатальный ИМ, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

Критерии неблагоприятного течения ХСН (группа Б): рост суммарного балла ШОКС; увеличение ФК ХСН по NYHA; госпитализация по поводу декомпенсации ХСН; прогрессивное снижение ФВ ЛЖ; смерть либо другие НССС.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft, Inc.). Определяли медиану (Me), среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих значений был использован Н-критерий Краскела – Уоллеса с последующим post-hoc (множественным) сравнением между отдельными группами. Для сравнения мужчин и женщин был применен U-критерий Манна – Уитни. Анализ повторных измерений проводили с помощью критерия Вилкоксона. Для анализа качественных признаков использовался критерий хи-квадрат (χ^2), а post-hoc (множественное) сравнение проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера (Fisher exact, two-tailed) с поправкой Бонферрони. При построении с помощью программы MedCalc 15.2.2 характеристической кривой (ROC-кривая) определяли площадь (ROC-Area), ограниченную ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, которую представили со стандартным отклонением ($ROC-Area \pm S.E.$).

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, выделенных в зависимости от функционального класса ХСН и пола, представлена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Клинико-демографическая характеристика исследованных групп в зависимости от функционального класса ХСН и пола				
Показатель	Пол	ФК II	ФК III	ФК IV
Возраст, годы ($M \pm m$)	муж.	54,0 $\pm$ 0,8	54,7 $\pm$ 0,7	55,7 $\pm$ 1,1
	жен.	63,2 $\pm$ 0,9*	61,9 $\pm$ 1,0*	63,0 $\pm$ 0,7*
Общий холестерол, ($M \pm m$)	муж.	5,5 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,3
	жен.	4,9 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 0,3
Неблагоприятное течение ХСН (% , n)	муж.	34,8 (8)	31,8 (7)	53,3 (8)
	жен.	58,3 (7)	77,8 (7)*	61,5 (8)
АГ, 2-я степень (% , n)	муж.	39,1 (9)	36,4 (8)	6,7 (1)
	жен.	50,0 (6)	0,0 (0)*	7,7 (1)
АГ, 3-я степень (% , n)	муж.	60,9 (14)	63,6 (14)	93,3 (14)
	жен.	50,0 (6)	100,0 (9)*	92,3 (12)
Стенокардия напряжения II ФК (% , n)	муж.	87,0 (20)	0,0 (0)	0,0 (0)
	жен.	75,0 (9)	11,1 (1)	0,0 (0)
Стенокардия напряжения III ФК (% , n)	муж.	13,0 (3)	68,2 (15)	40,0 (6)
	жен.	25,0 (3)	88,9 (8)	23,1 (3)
Стенокардия напряжения IV ФК (% , n)	муж.	0,0 (0)	31,8 (7)	60,0 (9)
	жен.	0,0 (0)	0,0 (0)	76,9 (10)
ПКИС (% , n)	муж.	52,2 (12)	81,8 (18)	73,3 (11)
	жен.	66,7 (8)	77,8 (7)	61,5 (8)
Курение (% , n)	муж.	82,6 (19)	68,2 (15)	93,3 (14)
	жен.	8,3 (1)*	11,1 (1)*	23,1 (3)*

П р и м е ч а н и е. АГ – артериальная гипертония; ПКИС – постинфарктный кардиосклероз; * статистическая значимость ($p < 0,05$) различий с подгруппой мужчин.

В контрольной группе уровень sFas-L в крови колебался в ограниченных пределах, составив в среднем ($21,0 \pm 1,1$) пг/мл у мужчин и ($17,1 \pm 0,8$) пг/мл у женщин. Количественный анализ содержания в крови sFas-L у больных ХСН показал, что в исходном состоянии уровень этого медиатора существенно (более чем в 3–7 раз) и высоко статистически значимо ($p = 0,0063$) превышал таковой в контрольной группе. Так, у пациентов с умеренно выраженной ХСН II ФК концентрация sFas-L составила ($71,3 \pm 4,1$) пг/мл у мужчин и ($71,9 \pm 5,2$) пг/мл у женщин, а в группе с более тяжелой ХСН III ФК диагностировалось пятикратное повышение в крови уровня этого маркера, достигавшее ($98,9 \pm 4,0$) пг/мл у мужчин и ($107,5 \pm 4,7$) пг/мл у женщин. У больных с наиболее тяжелым течением ХСН IV ФК уровень sFas-L оказался наивысшим ($p < 0,005$), составив ($122,2 \pm 3,5$) пг/мл у мужчин и ($126,5 \pm 4,5$) пг/мл у женщин.

Содержание в сыворотке крови sFas-L у мужчин группы Б в начале ($107,33 \pm 5,13$) пг/мл и в конце проспективного наблюдения ($131,62 \pm 5,42$) пг/мл значительно превышало соответствующие значения такового в группе с благоприятным течением ХСН (на 24,9%; $p = 0,0015$ и 68,1%; $p < 0,0001$ соответственно) (табл. 2). При этом в группе Б к концу исследования наблюдалось статистически значимое повышение уровня sFas-L (в 1,2 раза) по отношению к исходному уровню ($p = 0,0078$). У женщин существенных различий в уровне экспрессии sFas-L между группами с различным течением ХСН не выявлено.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа уровня гомоцистеина, эндотелина-1, sFas-L и NT-proBNP в сыворотке крови в зависимости от характера течения ХСН ($M \pm m$)				
Показатель	Пол	Группа А Благоприятное течение ХСН	Группа Б Неблагоприятное течение ХСН	p (У-критерий Манна – Уитни)
Гомоцистеин, мкмоль/л	муж.	$17,59 \pm 0,14$	$21,70 \pm 1,04$	$< 0,0001$
	жен.	$17,82 \pm 0,23$	$22,76 \pm 0,97$	$0,0008$
Эндотелин-1, фмоль/мл	муж.	$0,64 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,06$	$0,0013$
	жен.	$0,70 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,05$	$0,0201$
sFas-L, пг/мл	муж.	$85,94 \pm 4,14$	$107,33 \pm 5,13$	$0,0015$
	жен.	$92,68 \pm 8,93$	$107,36 \pm 5,70$	$0,1766$
NT-proBNP, фмоль/мл	муж.	$357,03 \pm 9,25$	$427,30 \pm 8,52$	$< 0,0001$
	жен.	$354,25 \pm 18,58$	$425,86 \pm 9,86$	$0,0031$

При построении так называемой характеристической кривой (ROC-анализ) была подтверждена высокая значимость исходного уровня sFas-L в прогнозе НССС (ROC-Area $\pm$ S.E. составила $0,71 \pm 0,05$; 95%-й ДИ = $0,60–0,81$; $p = 0,0005$). Установлено, что уровень sFas-L, превышающий 99,9 пг/мл, позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 69%, специфичность – 63%) прогнозировать НССС у больных ХСН в течение года (табл. 3). В частности,

у пациентов с уровнем sFas-L $\leq 99,1$ пг/мл неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года развились в 20% (6) случаев, а у больных с sFas-L $> 99,1$ пг/мл таковые регистрировались в три раза чаще ($p = 0,0041$) – 57% (17) случаев. У женщин существенных различий вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня экспрессии sFas-L ($Me = 107,4$ пг/мл) не обнаружено.

Таблица 3

Вероятность развития НССС в течение года в зависимости от уровня маркеров в крови					
Маркер	Уровень в крови	Частота НССС		Чувстви- тельность	Специ- фичность
		мужчины	женщины		
Гомоцистеин, мкмоль/л	18,7	59% ($p = 0,0026$)	94% ($p = 0,0008$)	71%	90%
	$< 18,7$	21%	39%		
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,65	55% ($p = 0,0067$)	н.д.	84%	65%
	$< 0,65$	19%	н.д.		
NT-proBNP, фмоль/мл	389,0	60% ($p = 0,0013$)	82% ($p = 0,013$)	76%	76%
	$< 389,0$	17%	47%		
sFas-L, пг/мл	99,9	57% ($p = 0,0041$)	н.д.	69%	63%
	$< 99,9$	20%	н.д.		

Анализ уровня гомоцистеина в сыворотке крови в контрольной группе показал незначительные колебания такового, составив в среднем у мужчин ($8,8 \pm 0,7$) и ($7,4 \pm 0,3$) мкмоль/л у женщин. У больных с ХСН II–IV ФК уровень гомоцистеина в плазме крови оказался в 2–3 раза выше по сравнению с контролем независимо от пола. При этом в группе мужчин с ХСН IV ФК отмечалась наиболее выраженное увеличение концентрации гомоцистеина в крови по сравнению со II ФК ($21,5 \pm 1,3$) мкмоль/л против ($17,6 \pm 0,3$) мкмоль/л; $p = 0,0043$.

Анализ ассоциации уровня гомоцистеина в плазме крови с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале исследования таковой значительно превышал аналогичный показатель в группе А: на 23,4% у мужчин ($p < 0,0001$) и 27,7% ($p = 0,0008$) у женщин (см. табл. 2).

К концу исследования уровень гомоцистеина у больных ХСН группы Б с неблагоприятным течением заболевания существенно превышал (в 1,2 раза) исходный показатель ($p < 0,01$), составив ($26,12 \pm 0,88$) мкмоль/л у мужчин и ($27,81 \pm 0,63$) мкмоль/л у женщин. У пациентов группы А с благоприятным течением заболевания в динамике отмечалось умеренное снижение концентрации гомоцистеина по сравнению с началом периода наблюдения ($(17,11 \pm 0,11)$ мкмоль/л у мужчин и ($17,52 \pm 0,31$) мкмоль/л у женщин).

Высокие чувствительность и специфичность, установленные в ходе ROC-анализа, позволяют

рассматривать гипергомоцистеинемию в качестве предиктора НССС у больных, перенесших инфаркт миокарда. ROC-Area $\pm$ S.E. для гомотеистеинемии составила $0,86 \pm 0,04$ (95%-й ДИ = $0,79-0,94$; $p < 0,0001$) (см. табл. 3). При этом выявлено, что уровень гомотеистеина $> 18,5$ мкмоль/л позволил с наибольшей точностью (чувствительность – 71%, специфичность – 90%) прогнозировать НССС у больных ХСН. При оценке вероятности развития НССС у больных, содержание в крови гомотеистеина которых было $\leq 18,2$ мкмоль/л, зарегистрировано, что таковые развились в 21% (7) случаев. У больных, уровень данного маркера которых превышал $18,2$ мкмоль/л, НССС в течение года развивались в 1,8 раз чаще ($p = 0,0026$) – у 59% (16) больных.

В контрольной группе содержание в крови эндотелина-1 в среднем было на уровне ($0,3 \pm 0,01$) фмоль/мл у мужчин и ($0,3 \pm 0,03$) фмоль/мл у женщин. У пациентов всех групп (ХСН II–IV ФК) его содержание в крови нарастало пропорционально тяжести ФК ХСН: в группе 1 (ХСН II ФК) концентрация эндотелина-1 почти в два раза превышала таковую в контрольной группе, составив ($0,5 \pm 0,03$) фмоль/мл у мужчин и ($0,6 \pm 0,05$) фмоль/мл у женщин. При наиболее тяжелом течении ХСН (IV ФК) уровень эндотелина-1 достигал ($1,1 \pm 0,1$) фмоль/мл у мужчин и ($1,0 \pm 0,1$) фмоль/мл у женщин, более чем в три раза превышая ($p < 0,0001$) таковой в контрольной группе. Существенные различия в концентрации эндотелина-1 в группах больных ХСН обнаружены только у мужчин II и IV ФК ($p = 0,0002$).

Установлено, что у пациентов в группе Б (неблагоприятное течение) исходный уровень эндотелина-1 в сыворотке крови статистически значимо превышал таковой в группе А: на 42,2% у мужчин ($p = 0,0013$) и 35,7% у женщин ($p = 0,0201$). В динамике 12-месячного проспективного наблюдения у больных в группе Б произошло значимое ($p < 0,01$) повышение экспрессии эндотелина-1 (в 1,22 раза у мужчин и в 1,25 раза у женщин) по отношению к исходному уровню, в то время как у пациентов группы А (благоприятное течение ХСН) уровень активности данного пептида значимо не изменялся.

ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности прогнозирования НССС по содержанию в крови эндотелина-1 позволил установить прогностическую значимость данного маркера: ROC-Area $\pm$ S.E. составила $0,76 \pm 0,05$ (95%-й ДИ = $0,66-0,86$; $p < 0,0001$) (см. табл. 3). При этом уровень эндотелина-1 $> 0,65$ фмоль/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 84%, специфичность – 65%) прогнозировать НССС у больных ХСН.

Оценка вероятности развития НССС у мужчин в зависимости от уровня экспрессии эндотелина-1 показала, что у больных с ХСН, у которых концентрация данного белка в сыворотке крови не превышала $0,6$ фмоль/мл, НССС регистрировались

в 3,5 раза реже ($p = 0,0067$) по сравнению с пациентами, у которых содержание такового было $> 0,6$ фмоль/мл – в 19% (5) и 55% (18) случаев соответственно. У женщин существенных различий вероятности развития НССС в течение года в зависимости от уровня экспрессии эндотелина-1 ($Me = 0,9$ фмоль/мл) не обнаружено.

Уровень NT-proBNP в контрольной группе у мужчин и у женщин был на уровне ($81,8 \pm 9,1$) и ($44,3 \pm 3,3$) фмоль/мл соответственно. У больных ИБС, отягощенной ХСН, содержание NT-proBNP в крови колебалось на более высоком уровне (от $(348,9 \pm 12,2)$ фмоль/мл у женщин с ХСН II ФК до $(430,8 \pm 11,5)$ фмоль/мл у мужчин с ХСН IV ФК), по своим средним значениям существенно преобладая над таковыми в контрольной группе как у мужчин, так и у женщин. В частности, в группе 1 (ХСН II ФК) – в 4,3 раза ($p = 0,0002$) и 7,9 раза ($p = 0,019$), в группе 2 (ХСН III ФК) – в 4,7 раза ($p < 0,0001$) и 9,7 раза ($p < 0,0001$), в группе 3 (ХСН IV ФК) – в 5,3 раза ($p < 0,0001$) и 9,7 раза ($p < 0,0001$) соответственно. У мужчин с ХСН IV ФК уровень данного пептида был значимо выше по сравнению с показателями у пациентов II ФК ($(430,8 \pm 11,5)$ фмоль/мл и $(354,5 \pm 12,0)$ фмоль/мл соответственно, $p = 0,017$), у женщин данное соотношение составило $(428,1 \pm 17,4)$ фмоль/мл и $(348,9 \pm 12,2)$ фмоль/мл соответственно. В свою очередь у мужчин с ХСН IV ФК концентрация данного пептида умеренно возрастала по сравнению с таковой в группе с ХСН III ФК ($(430,8 \pm 11,5)$ фмоль/мл и $(382,9 \pm 12,1)$ фмоль/мл соответственно).

Анализ ассоциации уровня NT-proBNP с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале наблюдения уровень значимо превышал таковой в группе А у мужчин ($427,30 \pm 8,52$) фмоль/мл и $(357,03 \pm 9,25)$ фмоль/мл соответственно, $p < 0,0001$ и женщин $(425,86 \pm 9,86)$ фмоль/мл и $(354,25 \pm 18,58)$ фмоль/мл соответственно, $p = 0,0031$) (см. табл. 2). В динамике через 12 мес у больных группы Б отмечалось умеренное увеличение экспрессии NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем (н.д.). При благоприятном течении ХСН (группа А) через 12 мес наблюдения существенных изменений в уровне пептида в крови по отношению к исходному периоду наблюдения не произошло.

ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности прогнозирования НССС по значениям NT-proBNP и ФВ ЛЖ выявил большую прогностическую значимость биохимического маркера: площадь под кривой (ROC-Area $\pm$ S.E.) для NT-proBNP составила $0,83 \pm 0,04$ (95%-й ДИ = $0,75-0,914$; $p < 0,0001$), для ФВ ЛЖ ROC-Area $\pm$ S.E. = $0,63 \pm 0,06$ (95%-й ДИ = $0,52-0,74$; $p = 0,0325$). Уровень NT-proBNP $> 395,5$ фмоль/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 76%, специфичность – 76%) прогнозировать наступление НССС у больных ХСН.

По данным анализа вероятности развития НССС (прогрессирование ХСН, повторный ИМ, летальность) у пациентов мужского пола выявлено, что у лиц с уровнем в крови NT-proBNP, не превышающем 389,0 фмоль/мл, НССС регистрировались в 17% (5) случаев, тогда как у больных с уровнем NT-proBNP в сыворотке крови > 389,0 фмоль/мл, таковые наступали в 3,5 раза ($p = 0,0013$) чаще – в 60% (18) случаев. У женщин в группе с уровнем NT-proBNP ≤ 413,0 фмоль/мл НССС развились у 47% (у 8 из 17) больных ХСН, тогда как при концентрации NT-proBNP > 413,0 фмоль/мл – у 82% (у 14 из 17). Следовательно, вероятность развития НССС у женщин при уровне NT-proBNP > 413,0 фмоль/мл оказалась существенно больше ($p = 0,0413$), чем при концентрации ≤ 413,0 фмоль/мл.

Метод логистической регрессии достаточно часто используется в клинических исследованиях. Для моделирования в нашем исследовании использовался модуль «Нелинейное оценивание» (nonlinear estimation) с функцией quick logit regression. В результате применения данного метода моделирования были получены логистические модели оценки вероятности наступления НССС в течение 12 мес. Процедура моделирования включала первоначально выбор наиболее значимого предиктора из всех исследованных (табл. 4, 5).

Т а б л и ц а 4

Результаты ROC-анализа в прогнозе НССС у мужчин с ХСН			
Показатель	ROC-Area ± S.E	95%-й ДИ	p
MOD 3	0,91 ± 0,04	0,83–0,99	0,0000
MOD 2	0,90 ± 0,04	0,81–0,98	0,0000
MOD 1	0,88 ± 0,05	0,79–0,97	0,0000
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,86 ± 0,05	0,76–0,96	0,0000
PDGF-AB, пг/мл	0,66 ± 0,07	0,51–0,80	0,0000
ЛП, мм	0,72 ± 0,07	0,59–0,85	0,0041
ТГ, ммоль/л	0,51 ± 0,08	0,36–0,66	0,0432

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 5: MOD – модель, включающая в себя переменные для анализа; PDGF-AB – тромбоцитарный фактор роста AB; ЛП – левое предсердие.

Таблица 5

Результаты ROC-анализа в прогнозе НССС у женщин с ХСН			
Показатель	ROC-Area ± S.E.	95% ДИ	p
MOD 3	0,93 ± 0,04	0,85–1,01	0,0000
MOD 2	0,91 ± 0,06	0,80–1,02	0,0001
MOD 1	0,89 ± 0,06	0,78–1,01	0,0002
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,85 ± 0,06	0,73–0,98	0,0008
TNF-α, пг/мл	0,63 ± 0,10	0,44–0,83	0,2072
ЛП, мм	0,47 ± 0,10	0,27–0,67	0,7869
Креатинин, ммоль/л	0,38 ± 0,10	0,19–0,57	0,2488

Для мужчин им оказался уровень гомоцистеина в сыворотке крови ($\chi^2 = 32,222$; $p < 0,0000001$). Затем методом пошагового включения (forward stepwise) был выбран второй предиктор – концентра-

ция в сыворотке крови PDGF-AB. Модель (MOD 1), включающая в себя эти две переменные, обладала более высокой статистической значимостью по сравнению с монопараметрической ($\chi^2 = 35,376$; $p < 0,0000001$). Перебор остальных независимых переменных позволил включить еще диаметр левого предсердия (MOD 2; $\chi^2 = 38,527$; $p < 0,0000001$) и триглицериды. Окончательные значения статистической значимости модели оценки вероятности наступления неблагоприятных событий в течение 12 мес наблюдения (MOD 3), включающую указанные предикторы, характеризуется $\chi^2 = 40,871$; $p < 0,0000001$.

Для женщин наиболее значимым предиктором также оказалась гомоцистеинемия ($\chi^2 = 16,331$; $p = 0,00007$). Затем методом forward stepwise был выбран второй предиктор – уровень в сыворотке крови TNF-α. Модель, включающая в себя эти две переменные, обладала более высокой статистической значимостью по сравнению с монопараметрической ($\chi^2 = 20,068$; $p = 0,00006$). Поиск среди остальных независимых переменных позволил включить еще диаметр ЛП и содержание креатинина в крови. Окончательные значения статистической значимости модели оценки вероятности наступления НССС в течение 12 мес для женщин, включающую указанные предикторы, характеризуется $\chi^2 = 25,155$; $p = 0,000047$. Таким образом, были получены формулы для расчета индивидуальных значений интегрального показателя вероятности наступления НССС для мужчин и женщин:

$$Y_{(\text{муж.})} = -43,35 + 2,34 \times \text{гомоцистеин (мкмоль/л)} - 0,06 \times \text{PDGF-AB (пг/мл)} + 0,15 \times \text{ЛП (мм)} - 1,15 \times \text{ТГ (ммоль/л)}.$$

$$Y_{(\text{жен.})} = -31,45 + 2,97 \times \text{гомоцистеин (мкмоль/л)} - 0,56 \times \text{TNF-}\alpha \text{ (пг/мл)} - 0,20 \times \text{ЛП (мм)} - 0,11 \times \text{креатинин (ммоль/л)}.$$

Результаты настоящего исследования, касающиеся большей точности многомаркерной стратегии стратификации риска НССС больных ХСН, в целом согласуются с данными, полученными в ряде хорошо организованных пилотных исследований [28, 29].

Заключение

Таким образом, предикторами НССС у мужчин с ИБС являются повышенная экспрессия гомоцистеина, NT-proBNP, sFas-лиганда и эндотелина-1, а у женщин с ИБС – гипергомоцистеинемия, повышенное содержание в сыворотке крови NT-proBNP и эндотелина-1. Многомаркерная панель, включающая сывороточный уровень гомоцистеина, PDGF-AB, ТГ и размера ЛП у мужчин, а также сывороточный уровень гомоцистеина, TNF-α, креатинина и размера ЛП у женщин, по своей прогностической значимости превосходит информативность каждого из указанных маркеров НССС, рассматриваемых в отдельности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Eltyeb A., Graham S. Apoptosis in chronic heart failure // *Cardiology*. 2007. V. 114 (3). P. 375–379. doi:10.1016/j.ij-card.2005.11.073
2. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction // *Eur. J. of Heart Failure*. 2009. V. 11, № 1. P. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
3. Lockshin R.A., Zakeri Z. Caspase-independent cell deaths // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2002. V. 14. P. 727–733. doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00383-6
4. Хлапов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжнин В.В., Мустафина Л.Р., Шитулин В.М., Новицкий В.В. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008. Т. 7, № 3. С. 33–37.
5. Stephanou A., Scarabelli T.M., Brar B.K. et al. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701 // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 28340–28347. doi.org/10.1074/jbc.m101177200
6. Adam-Klages S., Adam D., Weigmann K. et al. FAN, a novel WD-repeat protein, couples the p55 TNF-receptor to neutral sphingomyelinase // *Cell* 1996. V. 86. P. 937–947. doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80169-5
7. Gang L., Huhua L., Liangming W. Serum levels of soluble Fas ligand and soluble Fas receptor in patients with chronic congestive heart failure // *Clin. Med. Sci. J.* 2002. V. 17 (4). P. 258.
8. Atasoy P., Bozdogan O., Ereku S. et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // *Gynecologic Oncology*. 2003. V. 91 (2). P. 309–317. doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00411-6
9. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия и ремоделирование артерий у больных хроническими формами ИБС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2007. 26 с.
10. Okubo S., Tanabe Y., Takeda K. et al. Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemiareperfusion in rabbits: role of delta-opioid receptor // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 287. P. H1786–H1791. doi.org/10.1152/ajpheart.01143.2003
11. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжнин В.В., Тарасов Н.И. и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGFbasic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 // *Сибирский медицинский журнал*. 2015. Т. 30, № 2. С. 50–60.
12. Калюжнин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2014. Т. 13, № 6. С. 57–71.
13. Kasama S., Furuya M., Toyama T. et al. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction // *European Heart Journal*. 2008. V. 29 (12). P. 1485–1494. doi.org/10.1093/eurheartj/ehn206
14. Denus S., Pharand C., Williamson D. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure // *Chest*. 2004. V. 125. P. 652–668. doi.org/10.1378/chest.125.2.652
15. Bay M., Kirk V., Parner J. et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function // *Heart*. 2003. V. 89. P. 150–154. doi.org/10.1136/heart.89.2.150
16. O'Donoghue M., Chen A., Baggish A.L. et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // *J. Card. Fail.* 2005. V. 11 (Suppl. 5). P. 9–14. doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.011
17. Калюжнин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск: Изд-во ТПУ, 2007. 212 с.
18. Horio T. Heart failure and circulatory peptides // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2005. V. 94. P. 201–207.
19. Карнов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // *Журнал сердечная недостаточность*. 2002. Т. 3, № 1. С. 22–25.
20. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Роль маркеров органного повреждения у больных ХСН // *Кардиология*. 2014. Т. 55, № 1. С. 33–37.
21. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction // *Eur. J. of Heart Failure*. 2009. V. 11, № 1. P. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
22. Han H., Long H., Wang H. et al. Progressive apoptotic cell death triggered by transient oxidative insult in H9c2 rat ventricular cells: a novel pattern of apoptosis and the mechanisms // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 286. P. H2169–H2182. doi.org/10.1152/ajpheart.00199.2003
23. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure // *Cardiovasc. Res.* 2000. V. 45. P. 704–712. doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00348-x
24. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжнин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // *Терапевтический архив*. 2004. Т. 76, № 9. С. 62–65.
25. Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J., Clerk A. et al. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16 (5). P. 494–508. doi: 10.1002/ejhf.62.
26. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем NT-proBNP снижает риск смерти и частоту

- госпитализаций у больных после декомпенсации сердечной недостаточности // Журнал сердечная недостаточность. 2015. Т. 16, № 4 (91). С. 204–217.
27. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A., Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure // Clin. Chim. Acta. 2015. V. 443. P. 71–77. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
28. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник. 2014. № 4. С. 100–107.
29. de Antonio M., Lupon J., Galan A., Vila J., Urrutia A., Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure // Am. Heart J. 2012. V. 163 (5). P. 821–828. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.004.

Поступила в редакцию 12.01.2016 г.

Утверждена к печати 25.01.2016 г.

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии, заслуженный деятель науки РФ (г. Томск).

Гракова Елена Викторовна (✉) – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Березикова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики НГМУ (г. Новосибирск).

Шилов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии НГМУ (г. Новосибирск).

Копьева Кристина Васильевна – очный аспирант отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

✉Гракова Елена Викторовна, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

НИИ кардиологии, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; НГМУ, 630021, г. Новосибирск, Красный пр., 52.

EARLY MARKERS OF PROGRESSION OF HEART FAILURE AND APOPTOSIS: THEIR ROLE IN PREDICTING THE RISK OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

Teplyakov A.T.¹, E.V. Grakova E.V.¹, Berezikova E.N.², Shilov S.N.², Kopeva K.V.¹, Kalyuzhin V.V.³

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the interrelation between hyperhomocysteinemia, the expression of endothelin-1, Fas-ligand (Fas-L), atrial natriuretic peptide (NT-proBNP) and the severity and course of chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease (CHD) during the 12-month prospective study to develop forecasting models of the probability of adverse cardiovascular events depending on gender. **Materials and methods.** The study included 94 patients with CHF. The control group included 32 people who did not have cardiovascular disorders. At baseline and after 12 months of observation in the blood serum levels of sFas-L, homocysteine, endothelin-1 and NT-proBNP were measured by enzyme-linked immunosorbent solid phase assay. **Results.** It is established that predictors of adverse cardiovascular events in men with coronary artery disease are elevated serum levels of homocysteine, the increased expression of NT-proBNP, platelet-derived growth factor AB (PDGF-AB) associated with the size of the left atrium and hypertriglyceridemia when in women are hyperhomocysteinemia with increased expression of NT-proBNP, and TNF- α , as well as the enlarged size of the left atrium and hypercreatininemia. The most informative indicators of prognosis of cardiovascular complications in patients with CHF are homocysteinemia and the level of NT-proBNP. **Conclusion.** It is established that there is the interrelation between hyperhomocysteinemia, elevated levels of endothelin-1, Fas-L and NT-proBNP in the blood serum with the severity and course of CHF in patients

with coronary artery disease. Proposed individual values of the integral index of the probability of occurrence of adverse cardiovascular events for men and women that provides the innovative approach to personalize preventive treatment of these patients.

KEY WORDS: ischemic heart disease; chronic heart failure; early markers of progression; apoptosis of cardiomyocytes.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 37–46

References

1. Eltyeb A., Graham S. Apoptosis in chronic heart failure. *Cardiology*, 2007, vol. 114 (3), pp. 375–379. doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.073
2. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction. *Eur. J. of Heart Failure*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
3. Lockshin R.A., Zakeri Z. Caspase-independent cell deaths. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2002, vol. 14, pp. 727–733. doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00383-6
4. Khlapov A.P., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Mustafina L.R., Shipulin V.M., Novitsky V.V. Rol' apoptoza kardiomiocitov v mehanizmah ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda [The role of cardiomyocyte apoptosis in mechanisms of ischemic myocardial remodeling] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2008, vol. 7, no. 3, pp. 33–37 (in Russian).
5. Stephanou A., Scarabelli T.M., Brar B.K. et al. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, pp. 28340–28347. doi.org/10.1074/jbc.m101177200
6. Adam-Klages S., Adam D., Weigmann K. et al. FAN, a novel WD-repeat protein, couples the p55 TNF-receptor to neutral sphingomyelinase. *Cell*, 1996, vol. 86, pp. 937–947. doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80169-5
7. Gang L., Huhua L., Liangming W. Serum levels of soluble Fas ligand and soluble Fas receptor in patients with chronic congestive heart failure. *Clin. Med. Sci. J.*, 2002, vol. 17 (4), pp. 258.
8. Atasoy P., Bozdogan O., Ereku S. et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecologic Oncology*, 2003, vol. 91 (2), pp. 309–317. doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00411-6
9. Soboleva E.V. Gomocisteinemiya i remodelirovanie arterij u bol'nyh hronicheskimi formami IBS. *Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [Homocysteinemia and remodeling of arteries in patients with chronic forms of coronary heart disease. Diss. cand. med. sci.]. Samara, 2007. 26 p. (in Russian).
10. Okubo S., Tanabe Y., Takeda K. et al. Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemiareperfusion in rabbits: role of delta-opioid receptor. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, vol. 287, pp. H1786–H1791. doi.org/10.1152/ajpheart.01143.2003
11. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kalyuzhin V.V., Tarasov N.I. et al. Pushnikova E.Yu., Andrianova A.V., Sinkova M.N., Isakov L.K. Novye vozmozhnosti v diagnostike dekompensovannoj serdechnoj nedostatochnosti: klinicheskoe znachenie faktorov rosta VEGF, PDGF-AB, FGFbasic, tkanevogo ingibitora matriksnyh metalloproteinaz 1 i lipoproteinassociirovannoj fosfolipazy A2 [New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGFbasic, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and lipoprotein-associated phospholipase A2]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Tomsk)*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 50–60 (in Russian).
12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bespalova I.D., Kalyuzhina Ye.V. K voprosu ob ishemicheskoy disfunkcii miokarda [Toward the question of ischemic myocardial dysfunction]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 57–71 (in Russian).
13. Kasama S., Furuya M., Toyama T. et al. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2008, vol. 29 (12), pp. 1485–1494. doi.org/10.1093/eurheartj/ehn206
14. Denus S., Pharand C., Williamson D. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest*, 2004, vol. 125, pp. 652–668. doi.org/10.1378/chest.125.2.652
15. Bay M., Kirk V., Parner J. et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*, 2003, vol. 89, pp. 150–154. doi.org/10.1136/heart.89.2.150
16. O'Donoghue M., Chen A., Baggish A.L. et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J. Card. Fail.*, 2005, vol. 11 (Suppl. 5), pp. 9–14. doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.011
17. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Vechersky Y.Y., Khlapov A.P., Kolesnikov R.N. Diastola serdca. Fiziologiya i klinicheskaja patofiziologiya [Diastole of the heart. Physiology and clinical pathophysiology]. Tomsk, TPU Publ., 2007. 212 p. (in Russian).
18. Horio T. Heart failure and circulatory peptides. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*, 2005, vol. 94, pp. 201–207.
19. Karpov Yu.A. Rol' nejrogumoral'nyh sistem v razvitii i progressirovanii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti: jendotelial'nye faktory [The role of neuroendocrine systems in the development and progression of chronic heart failure: endothelial factors]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2002, vol. 3, no. 1, pp. 22–25 (in Russian).
20. Koshkina D.E., Skvorcov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Ju., Tereshhenko S.N. Rol' markerov organnogo povrezhdeniya u bol'nyh HSN [The role of markers of organ damage in patients with CHF]. *Kardiologiya*, 2014, vol. 55, no. 1, pp. 33–37 (in Russian).

21. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction. *Eur. J. of Heart Failure*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003
22. Han H., Long H., Wang H. et al. Progressive apoptotic cell death triggered by transient oxidative insult in H9c2 rat ventricular cells: a novel pattern of apoptosis and the mechanisms. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, vol. 286, pp. H2169–H2182. doi.org/10.1152/ajpheart.00199.2003
23. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 2000, vol. 45, pp. 704–712. doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00348-x
24. Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L., Rybalchenko E.V., Shilov S.N. Ocenka vlijanija karvedilola, atenolola i ih kombinacii s fozinoprilom na variabel'nost' ritma serdca, kliniko-funkcional'nyj status i kachestvo zhizni bol'nyh s postinfarktnoj disfunkciej levogo zheludochka [Effects of carvedilol, atenolol and their combination with fozinopril on cardiac rhythm variability, clinicofunctional status and quality of life in patients with postinfarction left ventricular dysfunction]. *Terapevticheskij arkhiv*, 2004, vol. 76, no. 9, pp. 62–65 (in Russian).
25. Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J., Clerk A. et al. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.*, 2014, vol. 16(5), pp. 494–508. doi: 10.1002/ejhf.62.
26. Skvortsov A.A., Koshkin D.E., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Terapija pod kontrolem NT-proBNP snizhaet risk smerti i chastotu gospitalizacij u bol'nyh posle dekompensacii serdechnoj nedostatochnosti [Therapy under the control of NT-proBNP reduces the risk of death and frequency of hospitalizations in patients after decompensation of heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2015, vol. 16, no. 4 (91), pp. 204–217 (in Russian).
27. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A., Aukrust P., Askevold E.T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin. Chim. Acta.*, 2015, vol. 443, pp. 71–77. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
28. Protasov V.N., Skvortsov A.A., Koshkin D.E., Marusov O.Yu., Tereshchenko S.N. Ispol'zovanie sovremennyh biomarkerov v stratifikacii riska pacientov s serdechnoj nedostatochnost'ju [The use of modern biomarkers in the risk stratification of patients with heart failure]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2014, no. 4, pp. 100–107 (in Russian).
29. de Antonio M., Lupon J., Galan A., Vila J., Urrutia A., Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am. Heart J.*, 2012, vol. 163(5), pp. 821–828. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.004.

Teplyakov Aleksandr T., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Grakova Elena V. (✉), Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Berezikova Ekaterina N., Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Shilov Sergey N., Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Kopeva Christina V., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Kalyuzhin Vadim V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Grakova Elena V.**, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ МАЗЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ AG/ТАГА И ХИТОЗАН-ГЕЛЯ НА ЛЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Попова Т.В.¹, Толстикова Т.Г.², Летягин А.Ю.¹, Жукова Н.А.², Бгатова Н.П.¹,
Рачковская Л.Н.¹, Котлярова А.А.¹, Бурмистров В.А.

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ), г. Новосибирск

² Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова (НИОХ) СО РАН, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценка регенерирующей активности двухкомпонентной пасты на основе серебросодержащего тонкодисперсного сорбента и геля хитозана.

Материал и методы. Для исследования была взята новая оригинальная субстанция, состоящая из двух компонентов: тонкодисперсного серебросодержащего сорбента и геля хитозана в соотношении 1:1. Взятый для исследования новый сорбционный агент представляет собой кремнийсодержащий термоактивированный гидроксид алюминия, модифицированный серебросодержащим компонентом. Эксперимент проводили на 48 крысах-самках породы Вистар на моделях: скальпированная рана (отсечение участка кожи размером 30–40 мм² на депилированной боковой поверхности) и химический ожог (нанесение 1–2 капель 70%-й серной кислоты на боковую депилированную поверхность тела). Регенерирующую активность оценивали по уменьшению площади раневой поверхности, фиксируя динамику рубцевания с использованием гистологических методов (на парафиновых срезах толщиной 4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, и на полутонких срезах, окрашенных толуидиновым синим).

Результаты. Разработанная композиция (паста) на основе тонкодисперсного серебросодержащего сорбента и геля хитозана ускоряла (на 3 сут) процесс репаративной регенерации ткани на модели химического ожога, способствовала формированию в коже структур по типу гранулем, но без признаков перифокального воспаления. На модели скальпированных ран мазевая композиция не стимулировала скорость регенерации.

Заключение. Разработанная субстанция (паста) эффективна в первой фазе раневого процесса, что показано на скальпированных и ожоговых ранах, поскольку гидрофильная основа обладала большой сорбционной емкостью. Использованный в чистом виде сорбционный компонент в виде сухого порошка оказывал травмирующее действие на раневые поверхности, однако этот факт негативного влияния был нивелирован в композиционном средстве соединением гидрофильной мазевой основы с гелем хитозана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регенерация, раны, химический ожог, серебросодержащие сорбенты.

Введение

Проблема лечения раневых поверхностей была и остается актуальной. В частности, высыхание раны, как и локальное применение лекарственных средств может оказывать повреждающее действие на процесс заживления. Несмотря на разработку новых методов лечения (лазеро-, магнитотерапия, управляемая антибактериальная среда, гипербарическая оксигенация и др.), использование мазевых

повязок продолжает оставаться основным методом лечения ран благодаря доступности, простоте применения и экономической целесообразности [1–3].

На первой стадии раневого процесса основными задачами терапии являются: подавление инфекции, нормализация местного гомеостаза, удаление некротических тканей, адсорбция токсического раневого отделяемого, купирование болевого синдрома [4]. Поэтому мазевая основа должна сочетать свойства гидрофильной гипертонической полимерной основы (полиэтиленоксид, проксанол),

✉ Попова Татьяна Викторовна, argentum.popova@mail.ru

должна поглощать экссудат, обеспечивать хорошее растекание по раневой поверхности, ее смачивание и проникновение в раневые полости [5].

В качестве аппликационного средства перспективно использование сорбционных препаратов (углеродные, минеральные сорбенты) [6, 7], имеющих достаточно высокую сорбционную поверхность, а также возможность работы в режиме сорбции – десорбции при их модификации биологически активными веществами. Является доказанным факт эффективности применения сорбентов в условиях раневого процесса, однако необходимо углубленное изучение регенерирующей активности самого средства и влияние препарата на формирование структуры рубца.

В связи с этим целью исследования стала оценка регенерирующей активности двухкомпонентной пасты на основе серебросодержащего тонкодисперсного сорбента и геля хитозана [8–11]. Для оценки действия препарата также исследовались его составляющие по отдельности в виде групп сравнения.

Материал и методы

Для исследования была взята новая оригинальная субстанция, состоящая из двух компонентов: тонкодисперсного серебросодержащего сорбента (Ag/ТАГА) и геля хитозана в соотношении 1:1. Исходный сорбент представляет собой термоактивированный гидроксид алюминия (ТАГА) с нанесенным на его поверхность кремнийорганическим полимером – полиметилсилоксаном. Серебросодержащий сорбент (Ag/ТАГА) был разработан в ФБГНУ «НИИКЭЛ» совместно с ООО «Вектор-Вита» (г. Новосибирск). Сорбент получали путем физической адсорбции препарата серебра «Арговит-С» на поверхность ТАГА. Источником серебра был раствор препарата «Арговит-С», представляющий собой водную дисперсию 20%-го поливинилпирролидона медицинского (поливидона) (молекулярная масса 8000 ± 2000) и 1%-го серебра азотнокислого с размером частиц серебра 2–5 нм, разрешенного к использованию внутрь в качестве биологически активной добавки (разработка ООО «Вектор-Вита»). Имеются данные, подтверждающие эффективность препарата «Арговит-С» при лечении поверхностных ран [12].

Исследования регенерирующей активности двухкомпонентной пасты выполняли на базе лаборатории фармакологических исследований отдела медицинской химии ФГБУН «НИОХ» СО РАН (г. Новосибирск). Эксперимент проводили на 48 крысах-самках породы Вистар массой (200 ± 2) г с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС). Использовались две модели: 1) скальпированные раны (отсечение участка кожи размером 30×40 мм² на депилированной боковой поверхности) [13]; 2) хи-

мический ожог (нанесение 1–2 капель 70%-й серной кислоты на боковую депилированную поверхность тела) [14].

В рамках каждой модели было сформировано по четыре группы крыс, каждая из шести особей: I группа – контроль (без лечения); II группа – лечение гелем хитозана, III группа – лечение пастой (Ag/ТАГА и гелем хитозана в соотношении 1:1); IV группа – лечение сорбентом Ag/ТАГА в виде сухого порошка (присыпки). Контуры раневой поверхности срисовывали на стерильную прозрачную пленку (скальпированные раны: 1-е, 8-е сут; химический ожог: 1-е сут, 8-е, 15-е сут) до момента появления первого сформированного рубца в каждой группе. После чего ежедневно отмечали динамику рубцевания (скальпированные раны: 12-е–14-е сут; химический ожог: 13-е–26-е сут). Общая продолжительность эксперимента 26 сут.

Площадь раневой поверхности определяли по формуле: $S = \pi \times A \times B$, где $\pi = 3,1415$; A – значение большой полуоси; B – длина малой полуоси. Статистическую оценку данных проводили с использованием программ Excel 2013 и Statistica 8.0, сравнение групп проводили с помощью непараметрических методов анализа по двустороннему критерию Манна – Уитни.

Животных выводили из эксперимента (на 26-е сут) передозировкой ингаляционного наркоза и забирали для морфологического исследования полоску кожи в области сформированного рубца, которую подвергали стандартной обработке по общепринятой методике [15] на гистологическом комплексе «MICROM» с последующей заливкой в парафиновые и эпоксидные блоки. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а полутонкие срезы – толудиновым синим.

Результаты

Динамика заживления скальпированных и ожоговых раневых поверхностей

На основании данных, полученных на модели «скальпированные раны», показано, что на динамику заживления (уменьшение площади раневой поверхности) и рубцевания изучаемая композиция Ag/ТАГА и хитозан-геля статистически значимых различий не оказывала (табл. 1, рис. 1).

Т а б л и ц а 1

Влияние мазевой композиции на динамику заживления скальпированных ран		
Группа	S до лечения, мм ²	S на 8-е сут, мм ²
I	$31,2 \pm 1,6$	$4,0 \pm 0,5$
II	$28,0 \pm 1,6$	$3,2 \pm 0,5$
III	$26,5 \pm 2,6$	$3,4 \pm 0,5$
IV	$34,8 \pm 1,6$	$6,4 \pm 1,4$

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: S – площадь раневой поверхности, $n = 6$ в каждой группе.

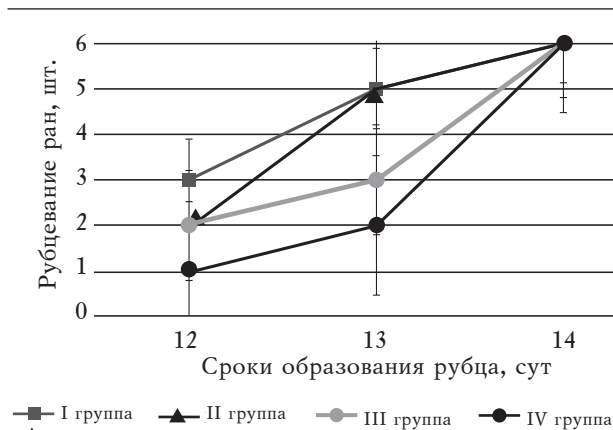


Рис. 1. Влияние мазевой композиции на динамику рубцевания скальпированных ран

Представленные показатели отражают одинаковые скорость заживления и продолжительность рубцевания у групп с лечением (гель хитозана, Ag/ТАГА и гель хитозана, Ag/ТАГА в виде сухого порошка) и контроля (без лечения). На 8-е сут доля заживления в среднем по каждой группе составила 13,85% от начала эксперимента. К 12-м сут в каждой группе отмечалось начало рубцевания. Динамика рубцевания (количество животных в группе со сформированным рубцом на месте раны) была несколько лучше при наличии геля хитозана.

Данные, полученные на модели ожоговых ран (табл. 2, рис. 2), имели статистически значимые различия по скорости заживления между группами: контроль (I группа) – лечение гелем хитозана (II группа), а также контроль (I группа) – лечение пастой (III группа).

Таблица 2

Группа	S до лечения, мм ²	S на 8-е сут, мм ²	S на 15-е сут, мм ²
I	60 ± 7,9	32,9 ± 7,6	19,1 ± 4,4
II	52,2 ± 5,2	10,7 ± 2,4*	рубцевание
III	62,4 ± 8,5	17,1 ± 2,1*	13,1 ± 2,9
IV	63,1 ± 8,2	13,7 ± 2,4	рубцевание

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

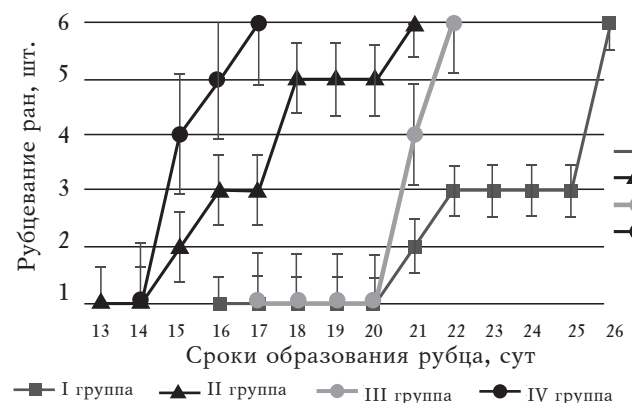


Рис. 2. Влияние мазевой композиции на динамику рубцевания ожоговых ран, вызванных концентрированной серной кислотой

К 8-м сут у групп II, III, IV доля заживления составила 20,5%, 27,4, 21,7% относительно начала эксперимента; а в контроле – 54,8%. Однако к 15-м сут в группах I (без лечения) и III (лечение пастой) продолжался процесс заживления, тогда как в группах II (лечение гелем хитозана) и IV (лечение сорбентом Ag/ТАГА в виде сухого порошка) еще к 13-м и 14-м сут (соответственно) были отмечены полностью сформированные рубцы. Гистологические различия в состоянии постраневых рубцов представлены в табл. 3.

Обсуждение

Применение разработанной субстанции (паста) дало положительный эффект в первой фазе раневого процесса на обеих моделях (скальпированные и ожоговые раны), поскольку гидрофильная основа обладала большой сорбционной емкостью. Это согласуется с данными, что сорбционные препараты эффективны как аппликационные средства.

Разработанная композиция (паста) на основе тонкодисперсного серебросодержащего сорбента и геля хитозана ускоряла (на 3 сут) процесс репаративной регенерации кожи на модели химического ожога, способствовала формированию гранул по типу гранулем, но без признаков перифокального воспаления. На модели скальпированных ран мазевая композиция не способствовала значительному повышению скорости регенерации.

У всех животных (скальпированные и ожоговые раны) раны находились в фазе регенерации рубца и эпителизации. Эпителизация во всех группах была полной. Наиболее полно выражены процессы регенерации как на модели скальпированных, так и ожоговых ран в группах животных, получавших сорбент Ag/ТАГА в виде сухого порошка (IV группа) и пасты (III группа).

Травмирующее действие сорбента Ag/ТАГА в виде порошка на открытые раневые поверхности (что влияет на формирование структуры рубца) было нивелировано за счет соединения сорбционного компонента и гидрофильной мазевой основы. Однако применявшийся на обеих моделях твердый сорбционный агент (как компонент пасты и как присыпка в чистом виде) в виде инкапсулированных гранул гистологически выявлялся в сформированном рубце, что может быть устранено коррекцией его гранулометрического состава.

Заключение

Разработанная субстанция (паста) эффективна в первой фазе раневого процесса, что показано на скальпированных и ожоговых ранах, поскольку гидрофильная основа обладала большой сорбционной емкостью. Использованный в чистом виде сорбционный компонент в виде сухого порошка оказывал травмирующее действие на раневые поверхности, однако этот факт негативного влияния был нивелирован в композиционном средстве соединением гидрофильной мазевой основы с гелем хитозана.

Т а б л и ц а 3

Результаты гистологического исследования скальпированных и ожоговых постраневых поверхностей на 26-е сут эксперимента								
Группа	Структура рубца	Эпителизация	Сосуды рубца	Отечность	Придатки кожи		Клеточная инфильтрация	Гранулемы
					Сальные и потовые железы	Волосные фолликулы		
Скальпированные раны								
I	Плотная волокнистая соединительная ткань; толстый рубец на всю толщину дермы	Полная эпителизация	Сосуды мелкого калибра, преимущественно капилляры	Незначительный отек	Отсутствуют	Алейкоцитарные периваскулярные муфты, преимущественно из лимфоцитов (рис. 3)	Отсутствуют	Гранулемы с единичными гигантскими многоядерными клетками в глубоких слоях дермы
II	Нежно-волокнистая соединительная ткань; тонкий рубец	Полная эпителизация	Увеличенное содержание капилляров по сравнению с группой I	Периваскулярный отек	Отсутствуют	Единичные зачатки	Не выявлено	Гранулемы с единичными гигантскими многоядерными клетками в глубоких слоях дермы
III	Плотная оформленная соединительная ткань; тонкий рубец	Полная эпителизация	Меньшее содержание капилляров по сравнению с группой II	Нет	Зачатки желез и фолликулов – перифокально по всей толщине рубца	Не выявлено	Гранулемы, окруженные тонкой капсулой в субэпителиальном слое	Гранулемы, окруженные тонкой капсулой в субэпителиальном слое
IV	Плотная волокнистая соединительная ткань; тонкий рубец	Полная эпителизация	Повышенное содержание капилляров по сравнению с группами II, III	Нет	Единичные зачатки	Вновь сформированные	Единичные гигантские клетки инородных тел по периферии гранулем	В толще дермы – гранулематозные образования с гранулами сорбента в виде кристаллов различной формы, отграниченные тонкой фиброзной капсулой (рис. 4)
Ожоговые раны (под воздействием 70%-й серной кислоты)								
I	Плотная волокнистая соединительная ткань; более широкий рубец на всю толщину дермы (по сравнению со скальпированными ранами)	Полная эпителизация	Сосуды мелкого калибра, преимущественно капилляры	Незначительный отек	Отсутствуют	Большое количество фибробластов и тучных клеток, лейкоцитарные муфты преимущественно из лимфоцитов	Отсутствуют	Отсутствуют
II	Нежно-волокнистая соединительная ткань; более тонкий рубец по сравнению с контролем (рис. 5)	Полная эпителизация	Содержание капилляров увеличено по сравнению с I группой	Умеренно выраженный отек рубцовой ткани	Отсутствуют	Единичные в поверхностных слоях рубцовой ткани	Гранулемы, отграниченные тонкой фиброзной капсулой	Гранулемы, отграниченные тонкой фиброзной капсулой
III	Более плотная соединительная ткань, чем у II группы; но тонкий рубец	Полная эпителизация	Повышенное содержание капилляров по сравнению с группой II	Умеренный отек	Вновь сформированные	Диффузная лимфоцитарная инфильтрация	Гранулемы, отграниченные тонкой фиброзной капсулой (рис. 6)	Гранулемы, отграниченные тонкой фиброзной капсулой (рис. 6)
IV	Плотная волокнистая соединительная ткань, более структурированная (по сравнению с другими группами); тонкий рубец	Полная эпителизация	Незначительное поражение сосудов	Нет	Отсутствуют	Гигантские клетки инородных тел по периферии гранулем; скопления тучных клеток	Формирующиеся гранулемы с гранулами сорбента в виде кристаллов различной формы и величины	Формирующиеся гранулемы с гранулами сорбента в виде кристаллов различной формы и величины

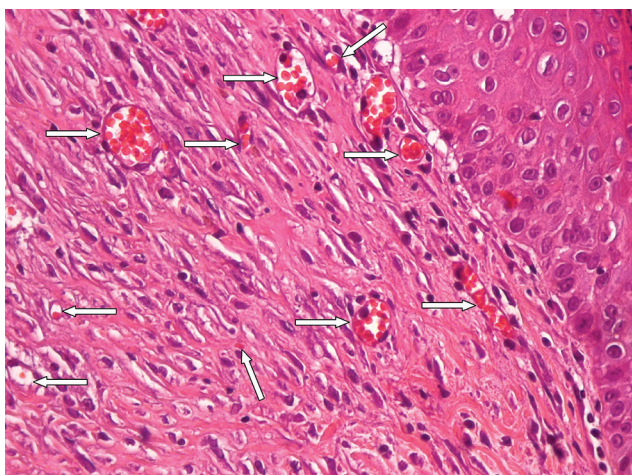


Рис. 3. Кожа контрольного животного (I группа). Скальпированная рана на 14-е сут от начала эксперимента. Новообразованные сосуды и незначительный отек в рубцовой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

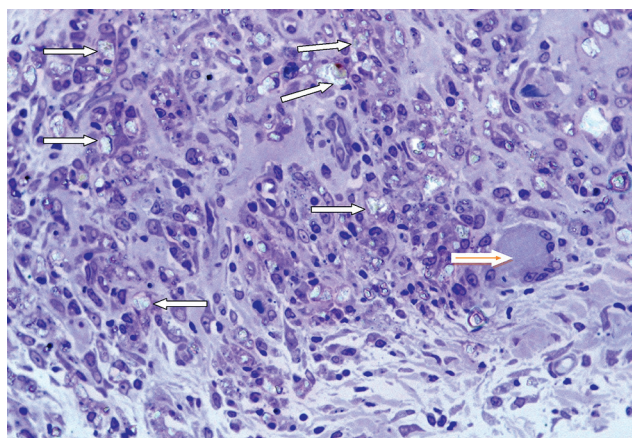


Рис. 4. Кожа животного после лечения сорбентом Ag/ТАГА в виде сухого порошка (IV группа). Скальпированная рана (полутонкий срез) на 14-е сут. Центральная часть гранулемы с кристаллами сорбента различной величины. По периферии гранулемы – гигантские клетки инородных тел. Окраска толуидиновым синим. Ув. 400

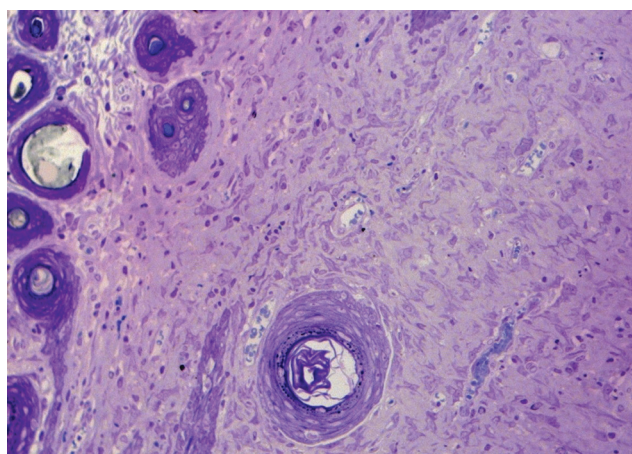


Рис. 5. Кожа животного с ожоговой раной на 20-е сут после начала лечения гелем хитозана (II группа). В рубцовой ткани многочисленные капилляры, фибробласты. Нежно-волокнистая соединительная ткань. Придатки кожи наблюдаются перифокально. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ув. 400.

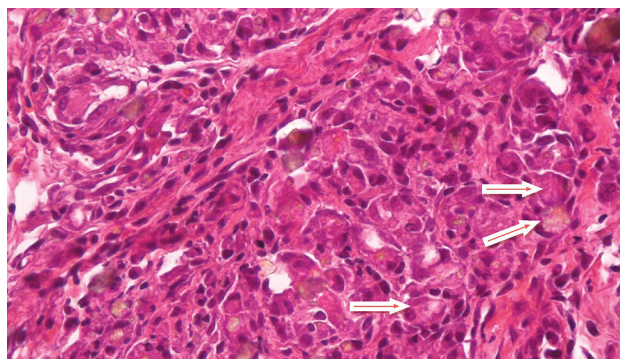


Рис. 6. Кожа животного с ожоговой раной на 21-е сут после начала лечения пастой (III группа). Гигантские клетки инородных тел в грануле. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Шаблин Д.В., Павленко С.Г., Евглевский А.А., Бондаренко П.П., Хуранов А.А. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза // Фундаментальные исследования. 2013. № 12–2. С. 361–365.
2. Миханов В.А., Полякова В.С., Абземелева Р.А., Шурыгина Е.И. Заживление глубоких скальпированных ран кожи под действием метаболитов культуры *Bacillus subtilis* 804 // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 1. С. 82–85.
3. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. 427 с.
4. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др. Сорбционно-лимфатический дренаж в гнойно-септической хирургии. Бишкек, Новосибирск: ИЛИМ, 1996. 345 с.
5. Фисталь Э.Я., Козинец Г.П., Самойленко Г.Е. и др. Комбустиология. Донецк, 2005. 315 с.
6. Nikolaev V.G., Samsonov V.A. Analysis of medical use of carbon adsorbents in China and additional possibilities in this field achieved in Ukraine // Artif. Cells Nanomed Biotechnol. 2014. Feb. V. 42, № 1. P. 1–5. doi:10.3109/21691401.2013.856017.
7. Chakravarty R., Dash A. Role of nanoporous materials in radiochemical separations for biomedical applications // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. 2013. Apr. V. 13. P. 2431–2450 (20). doi: http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2013.7349.
8. Tianlu Zh., Liming W., Qiang Ch., Chunying Ch. Cytotoxic Potential of Silver Nanoparticles / Yonsei Med J. 2014 Mar. V. 55, № 2 P. 283–291.
9. Bowler Ph.G., MPhil, Welsby S., Towers V. In Vitro Antimicrobial Efficacy of a Silver-Containing Wound Dressing Against Mycobacteria Associated with Atypical Skin Ulcers // WOUNDS. 2013. Aug. V. 25, № 8. P. 225–230.
10. Said J., Dodoo C.C., Walker M., Parsons D., Stapleton P., Beezer A.E., Gaisford S. An in vitro test of the efficacy of silver-containing wound dressings against

- Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in simulated wound fluid // *International J. of Pharm.* 2014. Feb. V. 462, № 1. P. 123–128. doi: 10.1016/j.ijpharm.
11. Wu Ch.-S., Hsu Yi.Ch. Liao Hs.-Tz., Cai Yu.X. Antibacterial activity and *in vitro* evaluation of the biocompatibility of chitosan-based polysaccharide / polyester membranes // *Carb. Pol.* 2015. Dec. V. 134, № 10. P. 438–447. doi:10.1016/j.carbpol.2015.08.021.
 12. Благитко А.И., Полякевич А.С., Бромбин А.И., Полякевич А.С., Лазарев М.М. Применение генератора ионов металлического серебра в медицинской практике // *Применение препаратов серебра в медицине* / под ред. Благитко Е.М. Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2002. С. 20–25.
 13. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. Москва, 1989. 45 с.
 14. Моделирование комбинированных радиационно-ожоговых поражений. Методические рекомендации // Методические рекомендации МЗ СССР. Обнинск, 1980. 20 с.
 15. Бгатова Н.П., Уметалиева А.Б. Комплексное лечение ожоговых ран // *Вестник КРСУ*. 2007. Т. 11, № 7. С. 57–60.

Поступила в редакцию 05.10.2015 г.

Утверждена к печати 21.12.15 г.

Попова Татьяна Викторовна (✉) – аспирант лаборатории лимфорегуляции НИИКЭЛ (г. Новосибирск).
 Толстикова Татьяна Генриховна – д-р. биол. наук, профессор, зав. лабораторией фармакологических исследований НИОХ (г. Новосибирск).
 Летагин Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИКЭЛ (г. Новосибирск).
 Жукова Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории фармакологических исследований НИОХ (г. Новосибирск).
 Бгатова Наталия Петровна – д-р. биол. наук, профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИКЭЛ (г. Новосибирск).
 Рачковская Любовь Никифоровна – канд. хим. наук, зав. лабораторией лимфорегуляции НИИКЭЛ (г. Новосибирск).
 Котлярова Анастасия Анатольевна – аспирант лаборатории лимфорегуляции НИИКЭЛ (г. Новосибирск).
 Бурмистров Василий Александрович – канд. хим. наук, лаборатория лимфорегуляции НИИКЭЛ (г. Новосибирск)

✉Попова Татьяна Викторовна, argentum.popova@mail.ru

НИИКЭЛ, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; НИОХ, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9

EFFECT OF NOVEL OINTMENT COMPOSITION AG/TAGA: CHITOSAN-GEL ON HEALING OF EXPERIMENTAL WOUNDS WITH DIFFERENT ORIGINS

Popova T.V.¹, Tolstikova T.G.², Letyagin A.Yu.¹, Zhukova N.A.², Bgatova N.P.¹, Rachkovskaya L.N.¹, Kotlyrova A.A.¹, Burmistrov V.A.¹

¹ Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

² N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of the study – evaluation of the regenerating activity of two-component paste, consisting of silver containing finely particulate sorbent: chitosan gel.

Material and methodologies. For the study we used novel excipient, consisting of two components: silver containing finely particulate sorbent: chitosan gel in ratio one-to-one. Novel sorbent agent, taken for study, consists of thermally activated silica containing aluminum hydroxide in the form of its modification silver. Experiment was conducted on 48 Wistar models in case of scalp (degloving) wound (abscission of skin area 30–40 mm² in size on depilated side surface) and chemical burn (applying 1–2 drops of 70% sulfuric acid on the depilated surface side).

Regenerating activity was evaluated based on morphometry area of the wound surface, fixing the rate of scarring. Evaluation was made histologically on 4th - micrometers paraffin sections, stained with hematoxylin and eosin, and semithin sections, stained with toluidine blue.

The results of study. Composition (paste) developed from silver containing finely particulate sorbent: chitosan gel sped up (for 3 days) the process of reparative regeneration of tissue on the model of chemical burns, helped to structuring formations in skin by the type of granuloma, at the same time there were no signs of perifocal inflammation. In case of scalp wound ointment composition wasn't conducive to raising the rate of regeneration.

Conclusion. Developed excipient (paste) is effective at the first phase of wound healing process, which was showed on scalped and burn wounds, as hydrophilic base had a large sorption capacity. Traumatic effect of dry sorbent powder (powder) on the surface of the wound was offset by connecting the sorption component and a hydrophilic ointment base.

KEY WORDS: regeneration, wounds, chemical burns, silver-containing sorbents.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 47–54

References

1. Shablin D.V., Pavlenko S.G., Evglevskij A.A., Bondarenko P.P., Huranov A.A. *Sovremennye ranevye pokrytiya v mestnom lechenii ran razlichnogo geneza* [Modern wound dressings in local treatment of wounds of various genesis] *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013. vol. 12, no. 2. pp. 361–365 (in Russian).
2. Mihanov V.A., Polyakova V.S., Abzemeleva R.A., Shurygina E.I. *Zazhivlenie glubokih skal'pirovannyh ran kozhi pod dejstviem metabolitov kul'tury Bacillus subtilis 804* [The healing of deep wounds scalped skin under the influence of metabolites of culture *Bacillus subtilis* 804]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*, 2013. vol. 8. no. 1. pp. 82–85 (in Russian).
3. Abaev Yu.K. *Spravochnik hirurga. Rany i ranevaya infekciya*. [Wounds and wound infection.]. Rostov-na-Donu, 2006. 427 p. (in Russian)
4. Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Lyubarskij M.S., Letyagin A.Yu., Gabitov V.H., Akramov Eh.H., Vasil'eva O.I. *Sorbcionno - limfaticeskij drenazh v gnojno-septicheskojirurgii*. [Sorption - lymphatic drainage to septic surgery]. Bishkek, Novosibirsk, 1996. 345 p.
5. Fistal' N.N., Kozinec G.P., Samojlenko G.E. et al. *Kombustologiya* [Combustiology]. Doneck, 2005. 315 p. (in Russian)
6. Nikolaev V.G., Samsonov V.A. Analysis of medical use of carbon adsorbents in China and additional possibilities in this field achieved in Ukraine // *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2014. Feb. V. 42, № 1. P. 1–5 (in Russian). doi: 10.3109/21691401.2013.856017.
7. Chakravarty R., Dash A. Role of nanoporous materials in radiochemical separations for biomedical applications // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2013. Apr. V. 13 P. 2431–2450 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2013.7349>
8. Tianlu Zh., Liming W., Qiang Ch., Chunying Ch. Cytotoxic Potential of Silver Nanoparticles / *Yonsei Med. J.* 2014 Mar. V. 55, № 2. P. 283–291 (in Russian).
9. Bowler Ph.G., Mphil, Welsby S., Towers V. In Vitro Antimicrobial Efficacy of a Silver-Containing Wound Dressing Against Mycobacteria Associated with Atypical Skin Ulcers // *WOUNDS*. 2013. Aug. V. 25, № 8. P. 225–230 (in Russian).
10. Said J., Dodoo C.C., Walker M., Parsons D., Stapleton P., Beezer A.E., Gaisford S. An *in vitro* test of the efficacy of silver-containing wound dressings against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in simulated wound fluid // *International J. of Pharm.* 2014. Feb. V.462, № 1. P. 123–128. doi: 10.1016/j.ijpharm.
11. Wu Ch.-S., Hsu Yi-Ch., Liao Hs.-Tz., Cai Yu.-X. Antibacterial activity and *in vitro* evaluation of the biocompatibility of chitosan-based polysaccharide/polyester membranes // *Carb. Pol.* 2015. Dec. V.134, №10. P. 438–447. doi:10.1016/j.carbpol.2015.08.021
12. Blagitko L.I., Polyakevich A.S., Brombin A.I., Polyakevich A.S., Lazarev M.M. *Primenenie generatora ionov metallichesko serebra v medicinskoj praktike* [The use of silver metal ion generator in medical practice]. *Primenenie preparatov serebra v medicine. Po materialam nauchno – prakticheskoi konferencii «Novye khimicheskie sistemy i protsessy v medicene»* [The use of silver preparations in medicine. According to the materials of scientific - practical conference “New chemical systems and processes in medicine”]. Novosibirsk, 2002, pp. 20–25.
13. *Metodicheskie rekomendacii po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu lekarstvennyh preparatov dlya mestnogo lecheniya gnojnyh ran* [Guidelines on experimental (preclinical) study of drugs for local treatment of purulent wounds] pod red. B.M. Datcenko, S.V. Biriukova, T.I. Tamm, D.N. Kushaeva. Moskva, 1989. 45 p.
14. *Modelirovanie kombinirovannyh radiacionno-ozhogovyh porazhenij. Metodicheskie rekomendacii* [Modelling of combined radiation-thermal injuries. Guidelines]. Metodicheskie rekomendacii MZ SSSR. Obninsk, 1980. 20 p.
15. Bgatova N.P., Umetalieva A.B. *Kompleksnoe lechenie ozhogovyh ran* [Comprehensive treatment of burn wounds]. *Vestnik KRSU*. 2007, vol. 11. no. 7, pp. 57–60 (in Russian).

Popova Tatyana V. (✉), Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.
Tolstikova Tatyana G., N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation.
Letyagin Andrey Yu., Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.
Zhukova Natalia A., N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation.
Bgatova Natalia P., Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.
Rachkovskaya Lubov N., Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.
Kotlyrova Anastas A., Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.
Burmistrov Vasiliy A., Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Popova Tatyana V.**, argentum.popova@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МОТОРНЫХ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

Чистякова В.А.¹, Катаева Н.Г.²

¹ ООО «Сибирская медицинская группа», г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка двигательных и тревожно-депрессивных расстройств у 107 пациентов в течение первого года после перенесенного инсульта.

Материал и методы. Реабилитационные мероприятия в группах сравнения проводились в разные восстановительные периоды и имели различную кратность (один и два курса реабилитации).

Результаты. По результатам исследования выявлены особенности восстановления отдельных параметров двигательной активности (степени пареза, мышечного тонуса, навыка ходьбы и мелкой моторики кисти), тревожно-депрессивных расстройств и качества жизни постинсультных больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, реабилитация, тревожно-депрессивные расстройства, двигательная активность.

Введение

Двигательные расстройства являются наиболее частыми и тяжелыми последствиями нарушения мозгового кровообращения, которые выступают в дальнейшем причиной инвалидности [1, 2]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, реальна задача достижения бытовой независимости не менее чем у 70% больных, выживших после инсульта. Основополагающим в решении этой задачи является хорошо поставленная на всех этапах нейрореабилитационная помощь [3, 4, 5, 6]. В связи с этим проблема повышения эффективности и улучшения качества реабилитационного процесса является весьма актуальной.

Цель исследования: провести анализ динамики моторных и тревожно-депрессивных расстройств в восстановительном периоде инсульта в зависимости от начала проведения реабилитационных мероприятий и их кратности.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 107 человек. Медиана возраста ($Me [P_{25}; P_{75}]$) составила 57,0 [52,0; 63,0] лет. Ишемический инсульт перенесли 89 (83,3 %) человек, 18 (16,7%) – геморрагический. Локализа-

ция инсульта в бассейне средней мозговой артерии слева имела место у 34 (31,8%) пациентов, в бассейне средней мозговой артерии справа у 53 (49,5 %), в вертебрально-базилярном бассейне у 20 (18,7%). Диагноз был верифицирован при помощи магнитно-резонансной или компьютерной томографии у 104 (97,2%) больных. В остальных случаях диагноз установлен на основании клинических данных. По половому признаку пациенты представлены следующим образом: 58 мужчин (54,2%) и 49 женщин (45,8%).

По состоянию двигательных функций и по срокам проведения реабилитационных мероприятий пациенты были разделены на три группы. Критериями включения в исследование являлись: перенесенный инсульт (ишемический и геморрагический) в системе средней мозговой артерии и в вертебрально-базилярном бассейне, наличие синдрома спастического гемипареза от легкой до грубой степени выраженности для пациентов I и II групп и отсутствие двигательных нарушений для больных III группы, длительность заболевания от 1 мес до 1 года, возраст 30–75 лет включительно на момент подписания информированного согласия. Не включались в исследование пациенты в остром периоде инсульта, с наличием декомпенсированной соматической патологии, с признаками деменции, тяжелыми депрессивными расстройствами (более 30 бал-

✉ Катаева Надежда Григорьевна, e-mail: nadi-51@yandex.ru

лов по шкале Бека), с афазией средней и тяжелой степени, с симптоматической эпилепсией. Пациентам проводилось полное клиническое обследование с оценкой неврологического статуса, учитывались данные анамнеза, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования: электрокардиографии (ЭКГ), электроэнцефалографии, ультразвукового исследования сосудов шеи, холтеровского мониторирования ЭКГ. При необходимости пациентам проводились консультации кардиолога и психиатра.

Первая группа состояла из 55 (43,3%) человек (31 мужчин, 24 женщины). Пациентам I группы реабилитационные мероприятия были начаты в раннем восстановительном периоде (РВП): 1–6 мес после инсульта. По количеству проведенных курсов лечения больные внутри группы были разделены на две

подгруппы: Ia (34 человека) – прошли один курс реабилитации в РВП и осмотрены в динамике через 6 мес, Ib (21 человек) – получили два курса реабилитации с интервалом 3–4 мес (в раннем и позднем восстановительном периодах). Вторая группа представлена в количестве 30 (23,6%) человек (19 мужчин, 11 женщин). Пациенты II группы по разным причинам прошли курс восстановительного лечения в условиях стационара только в позднем восстановительном периоде (ПВП): 6–12 мес после перенесенного инсульта. В III группе пациенты на момент госпитализации не имели двигательных нарушений и прошли курс лечения в конце восстановительного периода инсульта. Всего в III группе наблюдалось 22 (17,3%) человека (13 мужчин, 9 женщин). В целом группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести неврологического дефицита (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Характеристика групп						
Группа	Подгруппа	Количество пациентов, <i>n</i>	Возраст, лет <i>Me</i> [<i>P</i> ₂₅ ; <i>P</i> ₇₅]	Степень гемипареза, баллы <i>Me</i> [<i>P</i> ₂₅ ; <i>P</i> ₇₅]	Курс лечения	
					РВП	ПВП
I	Ia	34	56,0 [50,3; 60,5]	1,9 [0,5; 3,8]	+	–
	Ib	21	59,0 [56,0; 67,0]	2,5 [1,7; 3,2]	+	+
II	–	30	56,5 [48,5; 62,3]	2,1 [1,5; 3,4]	–	+
III	–	22	57,5 [53,3; 66,3]	0	–	+

Оценка двигательных и чувствительных нарушений проводилась при помощи шкал, разработанных в НИИ неврологии РАМН (Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Ткачева Г.Р., 1982), а также шкалы спастичности Ашфорта. Для исследования жизнедеятельности были применены индекс активностей повседневной жизни Бартела (Barthel ADL index по F. Mahoney, D. Barthel, 1965; C. Granger и соавт., 1979; D. Wade, 1992), тест «Ходьба с регистрацией времени и расстояния» (timed walking test). Регистрировалось время, затраченное пациентом для прохождения 15 м, в секундах. Мелкая моторика кисти оценивалась при помощи теста с колышками и девятью отверстиями (nine-hole peg test по D. Wade, 1992; D. Goodkin, 1988). Оценка двигательной активности при помощи данных тестов проводилась до и после курса лечения, а также при контрольном осмотре пациентов Ia подгруппы. Тревожно-депрессивные нарушения выявлялись при помощи шкалы тревоги Спилбергера (Spielberger C.D. и соавт., 1970) и шкалы самооценки депрессии Бека (Beck A.T., Ward C.H., 1961). Для определения качества жизни использовалась короткая версия опросника здоровья (MOS 36-item short-form health survey, или MOS SF-36). Оценка эмоционально-волевой сферы и качества жизни проводилась до лечения и в конце восстановительного периода.

Статистическая обработка результатов выполнялась на основе лицензионного пакета статистических программ «SPSS 13.0». Для проверки распределения числовых данных использовался метод Колмогорова – Смирнова. Их межгрупповое сравнение проводилось методом Манна – Уитни. Оценка

достоверности различий между двумя зависимыми числовыми переменными осуществлялась на основании метода Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена. Для всех статистических тестов различия считались достоверными при статистическом уровне значимости < 0,05. Для сравнения данных, представленных частотами, использовался критерий χ^2 Пирсона. В качестве критерия достоверности различий в выборках малых размеров использовался точный тест Фишера.

Комплекс физической реабилитации. Пациенты с двигательными нарушениями проходили курс реабилитации в стационаре с применением массажа, электромиостимуляции, теплечения, кинезиотерапии, метода проприоцептивной коррекции с использованием лечебного костюма «Адели», зеркальной терапии и метода ортезирования кисти. Нами предложен способ изготовления индивидуального ортеза на кисть из полиуретанового бинта rhena cast. При наличии выраженного повышения мышечного тонуса и затруднении при формировании ортеза мы применяли проводниковую анестезию плечевого сплетения по стандартной методике из аксилярного доступа с использованием 2%-го раствора лидокаина, что позволяло расслабить кисть пациента, свободно проводить манипуляции на ней и придать ортезу требуемую форму. Ортез надевался после проведения всех процедур на 3–4 ч и при необходимости в ночное время.

Для проведения зеркальной терапии был изготовлен специальный стол с двухсторонним зеркалом, установленным посередине стола. Пациент

саждался таким образом, чтобы пораженная рука находилась за зеркалом. Пациент смотрел в зеркало в сторону больной руки, а видел в нем свою здоровую руку. В таком положении по команде врача больной старался выполнить синхронные движения обеими руками самостоятельно или с помощью инструктора по лечебной физкультуре. Таким образом у пациента создавалась иллюзия здоровой руки. Данная терапия обладает стимулирующим влиянием на головной мозг и улучшает функцию пораженного полушария, воздействуя на зеркальные нейроны.

Результаты и обсуждение

Определены исходные значения параметров двигательной активности (объем движений, мышечный тонус, нарушение функции ходьбы и мелкой моторики кисти) до лечения и итоговые значения. Итоговыми значениями являлись показатели двигательной активности в конце восстановительного периода: для Ia подгруппы – при контрольном осмотре в ПВП, для Ib подгруппы – после второго курса реабилитации, для II группы – после курса лечения в ПВП. Сравнивалась степень восстановления двигательных функций между пациентами Ia и Ib подгрупп, получившими один и два курса реабилитации соответственно, а также итоговые величины в I и II группах. В обеих подгруппах на фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение степени гемипареза и улучшение навыка ходьбы, причем лучшие результаты достигнуты у больных Ib подгруппы. Если в Ia подгруппе в течение всего восстановительного периода показатели степени гемипареза улучшились на 0,6 [0,3; 1,1] балла, то в Ib подгруппе после двух курсов реабилитации отмечалось улучшение показателей на 1,4 [0,8; 1,8] балла ($p = 0,066$). Показатели степени нарушения ходьбы в Ia подгруппе улучшились на 1,0 [0; 4,0] балл, в Ib подгруппе – на 3,0 [1,0; 4,5] балла ($p < 0,05$). К концу первого года после перенесенного инсульта среди пациентов Ib группы количество случаев со значительным и умеренным улучшением (уменьшение степени пареза на 1–2 балла) составило 71,4% (15 больных), тогда как в Ia подгруппе лишь 35,3% (12 больных) ($p < 0,05$) (рис. 1).

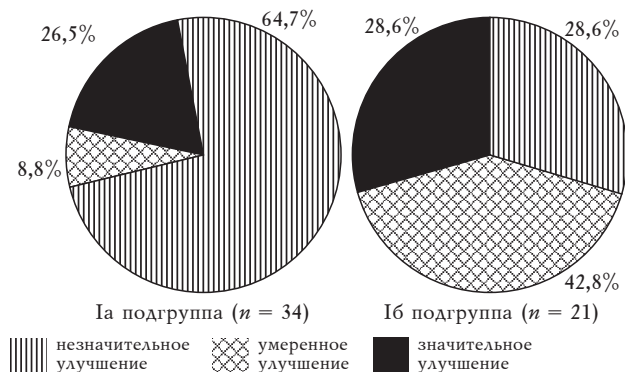


Рис. 1. Результат лечения в зависимости от количества проводимых курсов реабилитации среди пациентов I группы

В нашем исследовании фактор локализации инсульта не оказывал значимого влияния на эффективность реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде инсульта. У пациентов с поражением в средней мозговой артерии слева незначительное улучшение достигнуто в 50,0% случаев, у пациентов с локализацией очага в бассейне средней мозговой артерии справа – в 43,5% случаев. Со значительным улучшением преобладали пациенты с поражением в бассейне средней мозговой артерии слева (36,4%), с умеренным улучшением – пациенты с локализацией инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа (34,8%).

У пациентов II группы, получивших курс реабилитации только в ПВП, на фоне проводимого лечения отмечалось статистически значимое улучшение по всем параметрам двигательной активности. Но при сравнении итоговых показателей степени пареза было выяснено, что пациенты, получившие курс реабилитации в РВП, имели достоверно лучшие результаты, чем пациенты II группы (1,1 [0,7; 2,2] балла, против 1,9 [1,1; 2,8] балла) ($p < 0,05$). Результаты биомеханических тестов, отражающих состояние функции ходьбы и мелкой моторики кисти, у пациентов, прошедших курс реабилитации только в ПВП, были хуже, чем в случае раннего начала восстановительных мероприятий. Однако достоверно значимых различий не выявлено. При этом во II группе в ПВП тест с колышками и девятью отверстиями могли выполнить только 33,3% больных, что меньше, чем в Ia подгруппе (44,1%) и в Ib подгруппе (61,9%) ($p < 0,05$). Отмечено, что в ПВП среди пациентов I группы, прошедших курс реабилитации в РВП, наблюдается большее количество случаев восстановления с полной независимостью от окружающих (42,2%) по сравнению с пациентами II группы, не получавших реабилитационного лечения в РВП (16,7%) ($p < 0,05$).

Проведен анализ динамики параметров двигательной активности в Ib подгруппе – до и после каждого курса лечения в раннем и позднем восстановительном периодах (рис. 2).

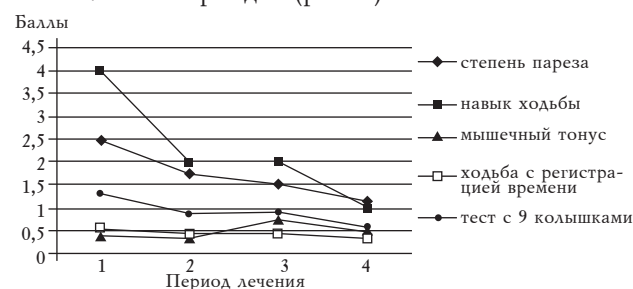


Рис. 2. Динамика двигательных нарушений в контрольных точках для пациентов Ib подгруппы: 1 – до лечения в РВП; 2 – после первого курса лечения; 3 – до второго курса лечения в ПВП; 4 – после второго курса лечения

Надо отметить, что вне стационара пациенты самостоятельно занимались только лечебной физкультурой.

Как видно из графика, в интервале между курсами реабилитации единственным показателем,

который ухудшался, являлся мышечный тонус ($p_{2-3} > 0,05$). По остальным параметрам двигательной активности отмечалось стойкое улучшение ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{1-4} < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что при проведении курса физической реабилитации в РВП достигается стойкое и сохраняющееся в течение всего восстановительного периода улучшение большинства параметров двигательной активности (степени пареза, навыка ходьбы и мелкой моторики кисти), кроме мышечного тонуса, показатели которого у 61,8% больных в отсутствии лечебных мероприятий ухудшаются.

Изучена распространенность тревожно-депрессивных расстройств в различные восстановительные периоды и оценена их динамика на фоне проводимых реабилитационных мероприятий. При сравнении эмоционального состояния постинсультных больных в ПВП отмечено, что среди пациентов, проходивших курс реабилитации в РВП, реже развиваются депрессивные расстройства (60,0% случаев против 80,0%) и они менее выражены, чем у пациентов с поздним началом реабилитационных мероприятий (11,0 [6,5; 15,0] баллов против 15,0 [10,5; 18,0] баллов) ($p < 0,05$). У пациентов без двигательных нарушений депрессивные расстройства встречаются в 54,5% случаев, их выраженность составила 13,0 [9,0; 20,5] баллов ($p > 0,05$).

Также отмечено, что у пациентов I группы в конце восстановительного периода в два раза реже (23,6% случаев) наблюдается высокий уровень ситуативной тревожности в сравнении с больными II группы (46,7% случаев) ($p < 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о положительном влиянии активной физической реабилитации, проведенной в РВП, на эмоциональный фон постинсультных больных в ПВП. Влияния физической реабилитации на выраженность личностной тревожности не отмечено.

При частотном анализе у больных I и II групп в ПВП по всем категориям ситуативной тревожности (низкая, умеренная, высокая) и по степени ее выраженности в сравнении с пациентами III контрольной группы без двигательных нарушений достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). Не выявлено прямой зависимости выраженности депрессивных расстройств ($r = -0,10$; $p = 0,64$) и ситуативной тревожности ($r = 0,05$; $p = 0,81$) от степени тяжести двигательных нарушений в ПВП.

При сравнительном анализе показателей качества жизни в ПВП среди пациентов I и II групп, имеющих двигательные нарушения, и пациентов III группы, не имеющих нарушений функции движения, получены статистически значимые различия только по показателю «физическое функционирование» с лучшим результатом у пациентов III группы (I группа – 40,0 [15,0; 60,0]; II – 35,0 [10,0; 55,0] и III группа – 57,5 [35,0; 76,3] балла) ($p < 0,05$). В ПВП

тяжесть двигательного дефицита значимо влияла опять же только на параметр «физическое функционирование»: у пациентов с легкими и умеренными двигательными нарушениями данный параметр составил 40,0 [25,0; 55,0] баллов, у пациентов с выраженными и грубыми двигательными нарушениями – 5,0 [0; 25,0] баллов ($p < 0,0001$). Определена статистически значимая умеренная корреляция между степенью выраженности депрессивных расстройств и качеством жизни больных в ПВП среди всех пациентов, перенесших инсульт. Чем более выражены депрессивные расстройства, тем хуже как психологический ($r = -0,29$; $p = 0,02$), так и физический ($r = -0,32$; $p = 0,01$) компоненты здоровья.

Выводы

У постинсультных больных в конце восстановительного периода в случае раннего начала реабилитационных мероприятий состояние двигательных функций значимо лучше, чем при их позднем начале. Наиболее эффективно проведение двух курсов реабилитации с интервалом 3–4 мес. Необходимо учитывать, что у ряда пациентов в интервале между курсами лечения происходит нарастание мышечного тонуса в паретичных конечностях, что требует проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Физическая реабилитация, проведенная в РВП, способствует уменьшению выраженности тревожно-депрессивных расстройств в ПВП. Наличие двигательных нарушений не оказывает влияния на эмоциональное состояние и психологический компонент качества жизни постинсультных больных в ПВП.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 14-16-70008/14.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Постинсультные нарушения и процессы нейропластичности: методическое пособие. М., 2009. 29 с.
2. Кадыков А.С., Черникова А.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 560 с.
3. Алифиров В.М., Антухова О.М. Инсульт: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Томск: Печатная мануфактура, 2009. 292 с.
4. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2010. 1288 с.

5. Иванова Г.Е., Стаховская Л.В. Перспективы развития помощи сосудистым больным в Российской Федерации // Междисциплинарная помощь больным инсультом. Проблемно-ориентированный подход: сб. материалов

науч.-практ. конф. СПб., 2010.

6. Bruno A.A. Motor recovery in stroke // Physical Medicine and Rehabilitation / eds. M.J. Klein et al. S.l.: eMedicine, 2002.

Поступила в редакцию 11.11.2015 г.

Утверждена к печати 20.12.15 г.

Чистякова Вера Анатольевна – канд. мед. наук, ООО «Сибирская медицинская группа» (г. Томск).

Катаева Надежда Григорьевна (✉) – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

✉ Катаева Надежда Григорьевна, e-mail: nadi-51@yandex.ru.

СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

FEATURES OF DYNAMICS OF MOTOR AND ANXIOUS-DEPRESSED DISORDERS ARE IN THE PERIOD OF REHABILITATION OF STROKE

Chistyakova V.A.¹, Kataeva N.G.²

¹ Siberian Medical group Comp. Ltd., Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. In the article the estimation of motive and anxiously-depressed disorders is conducted for patients during first-year after the carried stroke.

Materials and methods. Rehabilitation measures in the groups of comparison were conducted in different periods of rehabilitation and had different multipleness (1 and 2 courses of rehabilitation).

On results research the features of renewal of separate parameters of motive activity (degrees of paresis, myotonus, skill of walking and fine motor skills of brush), anxiously-depressed disorders and quality of life of post-stroke patients are educed.

KEY WORDS: stroke, rehabilitation, anxiously-depressed disorders, motive activity.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 55–59

References

1. Damulin I.V., Kononenko E.V. *Postinsultnye narusheniya i processy nejroplastichnosti: metodicheskoe posobie*. [Post-Stroke disorders and the processes of neuroplasticity: toolkit]. M., 2009. 29 p. (in Russian).
2. Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. *Reabilitacija nevrologicheskich bolnyh*. M.: Medpress-inform., 2008. 560 c. (in Russian).
3. Alifirova V.M. *Insult: epidemiologij, diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke: epidemiology, diagnostics, treatment, prophylaxis]. Tomsk, Pechatnaja manufaktura. Publ., 2009. 292 p. (in Russian).
4. Belova A.N. *Nejroreabilitacija* [Neurological rehabilitation]. 3-th publ. Moscow, 2010. 1288 p. (in Russian).
5. Ivanova G.E. *Perspektivy razvitiya pomoshchi sosudistym bolnym v Rossiskoj Federacii. Mezhdisciplinarnaja pomoshch bolnym insultom. Problemno-orientirovannyj podchod* [Prospects of development of help to the vascular patients in Russian Federation. The Interdisciplinary help by a sick stroke. Application-oriented approach]. Sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferencii [Proceedings of scientific-practical conference]. St. Petersburg, 2010.
6. Bruno A.A. Motor recovery in stroke // Physical Medicine and Rehabilitation / eds. M.J. Klein et al. S.l.: eMedicine, 2002.

Chistyakova Vera A., Siberian Medical Group Comp. Ltd., Tomsk, Russian Federation.

Kataeva Nadezda G., (✉) Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Kataeva Nadezda G., e-mail: nadi-51@yandex.ru



УДК 615.1:614.27

DOI 10.20538/1682-0363-2016-1-60-68

ANALYSIS OF SCIENTIFIC RESEARCHES IN PHARMACEUTICAL PROMOTION GLOBALLY: TOWARDS INTERNATIONALLY DEVELOPING PRACTICALLY-ORIENTED GUIDELINES FOR PHARMACEUTICAL COMPANIES

Bahlol M. M., Lagutkina T. P.

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. Pharmaceutical industry is transnational and globally important. Many pharmaceutical companies operate their business in multinational and international forms in different countries. Diverse researches from different countries indicated and confirmed marketing promotion importance in pharmaceutical field. Therefore, marketing promotion and its effects are a very important issue that should be globally investigated in real life and evidence context. We oriented our research according to these scientific and practical values.

Methodology. We reviewed pharmaceutical marketing promotion researches from more than 25 different countries, e.g., USA, Canada, Italy, France, Russia, India, Egypt and Syria where we employed our knowledge of three widely spread languages, i.e., English, Russian and Arabic. Such language variation supports us with large and variable amount of scientific knowledge, deep understanding and ability of analysis. Some studies investigated average response to pharmaceutical marketing promotion and few studies took into consideration heterogeneity in their effects with respect to advertising medium or drug characteristics.

Originality. We investigated empirical evidences of pharmaceutical marketing promotion that can be directed to either consumer or healthcare professionals.

Findings. We extracted, gathered and associated information of pharmaceutical promotion globally which oriented us to several evidence and practical facts with regard to employing promotion tools in different definite situations pertinent to main directions; their welfare and health enhancing effects and adverse effects. Practical Implications- Consequently, we developed practically-oriented guidelines for companies concerning pharmaceutical promotion globally at the end of this paper.

KEY WORDS: pharmaceutical industry, marketing promotion, globally, empirical evidences, consumer, healthcare professionals, practically-oriented guidelines.

Introduction

Different researches from diverse countries indicated and confirmed marketing promotion importance in pharmaceutical field. For example; Saba' (2013), studied the relation between four factors of simple marketing (repackaging, replacing, reusing and renewing) and pharmaceutical companies product development success in Egypt. She found significant effect of simple marketing on pharmaceutical product development success. She also found significant statistical differences between pharmaceutical companies managers expecta-

tions and understanding of simple marketing and their ability in pharmaceutical product development [1]. The study of Shalash, Al houri and Alshorah (2011) investigated using electronic marketing in Jordan by 14 pharmaceutical companies. The most important findings were: some pharmaceutical companies used electronic marketing and this provided them with competitive advantage over other companies through competitive price and rapidity of educational service to increase their market share. The author recommended involving electronic marketing in companies' marketing strategy due to its benefits at local and international levels [2]. Abidat and Al Gader (2011) investigated the effect of using marketing mix (product, price, promotion, distribution) on pharmacists' opinion and recommendation

✉ Bahlol Mohammed Mostafa Hossni Abdelaziz, e-mail: Ph_hossni@yahoo.com.

of local drugs over foreign drugs in Jordan. Findings indicated significant effect of marketing mix in pharmacists' preferential recommendation of local drugs over foreign drugs. The author recommended using marketing mix to support national companies' competition in the market [3]. Linda (2010) studied the real marketing practice of pharmaceutical organizations, their challenges and ways of survival and development in face of international competitions (case study of Sidal) in Algeria. Finding of this research: importance of marketing activities due to their educational importance and competitive advantages. These activities include medical conferences for physicians and pharmacists in the first priority, enhancement of organizational image by public relation activities that are oriented towards consumers. It also indicated the importance of distribution activities to marketing objectives achievement, where the organization should select reliable distributors that can support it with information about the market [4].

Reliance on marketing promotion tools is different, for example, in Russia, Bolsheva (2002) found, as a survey result of pharmaceutical companies in the Russian market, differences in using promotional tools by pharmaceutical companies. Advertising (87.8%) was the most used tool followed by personal selling (79.7%), sales promotion (75.7%), public relations (70.3%) and the lowest tool was direct marketing (52.7%) [5]. There are studies that confirm importance of drug's life cycle as determinant of advertising, sales and prices [6, 7].

We reviewed researches of pharmaceutical marketing promotion. These promotions include not only direct-to-consumer promotion on print media and broadcast but also direct-to-physician promotion which is the traditional method of pharmaceutical companies' promotions and represents the largest part of promotion budget through free samples, medical representatives and advertising in specialized journals. We investigated empirical evidence of pharmaceutical marketing promotion that can be directed to either consumer or healthcare professionals.

1. Direct-to-Consumer Promotion

1a. Market Size and Share

Several studies investigated whether drugs sales increase was due to either an increase of total market size for certain drugs and/or an increase of market share for these drugs with regard to other comparative drugs:

Ramy Al Khateib (2012) investigated effect of direct-to-consumer advertising on their decision-making in pharmaceutical market in Jordan. The study found, on the one hand, significant effect of customer healthcare awareness, perceived side effect, benefits and severity on customers' decision-making. On the other hand, there was no significant effect of other economic factors and healthcare information source [8].

Wosinska (2002) concluded drug formulary importance in the effect on direct-to-consumer advertising where advertising leads to greater effect on demand in

case of drugs that have a preferential priority in formulary list of insurer [9].

Iizuka and Jin (2005) found the association between direct-to-consumer advertising and number of visits to physicians where an increase of direct-to-consumer advertising by \$28 leads to an increase of physicians visits in case of prescribed drugs within a year [10].

Liu and Gupta (2011) investigated the number of patient visits per month from 2002 to 2004 pertinent to cholesterol diagnosis and related drug requests at national and local levels of direct-to-consumer advertising expenditures on drugs of statins. The results indicated that direct-to-consumer advertising had a positive effect on patients' visits to physicians by newly diagnosed patients and the effect was high in case of drug requests [11].

Meyerhoefer and Zuvekas (2008) investigated direct-to-consumer advertising expenditures and using of new generations of antidepressants from 1996 to 2003. They found that direct-to-consumer advertising expenditures shifted demand curve for new generations of antidepressants [12].

Donohue, Cevasco, and Rosenthal (2007), mentioned that marketing promotion campaign which started within the first year of new prescribed drug entry increased drugs misuse due to uncertain safety profile [13].

Richards-Shubik, David, Markowitz and Sara (2010) investigated effect of direct-to-consumer advertising expenditures on increasing adverse effect of four different therapeutic conditions (arthritis, depression, high cholesterol and allergy). They found that marketing promotion increase led to increasing of the reported adverse effect of arthritis and depression, vis-a-vis decreasing the adverse effect of high cholesterol and allergy. These findings can be explained by improving communication between physicians and patients by marketing promotion. This led, on the one hand, to decreasing adverse effect of drugs for easily diagnosed conditions by simple diagnostic tests, e.g., high cholesterol and allergy. On the other hand, in case of high uncertainty of diagnosis, e.g., arthritis and depression, increasing marketing promotion leads to hindering physicians role as a mediator between consumer request, proper use and consumer direct marketing promotion [14].

Bradford, Kleit, Nietert, Steyer, McIlwain, Ornstein and Steven (2006) found brand switching from Celebrex prescriptions to Vioxx, as a result of Vioxx advertising [15].

Kalyanaram (2009) studied three advertised therapeutic groups (14 drugs) depending on records from 1998 to 1999. He found positive effects of direct-to-provider and direct-to-consumer advertising on the market share of brands [16].

Wosińska (2002), found an increase of market share of cholesterol prescribed drugs due to direct-to-consumer advertising between 1995 and 1999 [9].

Wilkes, Bell, Kravitz and Richard (2000), found that negative perception about drugs side effects was minimized and perception of drugs' innovations increased despite that there were other drugs offering more ben-

efits. For complete information, other ads in magazines or newspapers should be combined with broadcast ads. Moreover, one third of ads provided beneficial information, e.g., prevalence, understanding of misconception, risk factors and supportive treatment (appropriate lifestyle) and also increased discussion between users and their physicians which led to patients reeducation [17].

By analyzing these studies (figure 1, 1.a), direct-to-consumer promotion has no related effect to economic factor and source of healthcare information and has positive effect on customer's healthcare awareness in case of easily diagnosed conditions by simple diagnostic tests, e.g., high cholesterol and allergy, perceived side effect, perceived benefits and perceived severity on decision-making by customers, a preferential priority in formulary list of insurers, increase of physicians' visits in case of prescribed drugs, e.g., high level of cholesterol, demand for new generations of antidepressants, brand switching, e.g., from Celebrex prescriptions to Vioxx, market share of brands perception of drug innovations, understanding of misconception and side effects, risk factors and supportive treatment (appropriate lifestyle) and discussion between users and their physicians which led to patients reeducation. Accordingly, direct-to-consumer promotion led on the one hand to market expansion and increase of demand, because patients became more knowledgeable about new medications for their symptoms and asked for medical treatments for their untreated or undiagnosed diseases. On the other side, over treatment, increase in drugs misuse due to uncertain safety profile or inappropriate healthcare might also lead to market expansion as a result of direct-to-consumer promotion. For example, in case of high uncertainty of diagnosis, e.g., arthritis and depression, increasing marketing promotion led to increasing the reported adverse effect of drugs, due to hindering the role of physician as a mediator between consumer requests. Therefore, proper use of direct-to-consumer marketing promotion should be considered.

1.b. Adherence to Therapy

Patients adherence to therapy is important because it leads to increasing clinical improvements due to drug usage as well as increasing its purchase due to continuing treatment or repetitive purchasing. Several studies investigated patients' adherence to therapy:

Calfee, Winston and Stempski (2002), found positive association between expenditure of television advertising on statins and proportion of successfully treated patients (total cholesterol became less than 200 mg/dL). This positive effect was due to compliance to drug therapy and market expansion due to word-of-mouth (WOM) effect by treated patients and increased the demand among undertreated or untreated patients [18].

Bradford et. al. (2006) used level of patient data from 88 care practice centers and expenditure level of television advertising for statin drugs during 1998–2004.

They found significant association between expenditure level of television advertising and achieving cholesterol management goals among patients with LDL-C (≤ 160 mg/dL) within months by 6–7% [19].

Donohue et. al. (2004) found on the one hand positive association between levels of direct-to-consumer advertising and level of new diagnosed patients with depressions and received medications therapy. On the other hands, they did not find significant association between offering free samples to physicians and treatment initiation or duration. But they mentioned that free samples have strong effect on drug selection by physicians. These results depend on data of depressed patients and direct-to-consumer advertising from 1997 to 2000 [20].

In New Zealand, there was doubling of prescription of antifungal (Terbinafine) by television commercials. In 2002 in New Zealand, Glaxo did television campaign to inform people about withdrawal of Beclometasone from the market and the need to ask physicians about Fluticasone. This led to high effect on sales although Fluticasone higher price [21].

Toop et. al. (2003) surveyed 1,611 physicians (general practitioners) in New Zealand to investigate direct-to-consumer advertising effect. They found that 79% of physicians mentioned that patients inquired about direct-to-advertisement drugs; 44% mentioned that they prescribed medications which have little added advantage over medications they were prescribing as a result of direct-to-consumer advertising; 12% considered direct-to-consumer advertising a good means of educational purposes for patients about benefits and possible risks of prescription medications; 16% thought that it helped patients early receive the required medical care and only 13% mentioned that direct-to-consumer advertising improved compliance [22].

Law, Majumdar, and Soumerai (2008) investigated the effect of USA-based advertising on prescribing rates in Canada for three drugs (Nasonex: allergy symptoms, Zelnorm: irritable bowel syndrome in women and Enbrel: rheumatoid arthritis) in English speaking provinces compared to French-speaking Quebec. According to the result, there was no significant effect for Nasonex and Enbrel, but there was just short lived effect for the other drug where Nasonex and Enbrel had competitors, but Zelnorm was unique in its indication in the Canadian market [23].

American Express Canada released the Canadian retail insights report in 2014. In this report, 375 Canadian businesses were surveyed in pharmacy, fast foods and other business. Results indicated that 83% of Canadian business would use sales and discounts as a main strategy to increase customer loyalty [24].

Ter-Gazaryan (2007), according to research result, found that consumers level of trust in promotional tools was different, where consumers trust mainly sales promotions, followed by public relations, personal selling, advertising and direct marketing was the lowest [25].

Herxheimer (1993) surveyed 6,710 advertisements in medical journals in 18 countries during one year. It was found that, by comparing advertisements in both developing and developed countries, there were differences in mentioning, indications, contraindications, warnings and side effects and in developing countries, there was ignorance of safety information in advertisements.

T a b l e 1

Information in advertisements in developed and developing countries [26]		
Type of information	Percentage of Advertisements Containing Information	
	Developed Countries	Developing Countries
Indications	89	87
Contraindications	61	28
Warnings	55	29
Side effects	64	29

Vlassov (2001) found almost absence of prescribing basic information of drug ads published in medical journals in Russia. Omitting essential information and declaring little information may lead to patient misun-

derstanding of drugs. 5 major Russian medical journals were investigated and examined concerning the number of appearance of generic, trade and chemical names, pharmacological group, safety, indications and contraindications. In this survey, only 45% of placements mentioned indications, 40% generic name, 11% safety and contraindications, 5% drug interactions and 2% references, respectively [27].

By analyzing these studies (Figure 1, 1.b), direct-to-consumer promotion led to compliance of drug therapy, good word-of-mouth, achieving goals of drug management among patients, e.g., Statin, doubling of prescription of antifungal, sales of Fluticasone inhalers, enhancement number of patients with depression that received medications therapy, although providing free samples to physicians did not achieve this purpose. It had a positive effect on adherence to therapy. Consumers are more loyal and trustful in sales discount and public relations activities than other tools, e.g., advertising in medical journals particularly in developing countries that omitted essential information and declared little information which might lead patients to misunderstandings about drugs.

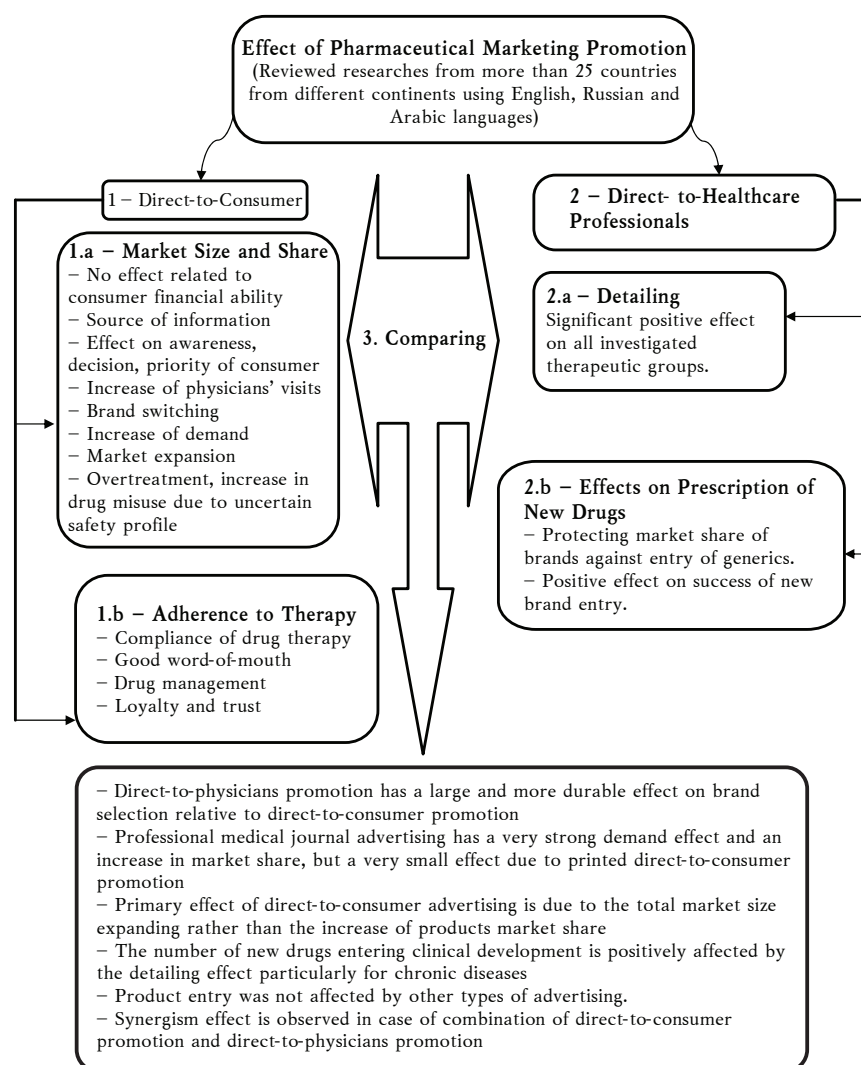


Figure. Effect of pharmaceutical marketing promotion globally

We study, besides direct-to-consumer promotion, the effect of direct-to-healthcare professionals promotion which is the primary form of promotion in pharmaceutical industry.

2. Direct-to-Healthcare Professionals Promotion

2a. Detailing

Pharmaceutical detailing is a face-to-face educational contact (1:1 marketing technique) and aims to educate physicians about pharmaceutical companies' products in order to increase prescription of company products. It is a controversial practice, but is considered a legal tactic. Many companies allocated huge budgets in this regard per year [28]. Several studies investigated these activities:

Abbas (2014) surveyed, in a comparative study that evaluated knowledge of pharmacist and non-pharmacist medical sales representatives in pharmaceutical promotions of drugs in Pakistan, 691 medical representative (30.9% were pharmacists and 69.1 were non pharmacists). It was found that, with regard to source of knowledge, pharmacists mainly consulted literature, were aware of pharmacokinetics and pharmacodynamics while non-pharmacists depended on promotional materials. In conclusion, pharmacists are a better choice to be medical representatives because of their higher knowledge level and vital features of therapeutics than non-pharmacists medical representatives [29].

Chintagunta and Desiraju (2005) investigated from 1988 to 1999 the detailing effect of three antidepressant Serotonin reuptake inhibitors (Prozac, Paxil and Zoloft) across five different markets (Germany, Italy, U.S., France and U.K.). Their findings indicated significant positive effect of detailing in all investigated markets, particularly in France because before SSRI there was no active detailing in France [30].

Berndt, Danzon, Kruse and Gregory (2007) investigated three different therapeutic classes (anti-depressant, anti-hypertensive and antiepileptic) in ten different countries. They also found significant positive effect of detailing for antihypertensive, anti-depressants and anti-epileptics, respectively. Effect of detailing was the highest due to high utilizing rate of these drugs in Spain. The detailing effect was positive in new drugs, but was negative for older drugs. This is an indication of importance of detailing for new drugs promotion [31].

Abd El Gowad (2007) investigated pharmacists' satisfaction about appearance, medical knowledge, presentation and negotiation skills and cooperation of medical representatives of Palestinian pharmaceutical companies in Gaza Strip. He also found statistical significant difference in the effect of age, gender, experiences, work place and company name on pharmacists' satisfaction. Results indicated good satisfaction level of pharmacists about appearance, medical knowledge, presentation and negotiation skills and cooperation of medical representatives and also significant statistical difference due to work place and company name [32]

According to study of Manhattan Research (2012), sales representatives used several sales and marketing channels to ensure accessibility to pharmacists. More than 80% of medical representatives personally interacted with pharmacists, 70% approximately by phone and 60% approximately by E-mail. Sales representatives also utilized in their personal contact with pharmacists' technological tools, e.g., laptop and iPad [33].

Accordingly (figure, 2.a), the use of detailing in marketing promotion of pharmaceutical products provides significant positive effect in more than ten investigated markets and all investigated therapeutic, e.g., antidepressant and hypertensive groups. The effect of its use with pharmacists indicates difference due to promotion place and company name. Medical representatives use various tools with pharmacists through personally interacting by phone and E-mail. A pharmacist is a better choice to be medical representative because of higher knowledge level and vital features of therapeutics than non-pharmacists medical representatives.

2b. Effects on Prescription of New Drugs

Launching of new drugs in an already established market has certain considerations, mainly due to competitions of other comparative drugs. Several studies investigated this issue in different conditions:

Hurwitz and Caves (1988) investigated 29 markets from 1978 to 1983. Their results indicated that drug promotion by pharmaceutical companies protected their market share against entry of generics [34].

Scott Morton (2000), studied role of direct-to-physicians advertising in pre-patent expiry time at brand level in affecting post-expiry entry of generics. Journal advertising had a little negative impact on generics entrants numbers, but detailing expenditure had a positive effect on their numbers [35].

Leffler (1981) investigated 51 new medications introduced in the market from 1968 to 1977. He found a positive association between successes of new brand entry and presence of direct-to-physicians promotion with regard to already existing drugs [36].

Irvine (2013), Healthcare Data Solutions, surveyed 600 physicians in USA from different specialties. He found that the most preferred method of announcing about new drug was E-mail, followed by direct mail and the least preferred method was phone call. 48% of physicians announced that using 3-4 times of different marketing channels was required before considering a new product [37].

Narendran (2013) conducted a study in India that surveyed 40 physicians, 28 medical representatives and 25 managers. He found that public relations, e.g., sponsoring is the most rated strategy that influenced prescription behavior with mean score (5.60) followed by sales promotion (5.05), advertisement (4.69), personal selling (4.41) and direct marketing (4.25) [38].

Zaki (2014) found in Saudi Arabia that, for physicians, the most usable promotional gifts were drug

samples (66%) and conference registration fees (67%) whereas, for pharmacists, the most usable promotional gifts were drug samples (79%). Drug samples represent a resource for knowledge about drugs more for pharmacists (75%) than physicians (65%) [39].

In case of launching a new drug (figure, 2.b), direct-to-healthcare professional promotion has a positive effect on protecting market share of brands against entry of generics. Journal advertising has a little negative impact on generics entrants' numbers, but detailing expenditure has a positive effect on them and there is a positive association between success of new brand entry and presence of direct-to-physicians promotion in already existing drugs. The preferred promotion tools are different in diverse countries: USA preferred E-mail as the method for announcing a new drug, followed by direct mail while phone call is the least preferred method; in India, public relations, e.g., sponsoring is the most highly rated strategy for prescription behavior and in Saudi Arabia drug samples and conference registration fees are the most preferred tools.

3-Comparison between Effect of Direct-to-Consumer and Direct-to-Healthcare Professionals Promotion

By comparison, declaration and presentation of issues is easier and deeper. Therefore, we investigated studies that contrasted effects of direct-to-consumers and direct-to-physicians promotion.

Rosenthal et. al. (2003), investigated brands of five therapeutic classes from 1999 to 1996 in U.S to deter endogeneity of direct-to-physician promotion and direct-to-consumer advertising. The study concluded that the primary effect of direct-to-consumer advertising is due to total market size expanding rather than increasing market share of products [40].

Berndt, Bui, Reiley and Urban (1995) compared the effect of direct-to-consumer advertising and specific medical journal advertising for antiulcer drugs. Results indicated a very strong demand effect due to medical journal advertising and increase in market share, but a very small effect due to printed direct-to-consumer advertising [41]. Other studies also confirmed such results [7, 16].

Jin and Iizuka (2007) investigated, depending on patients' level data from the National Ambulatory Medical Care in USA, antihistamines market from 1994 to 2001 and matched it with monthly advertising of brand level. They found that direct-to-physicians promotion had a large and more durable effect on brand selection compared to direct-to-consumer advertising [42].

Kwong and Norton (2007) investigated lagged effects of both direct-to-consumer advertising and direct-to-physician promotion on pharmaceutical innovation in eight different drug markets depending on drugs entering into clinical development from 1995 to 2001. Number of such new drugs was positively affected by detailing effect particularly for chronic diseases, due to long treatment. Product entry was not affected by other types of advertising. This may be due to the unique detailing role in increasing product differentiation and brand specific demand [43].

Narayanan, Desiraju, and Chintagunta (2004), analyzed monthly data of three brands (the 2nd generations) as well as other antihistamines at the 1st generation from 1993 to 2002. They noticed a synergism effect in case of combination of direct-to-consumer advertising and direct-to-physicians promotion. For instance, when direct-to-consumer advertising was combined with medical representatives' visits to physicians, they had a higher marginal effect on brand selection and market share, because of the informative role of direct-to-physician promotion immediately after drug launch. Thereafter, giving samples and reminders played a persuasive role [44].

Narayanan, Manchanda and Chintagunta (2005) investigated changes in marketing communication process over drug life cycle (antihistamine prescription). In the early stages of product launch, the informative role was dominant whereas in about 6–14 months and afterwards the persuasive role was dominant [45].

By comparing the effect of both direct-to-consumer and direct-to-healthcare professionals promotions (Figure 1: 3), it was found that direct-to-physicians promotion had a relatively large and more durable effect on brand selection. Professional medical journal advertising had a very strong demand effect on the increasing market share, but a very small effect due to printed direct-to-consumer promotion. The primary effect of direct-to-consumer advertising was due to total market size expanding rather than increasing products market share. In eight different drug markets, number of new drugs entering clinical development was positively affected by detailing effect particularly for chronic diseases, due to the long treatment. Product entry was not affected by other types of advertising. This might be a result of unique detailing role in increasing product differentiation and brand specific demand. Finally, the synergism effect was observed in case of combination of direct-to-consumer promotion and direct-to-physicians promotion. For instance, when direct-to-consumer advertising was combined with medical representatives' visits to physicians, they had a higher marginal effect on brand selection and market share. Because of informative role (for 6–14 months approximately) of direct-to-physician promotion immediately after drug launch, giving samples and reminders played afterwards a persuasive role.

Conclusions

Pharmaceutical promotion is a marketing force in healthcare systems. A lot of studies indicated that direct-to-consumer promotion supported the information about treatment options, increase of visits to physicians, increase of treatments for some chronic and untreated conditions. Consequently, we can state that direct-to-consumer promotion improved, on the one hand, health level due to increase of drug usage, drug therapy adherence in addition to cost effectiveness due to early detecting and treating diseases. Direct-to-con-

sumer promotion had also an effect on market expansion, market share, selective demand and brand switching, but direct-to-physician promotion had a very strong effect on selective demand and brand switching compared to direct-to-consumer advertising.

On the other hand, increasing level of direct-to-consumer promotion might lead to overtreatment, brand switching without therapeutic reasons, and high reporting of adverse effects. This occurred particularly concerning new drugs promotion, where heavily promotional campaigns were used especially in direct-to-consumer advertising.

Accordingly, balanced and optimum use of marketing promotion should be reached. On the one hand, to make a control on such promotion particularly during the first two years of product launch to give time to healthcare organizations, providers and patients to know about safety issues after drug launch. On the other hand, availability of information about new drug existence is important particularly in the early stages of product launch.

Finally, we can state that pharmaceutical promotion has a good effect on welfare enhancing and health promoting, but may have adverse effect through potential misuse and overtreatment. In health conditions that can easily be diagnosed by physicians, the adverse effect of pharmaceutical promotion is minimum, e.g., high cholesterol level, but in health conditions of difficult diagnosis and high risks, e.g., depression and arthritis, there is need for more post marketing surveillance.

Practical Guidelines for Pharmaceutical Companies Promotion Globally

With regard to physicians, direct-to-consumer promotion increases visits to physicians, increase treatments for some chronic and untreated conditions.

With regard to patients, direct-to-consumer promotion improves health level due to increased usage of drugs, adherence to drug therapy well as cost effectiveness due to detecting diseases and treating them near the beginning.

With regard to profits, direct-to-consumer promotion has an effect on market expansion, market share, selective demand and brand switching.

Increasing promotion level may lead to overtreatment, brand switching without therapeutic reasons and high reporting of adverse effects. This occurs particularly in new drugs promotion, where heavily promotional campaigns are used especially in direct-to-consumer advertising.

Direct-to-healthcare professionals' promotion has a very strong effect on selective demand and brand switching compared to direct-to-consumer advertising.

In health conditions that can easily be diagnosed by physicians, the adverse effect of pharmaceutical promotion is minimum, e.g., high cholesterol level.

In health conditions of difficult diagnosis and high risks, there is the need for more post marketing surveillance to avoid increase of reporting adverse effect

of drugs, due to hindering physician role as a mediator between consumer requests.

Balanced and optimum use of marketing promotion should be reached. On the one hand, to control such promotion particularly during the first two years of product launch to give time to healthcare organizations, providers and patients to know about safety issues after drug launch. On the other side, availability of information of new drug existence is important particularly in the early stages of product launch.

References

1. Saba' S. The Relation Between simple Marketing And Success Of Products Developments, Master degree, faculty of commerce, Mansoura University, Egypt. 2012.
2. Bahlol Mohammed Mostafa, L.T.P. Survey on using pharmaceutical promotion in Egypt. The USA Journal of Applied Sciences, December 2015. 6: p. 3–5.
3. Shalash Anbar, A.h.S.a. A.M. The Effect of Using Electronic Marketing to Achieving Competitive Advantage for Jordanian Pharmaceutical companies. Journal of managerial sciences studying. Jordanian University, 2011. 38 (1).
4. Mohammed Abidat, H.A.G. The Effect Of Marketing Mix in Preferring Of Jordanian Pharmacists Of Local Drugs Over Foreign Drugs. Journal of managerial sciences studying. Jordanian University, 2011. 38 (1).
5. Linda D. Pharmaceutical Marketing (Case Study of Sidal organization). Philosophy of doctorate degree, economical Science Faculty, Dali Ibrahim University. Algeria, 2010.
6. Bolsheva S.N. Research of organizational aspects of drug promotion in the Russian pharmaceutical market, in pharmaceutical management and economy. M.: People's Friendship University of Russia. 2002.
7. Bhattacharya J. and Vogt W.B. A Simple Model of Pharmaceutical Price Dynamics // Journal of Law and Economics. 2003. 46 (2): p. 599–626.
8. Dave D. and Saffer H. Impact of Direct-to-Consumer Advertising on Pharmaceutical Prices and Demand. Southern Economic Journal, 2012. 79(1): p. 97–126.
9. Lagutkina T. and Bahlol M., Izucheniye organizatsionnykh aspektov prodvizheniya na farmacevticheskom rynke EGIPTA. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal, 2015 (4–3 (35)).
10. Khateib R.A. The Effect Of Direct Consumer Advertising On The Purchasing Decisions, Master Degree Of Business Administration, University of Middle East, Jordan. 2012.
11. Wosinska M. Just what the patient ordered? Direct-to-consumer advertising and the demand for pharmaceutical products. Direct-to-Consumer advertising and the demand for pharmaceutical products (October 2002). HBS Marketing Research Paper, 2002 (02–04).
12. Iizuka T. and Jin G.Z. The effect of prescription drug advertising on doctor visits. Journal of Economics & Management Strategy, 2005. 14(3): p. 701–727.
13. Liu Q. and Gupta S. The impact of direct-to-consumer advertising of prescription drugs on physician visits and drug requests: empirical findings and public policy impli-

- cations. *International Journal of research in Marketing*, 2011. 28(3): p. 205–217.
14. Meyerhoefer C.D. and Zuvekas S.H., The shape of demand: What does it tell us about direct-to-consumer marketing of antidepressants? *The BE Journal of Economic Analysis & Policy*, 2008. 8 (2).
15. Donohue J.M., Cevalco M. and Rosenthal M.B. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357 (7): p. 673–681.
16. Richards-Shubik, S., David G., and Markowitz S. The Effects of Pharmaceutical Marketing and Promotion on Adverse Drug Events and Regulation. *American Economic Journal: Economic Policy*. 2: p. 1–25.
17. Bradford W.D. et al. How direct-to-consumer television advertising for osteoarthritis drugs affects physicians' prescribing behavior. *Health Affairs*, 2006. 25(5): p. 1371–1377.
18. Kalyanaram G. and Subramaniam B. The Effect of Direct Advertising to Consumers (DTCA) In Prescription Pharmaceutical Drugs, and Consumer Welfare. *Proceedings of the Northeast Business & Economics Association*, 2010.
19. Wilkes M.S., Bell R.A. and Kravitz R.L. Direct-to-consumer prescription drug advertising: trends, impact, and implications. *Health Affairs*, 2000. 19 (2): p. 110–128.
20. Calfee J.E., Winston C. and Stempski R. Direct-to-Consumer Advertising and the Demand for Cholesterol-Reducing Drugs*. *Journal of Law and Economics*, 2002. 45(S2): p. 673–690.
21. Bradford W.D. et al. Effects of direct-to-consumer advertising of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on attainment of LDL-C goals. *Clinical Therapeutics*, 2006. 28(12): p. 2105–2118.
22. Donohue J.M. et al. Effects of pharmaceutical promotion on adherence to the treatment guidelines for depression. *Medical care*, 2004. 42(12): p. 1176–1185.
23. Toop L. and Mangin D. Industry funded patient information and the slippery slope to New Zealand. *BMJ*, 2007. 335 (7622): p. 694–695.
24. Toop L. et al. Direct to consumer advertising of prescription drugs in New Zealand: for health or for profit. Report to the Minister of Health supporting the case for a ban on DTCA. Dunedin: University of Otago, 2003: p. 2.
25. Law M.R., Majumdar S.R. and Soumerai S.B. Effect of illicit direct to consumer advertising on use of etanercept, mometasone, and tegaserod in Canada: controlled longitudinal study. *BMJ*, 2008. 337.
26. Nielsen. Survey: canadian retailers will drop prices to retain customers. 2014; Available from: <http://www.marketingmag.ca/consumer/survey-canadian-retailers-will-drop-prices-to-retain-customers-113302>.
27. Ter-Gazarjan A.G. Development of strategy of regulation of relationship of the pharmaceutical organizations with target audiences, in management and economics of pharmacy. 2007, Peoples' Friendship University of Russia: Moscow.
28. Herxheimer A., Lundborg C.S. and Westerholm B. Advertisements for medicines in leading medical journals in 18 countries: a 12-month survey of information content and standards. *International Journal of Health Services*, 1993. 23(1): p. 161–172.
29. Vlassov V. et al. Do drug advertisements in Russian medical journals provide essential information for safe prescribing? *Western Journal of Medicine*, 2001. 174(6): p. 391.
30. Pharmaceutical detailing definition. 2015.
31. Abbas A. et al. Evaluation of Knowledge of Pharmacist and Non Pharmacist Medical Sales Representatives (MSRs) in Pharmaceutical Drug Promotion: A Comparative Study. *Advanced Biomedical Bulletin*, 2014. 2(1): p. 40–48.
32. Chintagunta P.K. and Desiraju R. Strategic pricing and detailing behavior in international markets. *Marketing Science*, 2005. 24(1): p. 67–80.
33. Berndt E.R., Danzon P.M. and Kruse G.B. Dynamic competition in pharmaceuticals: cross-national evidence from new drug diffusion. *Managerial and Decision Economics*, 2007. 28(4-5): p. 231–250.
34. Gowad M.A.E. Evaluation of Satisfaction level Of Customers To Pharmaceutical Sales Men Performance iIn The Market Of Gaza Sector, Islamic University, Gaza. 2007.
35. Taking the Pulse® Pharmacists 2012, Pharmacist Market Trends, L. Manhattan Research, Editor. 2012.
36. Hurwitz M.A. and Caves R.E. Persuasion or information? Promotion and the shares of brand name and generic pharmaceuticals. *Journal of Law and Economics*, 1988: p. 299–320.
37. Morton F.M.S. Barriers to entry, brand advertising, and generic entry in the US pharmaceutical industry. *International Journal of Industrial Organization*, 2000. 18(7): p. 1085–1104.
38. Leffler K.B. Persuasion or information-the economics of prescription drug advertising. *JL & Econ.*, 1981. 24: p. 45.
39. Irvine C. Healthcare Data Solutions Announces Results of Physician Survey “Marketing That Makes Physicians Respond: What They Told Us”. 2013.
40. Narendran R. and Narendranathan M. Influence of pharmaceutical marketing on prescription practices of physicians. 2013.
41. Zaki N.M. Pharmacists' and physicians' perception and exposure to drug promotion: A Saudi study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2014. 22(6): p. 528–536.
42. Rosenthal M.B. et al. Demand effects of recent changes in prescription drug promotion. in *Forum for Health Economics & Policy*. 2003.
43. Berndt E.R. et al. Information, marketing, and pricing in the US antiulcer drug market. *The American Economic Review*, 1995: p. 100–105.
44. Jin G.Z. and Iizuka T. Direct to Consumer Advertising and Prescription Choice. *Journal of Industrial Economics*, 2007.
45. Kwong W.J. and Norton E.C. The effect of advertising on pharmaceutical innovation. *Review of Industrial Organization*, 2007. 31(3): p. 221–236.
46. Narayanan S., Desiraju R., and Chintagunta P.K., Return on investment implications for pharmaceutical promotional expenditures: The role of marketing-mix interactions. *Journal of marketing*, 2004. 68(4): p. 90–105.
47. Narayanan S., Manchanda P. and Chintagunta P.K., Temporal differences in the role of marketing communication in new product categories. *Journal of Marketing Research*, 2005. 42(3): p. 278–290.

Bahlol Mohammed Mostafa Hossni Abdelaziz (✉), PhD, People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Lagutkina Tatiana P., doctor of pharmaceutical sciences, professor of the Department of management and economics of pharmacy, people's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

✉ **Bahlol Mohammed Mostafa Hossni Abdelaziz**, building 1. e-mail: Ph_hossni@yahoo.com. e-mail: Ph_hossni@yahoo.com.

People's Friendship University of Russia, 117198, Moscow, St. Mikluho-Maklaja, h. 21.

АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОДВИЖЕНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Бахлол М.М., Лагуткина Т.П.

Российский университет дружбы народов, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Фармацевтическая промышленность является важной отраслью для всех стран в мире. Многие фармацевтические компании осуществляют свою деятельность на международной арене. Разнообразные исследования в других странах подтвердили важность стимулирования сбыта в фармацевтической отрасли. Таким образом, стимулирование сбыта и его последствия – это очень важный вопрос, который необходимо глобально изучить в рамках теории и практики. Мы построили данное исследование исходя из его научной и практической ценности.

Методология исследования. Мы изучили исследования, посвященные стимулированию сбыта в фармацевтической промышленности, из 25 разных стран мира, например, США, Канады, Италии, Франции, России, Индии, Египта и Сирии, где мы применяли наши знания трех наиболее распространенных в мире языков – английского, русского и арабского. На данных языках существует большое количество разнообразных научных работ, их знание дает возможность глубокого понимания и анализа данных. В некоторых исследованиях изучалось влияние продвижения на фармацевтический рынок, а в ряде работ – зависимость этого влияния от средств рекламы или характеристик лекарственного средства.

Новизна исследования. Мы исследовали эмпирические данные по стимулированию сбыта товаров в фармацевтической промышленности, которые могут быть направлены как потребителю, так и работникам в сфере здравоохранения.

Результаты исследования. Мы выделили, собрали и соотнесли информацию по продвижению фармацевтической продукции в мировом масштабе, что натолкнуло нас на некоторые выводы и практические результаты относительно средств продвижения в определенных ситуациях, имеющих отношение к основным направлениям; их эффекты по улучшению здоровья и благосостояния, а также побочные эффекты.

Практическая значимость. В результате мы разработали практико-ориентированные рекомендации для компаний касательно всемирного продвижения фармацевтической продукции, которые вы можете найти в конце данной статьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармацевтическая промышленность, стимулирование сбыта, в мировом масштабе, эмпирические данные, потребитель, работники в сфере здравоохранения, практико-ориентированные рекомендации.

Бахлол Мохаммед Мостафа Хоссин Абделаиз (✉) – соискатель кафедры управления и экономики фармации медицинского факультета Российского университета дружбы народов (г. Москва).

Лагуткина Татьяна Петровна – д-р фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации медицинского факультета Российского университета дружбы народов (г. Москва).

✉ **Бахлол Мохаммед Мостафа Хоссин Абделаиз**, e-mail: Ph_hossni@yahoo.com.

Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ

Розенштейн М.Ю.¹, Розенштейн А.З.¹, Кондаков С.Э.², Черевко Н.А.³

¹ Клиника *ImmunoHealth Int.*, г. Нью-Йорк (США)

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных лабораторных методов диагностики пищевой непереносимости. Обсуждаются достоинства и недостатки различных критериев (маркеров), используемых для выявления пищевой непереносимости в различных инструментальных тестах. Показано, что методы, основанные на исследовании реакции специфических антител к тестируемым пищевым антигенам, наиболее точны, надежны и представительны для диагностики пищевой непереносимости с целью использования в практической медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пищевая непереносимость, cito-тест, prime-тест, ALCAT, NuTron-тест, гемокод, РОЭ-тест, MRT-тест, ИФА на IgG (IgG4), pinnet-тест.

Введение

Нарушение иммунологической толерантности к любому пищевому продукту ведет к появлению пищевой непереносимости (ПН), потенциально проявляющейся совокупностью замедленных иммунопатологических реакций в иммунной системе (ИС) на соответствующие пищевые антигены (пАГ) [1–3]. По определению, патогенез ПН реализуется с участием цитотоксического, клеточно-опосредованного и иммунокомплексного типов иммунопатологических реакций, развивающиеся в особых условиях дозозависимого поступления пАГ во внутреннюю среду организма, исключая реакции I типа классической аллергии, которые опосредуются иммуноглобулинами класса E [4]. Длительное поступление и контакт подобных пАГ с иммунокомпетентными клетками приводят к хроническому воспалению и, как следствие, к развитию ряда неинфекционных персистирующих заболеваний (НПЗ), известных как «болезни цивилизации» [5]. По современным литературным данным, до 80% населения развитых стран имеет различные виды ПН [6, 7].

Современные инструментальные методы диагностики ПН перенесены в условия *in vitro* лабораторной диагностики. Цель различных методов одина:

выявление пищевых антигенов-антагонистов, являющихся потенциальной причиной иммунологического хронического воспаления в патогенезе НПЗ. Практическая значимость таких методик сводится к формированию элиминационных диет для пациентов с НПЗ как нефармакологического метода терапии [8–12].

Основной трудностью, с которой сталкиваются врачи-клиницисты, использующие результаты диагностики ПН для построения элиминационных диет, является то, что вне зависимости от метода диагностики ПН практически стандартом является представление конечных результатов диагностических мероприятий в виде «красно-желто-зеленого» или «красно-зеленого» списка продуктов, подлежащих избирательному исключению из рациона на срок 3–6 мес.

Врачам-клиницистам, не являющимся специалистами в лабораторной диагностике, сложно разобраться в правомерности и диагностической значимости многочисленных коммерческих методик диагностики ПН при отсутствии четко установленных понятий и критериев оценки. Понимание этого позволит сравнивать результаты тестирования ПН разными методами, использованными для одного пациента, судить об объективности математической модели представления результатов, критериях оценки эффективности соблюдения элиминационной диеты и адекватности полученных результатов и границах их применимости.

✉ Черевко Наталья Анатольевна, e-mail: chna@0370.ru

Известно, что классическая диетология основана на подсчете калорий, комбинаторном подборе нутриентов, выработке физиологических норм питания и общих рекомендациях, формирующих «пирамиды» и «тарелки» питания для всех вне зависимости от конкретного человека. Иммунодиетология предлагает иной инструментарий, базирующийся на принципах оценки пищевой антигенности с учетом индивидуальной иммунологической толерантности к пищевому антигену и возможностью формирования элиминационной диеты нового типа. Результатом является исключение иммунологического воспаления, опосредованного диагностированными агрессивными пищевыми антигенами на территории лимфоидной системы кишечника, способного трансформироваться в системное воспаление. Несмотря на ряд нерешенных методологических вопросов, более чем 50-летний опыт применения для пациентов элиминационных диет, предложенных по результатам тестирования ПН, показал несомненную клиническую эффективность и перспективность данного направления в лечении большинства неинфекционных персистирующих заболеваний.

Целью работы является аналитический обзор и попытка классификации современных методов диагностики ПН по принципу селекции используемых маркеров с представлением общего подхода к пониманию, интерпретации и возможности практического использования врачами результатов тестирования. Все современные инструментальные тесты на ПН можно условно разделить на два типа: клеточные (исследование изменения клеток крови) и гуморальные (исследование антител), которые отличаются выбором маркера, характеризующего взаимодействие ПАГ с объектом исследования.

Исторически клеточные тесты (КТ) были первыми технологическими тестами, внедренными в клиническую практику по ПН. Методология КТ сводится к оценке изменений морфологии или метрических характеристик лейкоцитов крови (распределения по размерам, объемам, повреждениям) после взаимодействия с ПАГ по сравнению с референтным образцом крови без добавления антигена.

Лейкоциты являются клетками-мишенями 2-го типа иммунопатологических реакций на различные антигены: пищевые, лекарственные, бактериальные, аутоантигены. Данные взаимодействия с ПАГ на мембране лейкоцитов вероятны и обоснованы наличием рецепторов к Fc-фрагментам специфических антител IgG и IgM, которые и фиксируются на рецептор в виде иммунного комплекса ПАГ+АТ. Далее иммунный комплекс активирует систему комплемента, которая и приводит к антитело-зависимому специфическому нарушению морфологии и цитолизу лейкоцита [4]. Рассмотрим основные методологические принципы, лежащие в основе конечной оценки КТ на ПН.

Cito-тест – практически первый технологический метод диагностики ПН. Был разработан в 1960-х гг. В.Т. Брайан и М.П. Брайан [13, 14] и получил название лейкоцитотоксический тест (цитотоксический тест). В основе теста лежит исследование морфологии лейкоцитов и эритроцитов в образцах крови *in vitro*, смешанных с ПАГ. Инструментом для исследования является микроскоп, регистратором – человеческий глаз. Физическими параметрами, определяемыми в процессе тестирования, являются абсолютное число поврежденных клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов) и относительный размер локальной области зоны наблюдения, заполненной измененными клетками крови в пределах поля зрения микроскопа [15].

Prime-тест был разработан М. Ловендал в США в 1996 г. в Preventive Care Center (Калифорния), является технологической модификацией cito-теста [16]. Выделенную область в поле зрения микроскопа разделяют на четыре равные части и подсчитывают количество поврежденных клеток крови в каждом поле зрения микроскопа.

При количестве поврежденных лейкоцитов, занимающих менее одной четверти выделенного поля, или отсутствии морфологических изменений лейкоцитов данный ПАГ считается непатогенным. При количестве поврежденных клеток, занимающих менее двух четвертей поля, продукт обладает малой патогенной способностью. При количестве поврежденных лейкоцитов, занимающих три четверти или все поле зрения, продукт считается средне- или сильнопатогенным и подлежит исключению из рациона пациента при формировании элиминационной диеты.

В цитотоксических КТ для обработки выходных данных используется 4-зональная модель классической аллергологии [17, 18]. В соответствии с данной моделью диапазон измерений 0–1,0 разбивается на четыре равных поддиапазона: (обозначения зон: 0,25; 0,5; 0,75; 1,0) и критерий «норма – патология» соответствует 0,5 шкалы измерений.

Преимуществом цитотоксических тестов являются простота и дешевизна инструментария, возможность исследования процессов взаимодействия образцов крови с любыми химическими субстанциями, а также возможность наблюдения последствий эффектов взаимодействия ПАГ с различными клетками крови.

К недостаткам относятся: субъективизм зрительной оценки исследователя-лаборанта, отсутствие достоверности специфического взаимодействия объектов опыта, длительное время одного анализа, невозможность одновременной оценки реакций по истечению контрольного времени инкубации с несколькими ПАГ, низкая повторная воспроизводимость результатов и их ручная обработка, невозможность доставки крови из удаленных мест проживания пациентов в лабораторию и ограниченные сроки хранения крови.

Тест ALCAT (antigen leukocyte antibody test) был разработан в American Medical Testing Laboratories

в США в 1990-х гг., в настоящее время маркируется на мировом рынке компанией Cell Science Systems (ALCAT Diagnostic Systems) [19–21]. Технологической разновидностью ALCAT является NuTron-тест [22]. В тесте ALCAT автоматизирован подсчет конечных маркеров реакций 2-го типа взаимодействия клеток крови и пАГ: линейных размеров или распределения по размерам лейкоцитов по результатам взаимодействия образца крови с пАГ. Образец цельной крови собирают в пробирку, содержащую цитрат для предотвращения свертывания. Цитратную кровь хранят при комнатной температуре в течение 36 ч. Равные количества суспензии крови распределяют в нескольких кюветах, содержащих экстракты тестируемых продуктов и контрольные образцы. Суспензии крови с экстрактами отсасывают из каждой кюветы с помощью вакуумного насоса и пропускают через модифицированный счетчик Коултера, в котором осуществляется определение размеров и объема частиц по аналогу с известными принципами проточной цитометрии [23]. Регистрация размеров клеток основана на изменении электрического сопротивления цепи при движении в ламинарном потоке через малую диафрагму. Компьютерная программа позволяет получать распределение клеток по размерам и вычислять все статистические моменты распределений до и после взаимодействия образцов крови с пАГ. Определение критерия «норма – патология» производится следующим образом:

- вычисляется среднее значение отклонения Δs размера клеток крови в образцах крови с пАГ по сравнению с образцом крови без пАГ;

- при величине отклонения среднего размера клеток в i -м образце крови с тестируемым пАГ Δi меньше, чем Δs ($\Delta i < \Delta s$), реакция считается негативной (продукт попадает в «зеленый список»);

- при значении Δi , находящемся в пределах одного стандартного отклонения выше среднего, результат теста обозначается 1+ и рассматривается в качестве слабой реакции на тестируемый продукт;

- при значении Δi , находящемся в пределах между одним и вторым стандартным отклонением выше среднего, результат теста обозначается 2+ и рассматривается как положительная реакции на тестируемый продукт;

- при значении Δi , находящемся в диапазоне выше двух стандартных отклонений от среднего, результат теста обозначается MPOS и рассматривается как сильно выраженная, положительная реакция.

Таким образом, в тесте ALCAT, как и в cito-тестах обработка данных производится по 4-зональной модели с обозначениями зон: 0, 1+, 2+, MPOS. Критерий «норма – патология» определяется по уровню 0,5 шкалы измерений.

Тест ALCAT имеет европейские сертификаты ISO N13485:2003, ISO N13485:2003.

К недостаткам теста относятся: низкая воспроизводимость результатов, длительное время

единичного анализа, отсутствие возможности исследования динамики ПН (графическое сравнение результатов тестирования до и после элиминационной диеты), невозможность доставки цитратной крови из удаленных мест проживания пациентов в лабораторию и ограниченные сроки хранения крови.

Гемокод. Тест разработан в НИИ биомедицинской химии им. В.И. Ореховича РАМН (г. Москва) [24]. Метод основан на регистрации и оценке изменения функциональной активности клеток крови (в частности мембранных процессов перекисного окисления липидов и образования активных форм кислорода) в присутствии пАГ по интенсивности хемилюминесценции. Клинические исследования диагностической значимости гемокода на кафедре гастроэнтерологии и диетологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования показали неудовлетворительные результаты [25]. Чувствительность метода оказалась равной 44%; специфичность (надежность) – 32%. Авторами исследования сделано однозначное заключение: метод диагностики ПН «Гемокод» не готов к использованию в клинической практике и требует дальнейшего изучения.

Тест реакции оседания эритроцитов (РОЭ), РОЭ-тест, на ПН был разработан группой российских ученых и врачей в 1994–1995 гг., запатентован в РФ в 1998 г. и одобрен Минздравом РФ [26–29].

Основан на физиологической защитной функции эритроцитов крови связывать и элиминировать патологические иммунные комплексы (АГ+АТ) из кровотока за счет специфической фиксации их мембранным Fcγ-рецептором к IgG и CR1-рецептором к C3b-компоненту комплемента. Конечным маркером теста является разница в положениях границы раздела сыворотки и плотной фракции крови (эритроцитов), регистрируемой в капилляре с кровью, смешанной с экстрактом продукта (пАГ в физиологическом растворе) и без него, в процессе реакции осаждения эритроцитов крови.

Референтным значением является положение границы раздела в капилляре с кровью без пищевого экстракта. Так как феномен оседания эритроцитов является критерием острого и хронического воспаления в медицине, то самым серьезным недостатком РОЭ-теста для диагностики ПН является смещение результатов РОЭ у пациентов с наличием системных заболеваний, беременных и пациентов, получающих противовоспалительную стероидную и нестероидную терапию, а также лечение, связанное с контролем свертывающей системы крови. Также к недостаткам РОЭ-теста можно отнести невысокую воспроизводимость результатов, отсутствие возможности исследования динамики ПН (графическое сравнение результатов тестирования до и после элиминационной диеты) и общие недостатки для всех клеточных тестов – невозможность доставки цитратной крови из удаленных мест

проживания пациентов в лабораторию и ограниченные сроки хранения крови.

Тест MRT (mediator release nest) был разработан в 2004 г. в Oxford Biomedical Technologies Inc. (США) [30–32]. В тесте методом проточной цитометрии с использованием рассеивания лазерного излучения на клетках крови измеряется размер лейкоцитов и отношение объемов сыворотки V_2 к плотной фракции крови V_1 ($V_1 + V_2 = V_3 = \text{const}$) до и после внесения экстракта продукта (раствора пАГ) в кювету с кровью. Референсным является отношение объема сыворотки V_2 к плотной фракции крови V_1 без добавок в кювету с кровью. Обработка данных ведется согласно 4-зональной модели. По данным авторов отмечаются высокая чувствительность 94,5%, специфичность 91,1% и воспроизводимость 90,0% результатов MRT-теста.

К недостаткам MRT-теста относятся отсутствие возможности исследования динамики ПН (графическое сравнение результатов тестирования до и после элиминационной диеты) и традиционная невозможность хранения и перевозки образцов крови пациентов на дальнее расстояние от лаборатории. В настоящее время основным методом определения реакции взаимодействия антиген – антитело стал иммуноферментный вариант анализа, обозначаемый английским термином ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), широко признанный в аллергологии и иммунологии в качестве базовой оценки иммунологических реакций антиген – антитело с высокой избирательностью, воспроизводимостью и специфичностью [2, 3, 36].

В иммуноферментных тестах (ИТ) маркером диагностики является величина концентрации c (мг/мл) специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) или подкласса G4 (IgG4) [33]. Выбор данных маркеров основан на знаниях иммунологических механизмов поддержания гомеостаза основных систем жизнеобеспечения человека. Любой чужеродный антиген после распознавания ИС потенцирует синтез специфических антител G, определяя собственный путь элиминации из организма. По разным причинам недорасщепленные до мономеров пАГ путем транцитоза попадают в компартменты иммунной системы кишечника и нарушают механизмы индуцированной высокодозовой толерантности. В условиях нарушения толерантности, связанной с изменением полноценности пищеварения антигена (нарушением ферментативных систем), изменением дозы и частоты его поступления, активируется синтез всех подклассов (1, 2, 3, 4) защитных антител IgG. Некоторые авторы считают, что основную роль контроля элиминации пАГ в условиях физиологически запрограммированной толерантности к пищевым антигенам играют антитела субкласса IgG4, но достоверных данных, подтверждающих эти представления, не приводится. Для элиминации повышенного количества пАГ с нарушенными свойствами запускается защитный механизм обра-

зования иммунных комплексов с синергизмом процессов тканевого фагоцитоза [4].

Отметим, что специфические IgG составляют 75–80% от всех иммуноглобулинов и 10–20% общего белка сыворотки крови. Нормальные границы концентраций общего IgG в крови составляют 7,0–16,0 г/л, а его подклассов: IgG1 4,9–11,4 г/л; IgG2 1,5–6,4; IgG3 0,2–1,1; IgG4 0,08–1,4 г/л [34, 35]. Период полураспада IgG в условиях отсутствия специфического антигена составляет около 23–25 сут, полный распад растягивается на 3–6 мес.

В ИТ сыворотка крови пациента инкубируется в лунках стандартной иммунологической панели с сорбированными в 96 лунках пАГ [37]. Специфические IgG-антитела связываются с гомологичным пАГ, неспецифические антитела удаляются при тщательной промывке. Связанные специфические антитела распознаются добавляемыми в систему вторыми антителами к гомологичным у человека тяжелым цепям IgG, конъюгированным с ферментом пероксидаз.

Далее производится инкубация с раствором субстрата для фермента и хромогена, окисляемым в процессе проведения реакции (в настоящее время наиболее распространен тетраметилбензидин (ТМБ)), что приводит к появлению окраски раствора. Для остановки ферментативной реакции применяют «стоп-реагент» (обычно серную кислоту), который добавляют во все исследуемые и контрольные пробы в равных количествах. Оптическая плотность образцов измеряется спектрофотометрически на длине волны 450 нм (для красителя ТМБ). Концентрация специфических IgG-антител пропорциональна измеряемой интенсивности окрашивания или оптической плотности (ОП) раствора.

Необходимо отметить, что в иммунологических тестах измеряются безразмерные величины ОП. Размерность концентраций специфических антител (мг/мл) вводится при линеаризации экспериментальных данных на основе калибровочной кривой, строящейся в координатах c (IgG) $_i$, мг/мл, – ОП $_i$, где c (IgG) $_i$ – ряд известных i -х значений концентраций IgG [38]. В подавляющем большинстве лабораторий мира результат теста (ELISA IgG) обрабатывается согласно принятой в аллергологии 4-зональной модели аналогично тесту ELISA IgE на классическую аллергию немедленного типа (иммунопатологические реакции I типа) [34, 35, 39]. Критерий «норма – патология» определяется на уровне половины диапазона шкалы измерений для 4-зональной модели или по усмотрению конкретной лаборатории в 7-зональной модели.

Как показали собственные исследования авторов на статистически представительных выборках пациентов, обработка данных ИФА на IgG по зональным моделям с произвольно выбранным значением критерия «норма – патология» приводит к 100%-й ошибке в определении продуктов-антагонистов в 30 случаях из 100 и к 70%-й ошибке в 50 случаях из 100. Эти данные не могут не сказываться на результатах лечения элиминационными диета-

ми, построенными по результатам теста. В строгой интерпретации результат теста (ELISA IgG), представляющий собой модель интегральной IgG-реакции иммунной системы конкретного человека на разное количество тестируемых ПАГ, должен рассматриваться как цельный персонифицированный иммунный ответ (IgG)_n и математически корректно обрабатываться в соответствии с подходом, предложенным авторами, вне зависимости от используемых коммерческих тест-систем [12, 40, 41].

В настоящее время ИФА на ПН, основанный на определении специфических IgG, является наиболее широко используемым тестом в международной клинической практике. На рынке РФ данный вид теста предлагается под различными коммерческими брендами, отличающимися по большей части используемыми наборами ПАГ и ценой: «Имупро300» (Германия), «Биомерика» (США), «Инвитро» (РФ), «Иммунохелс» (РФ), «Алутест» (РФ), «Д-р Фуке» (Германия), G-test и др. К данному типу анализа относится модификация york test, известная как **pinner-тест**, в которой вместо стандартной панели используется микроформатный вариант ELISA IgG [37].

К достоинствам теста ELISA IgG относятся: высокая чувствительность 92–95%, специфичность 86–89%, воспроизводимость 95–97%, возможность исследования динамики изменений состояний ИС до и после элиминационной диеты [42, 43]; возможность работы с микроколичествами (менее 5,0 мкл) сыворотки, сохранения сыворотки без потери качества анализа в течение длительного времени в замороженном виде, дистанционного тестирования пациента с использованием технологии «пятен сухой крови» (dry blood spots technology) [44, 45].

Данные исследований, проведенных на представительных выборках пациентов в Йоркском университете (The University of York, UK), показали высокую эффективность использования элиминационных диет, разработанных на основе теста ELISA IgG, для лечения различных неинфекционных персистирующих заболеваний. Научные исследования по выявлению корреляций между результатами теста и симптомами ряда конкретных НПЗ приведены в работах [8–11, 46–51].

К недостаткам метода можно отнести отсутствие стандартов изготовления ПАГ, невозможность тестировать органические и неорганические субстанции, которые не иммобилизуются на полистироловых тест-панелях.

Заключение

С нашей точки зрения, наиболее корректные методы диагностики ПН основаны на оценке величины концентрации специфических антител в иммуноферментных тестах. Данные тесты высокоспецифичны, точны и статистически достоверно воспроизводимы.

Принципиальными преимуществами иммуноферментных тестов являются:

1. Возможность использования микроколичеств «сухой крови» ($\leq 5,0$ мкл) для анализа статистически представительных выборок тестируемых ПАГ ($n \geq 100$).

2. Возможность проведения количественной и качественной оценки динамики интегральных иммунных ответов и эффективности лечения до и после применения элиминационной диеты.

Практические рекомендации

Корректное определение критерия «норма – патология» в диагностике ПН возможно только на основе рассмотрения функции распределения плотности вероятности элементарных «откликов», регистрируемых в конкретном тесте. В этом аспекте методология определения критерия «норма – патология» на основе математической и логистической модели ImmunoHealth™ [40, 42] отражает все современные требования практической медицины.

Результат любого лабораторного теста на ПН, проводимого *in vitro*, всегда имеет вероятностный характер вследствие модельного характера самого эксперимента. Использование результатов лабораторного теста на ПН без квалифицированного и профессионально подготовленного врача может приводить к нулевым или негативным результатам, что часто и наблюдается в клинической практике. Только понимание сути физической модели конкретного теста на ПН в сочетании с корректной обработкой данных, грамотной интерпретацией результатов, сопоставленных с симптомами заболевания и анамнезом конкретного пациента является необходимой и достаточной основой для построения персонифицированной элиминационной диеты, позволяющей снять избыточную антигенную нагрузку с иммунной системы, восстановить процессы иммунной толерантности к ПАГ и привести к положительному результату лечения. Установленные результаты иммунной реакции для определенного ПАГ должны быть сопоставлены лечащим врачом с частотой употребления соответствующего пищевого продукта и функциональными показателями работы пищеварительной системы пациента.

На наш взгляд, ситуация, сложившая в данный момент в области диагностики ПН, естественна и характерна для появления, развития и становления нового направления в медицине: иммунодиетологии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Brostoff J., Challacombe S.J. Food allergy and intolerance. Saunders, 2002. 276 p.
2. Skypala I., Venter C. Food hypersensitivity: diagnosing and managing food allergies and intolerance. Wiley-Blackwell, 2009. 371p.

3. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Райхельсон К.Л. Пищевая непереносимость. СПб.: Диалект, 2006. 133 с.
4. Roit A. Essential immunology. Wiley-Blackwell, 2006. 496 p
5. Розенталь В.М., Воейков В.А., Волков А.В., Кондаков С.Э., Новиков К.Н. Роль подбора индивидуального питания в экологической реабилитации человека // Материалы III международной конференции «Экополис 2000: Экология и устойчивое развитие города», Москва, МГУ, 24–25 ноября 2000. М.: Изд-во РАМН, с. 243–247.
6. Young E., Stoneham M.D., Petrukevitch A. et al. A population study of food intolerance // Lancet. 1994. V. 343 (8906). P. 1127–1130.
7. York Test Laboratories Reveal. The UK's Top Ten Intolerant Foods – Two Out Of Three Brits Are Intolerant To Cow's Milk And Eggs // Medical News Today. 05 August, 2008.
8. Atkinson W., Sheldon T.A., Shatb N., Whorwell P.J. Food elimination on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial // Gut. 2004. V. 53. P. 1459–1464.
9. Pelsser L.M., Frankena K., Toorman J. et al. Effects of a restricted elimination diet on the behavior of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomized controlled trial // Lancet. 2011. V. 377. P. 494–503.
10. Hong Guo, Tao Jiang, Jinliang Wang et al. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea // Journal of International Medical Research. 2012. V.40. P. 204–210.
11. Elif Ilgaz A., Pinar Y.D. et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome // Headache. 2012. American Headache Society.
12. Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Методологический подход к созданию персонализированной элиминационной диеты при пищевой непереносимости, обусловленной иммуннопатологическими реакциями III типа // Бюллетень сиб. мед. 2015. Т. 14, №. 4. С. 60–67.
13. Bryan W.T., Bryan M.P. Cytotoxic reactions in the diagnosis of food allergy // Laryngoscope. 1969. V. 79. P. 1453–1472.
14. Bryan W.T., Bryan M.P. The application of In vitro cytotoxic reactions to clinical diagnosis of food allergy // Laryngoscope. 1996. V. 70. P. 810–824.
15. Кошкина И.А., Полетаева А.А., Полетаев А.Б. Пищевая непереносимость: клиническая значимость и лабораторная диагностика // TERRA MEDICA, Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. 2014. № 3. С. 20–25.
16. Lovendale M. Testing for delayed food and chemical allergies helps people improve their health // American Journal of Preventive Care. 1999. V. 4, fall.
17. Bindsvle-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U., Blanco C., Ebner C., Houribane J. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // Allergy. 2004. V. 59. P. 690–697.
18. Howanitz J.H., Howanitz P.J. Laboratory medicine: test selection and interpretation // New York eds., Churchill Livingstone, 1991. P. 6–8.
19. Sandberg D. H., Beck M. and Pasula M.: ALCAT: a new blood test for food sensitivities. Presented at the Annual William Beaumont Gastrointestinal Symposium, October, 1985. Published in the Proceedings.
20. Solomon B.A. The ALCAT test – a guide and barometer in the therapy of environmental and food sensitivities // Environmental Medicine. 1990. V. 9. P. 54–59.
21. Fell P.J., Soulsby S., Brostoff J. Cellular responses to food in irritable bowel syndrome – an investigation of the ALCAT test // J. Nutr. Med. 1991. V. 2. P. 143–149.
22. Kingsley P., Stoakes I. The Nutron Diet // Penguin Books Ltd., 144 p.
23. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Проточная цитометрия, как современный метод анализа в биологии и медицине // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9, № 4–5. С. 373–378.
24. Семенова Н.В., Медведев С.Н., Решетова Н.В. // Медицинская кафедра. 2002. № 4. С. 128–133.
25. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И. Пищевая аллергия (диагностика и лечение) // СПб.: Фарос Плюс, 2003. 41 с.
26. Воейков В.А. Физико-химические и физиологические аспекты реакции оседания эритроцитов // Успехи физиол. наук. 1998. Т. 29, № 4. С. 55–73.
27. Воейков В.А., Кондаков С.Э., Розенталь В.М., Волков А.В и др. Способ диагностики индивидуальной чувствительности организма к пищевым продуктам // Патент РФ (RU 2152616 C1).
28. Воейков В.А., Гурфинкель Ю.И., Кондаков С.Э., Дмитриев А.Ю. Применение метода измерения динамики оседания крови в клинической практике // II съезд биофизиков России: тез. докл. М., 1999. Т. 2. С. 655–656.
29. Токарев А.А., Мельников М.Я., Кондаков С.Э. Седиментация форменных элементов крови. Модель активной коллоидной системы // Вестник МГУ. Сер. 2, химия. 2008. Т. 48, № 4. С. 238–240.
30. Demoly P., Lebel B., Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests // Allergy. 2003. V. 58. P. 553–558.
31. Williams F. Use of the LEAP mediator release test to identify non-IgE mediated immunologic food reactions that trigger diarrhea predominant IBS symptoms results in marked improvement of symptoms through use of an elimination diet // American College of Gastroenterology, Annual Scientific & Educational Meeting, Orlando, FL. November, 2004.
32. Pasula M.J. The patented mediator release test (MRT); a comprehensive blood test for inflammation caused by food and food-chemical sensitivities // Townsend Letter. January, 2014.
33. Schroeder H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 125. P. 41–52.
34. Vidarsson G., Dekkers G., Rispen T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. Front-

- tiers in immunology, immunotherapies and vaccines. October, 2014. V. 5, article 520. P. 1–17.
35. Aksu G. et al. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique // The Turkish Journal of Pediatrics. 2005. V. 47. P. 19–24.
36. Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. М.: Высшая школа, 1991. 288 с.
37. David Wild. The Immunoassay handbook: theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques. Newnes, 2013. 1036 p.
38. Свежова Н.В., Шаркова В.Е., Громов Д.Б., Головаченко В.А., Польшинцев Д.Г. Методы математической обработки данных в иммуноферментном анализе // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 1. с. 3–10.
39. Rajan T.V. The Gell – coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation // Trends in Immunology. 2003. 24 (7). P. 376–379.
40. Розенштейн М.Ю., Ихалайнен Е.С., Кондаков С.Э., Прокопцева О.С., Розенштейн А.З. Применение методологии неспецифических биосенсоров в иммунологии на примере интерпретации титров специфических IgG человека // Вестник МГУ. Сер. 2, химия. 2011. Т. 52, № 3. С. 230–236.
41. Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Диагностика пищевой гиперчувствительности, опосредованной иммунопатологическими реакциями III типа // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2. С. 150–153.
42. Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Динамика специфических IgG к пищевым антигенам – как персонифицированный маркер состояния иммунной системы человека // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2. С. 153–155.
43. Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А. Динамика специфических IgG к пищевым антигенам – маркер состояния иммунной системы человека // Медикус. 2015. № 4 (4). С. 31–34.
44. Michaela A. Riddell, Graham B. Byrnes, Jennie A. Leydon, & Heath A. Kelly. Dried venous blood samples for the detection and quantification of measles IgG using a commercial enzyme immunoassay // Bulletin of the World Health Organization. 2003. V. 8. P. 701–707.
45. Lin Y.Q., Khetarpal R., Zhang Y., Song H., Li S.S. Combination of ELISA and dried blood spot technique For the quantification of large molecules using exenatide as a model // J. Pharmacol. Toxicol Methods. 2011. V. 64 (2). P. 124–128.
46. Geoffrey Hardman, Gillian Hart. Dietary advice based on food-specific IgG results // Nutrition & Food Science. 2007. V. 37 (1). P.16–23.
47. Bentza S., Hausmann M., Piberger H., Kellermeyer S., Paul S. et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in crohn’s disease: a double-blind cross-over diet intervention study // Digestion. 2010. V. 81. P. 252–264.
48. Alpay K., Ertas M., Orhan E.K. et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: A clinical double-blind, randomized, cross-over trial // Cephalalgia. 2010. V. 30. P. 829–837.
49. Wilders-Truschnig M., Mangge H., Lieners C. et al. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. V. 116. P. 241–245.
50. Arroyave Herndandez C.M., Echavarrria Pinto M., Montiel H.L. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults // Rev. Allerg. Mex. 2007. V. 54. P. 162–168.
51. Sameer Zaar, Lynne Mincher et al. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2005. V. 40. P. 800–807.

Поступила в редакцию 15.01.2016 г.

Утверждена к печати 25.01.2016 г.

Розенштейн Марина Юзэфовна – PhD, врач диетолог-эндокринолог клиники ImmunoHealth Int. (г. Нью-Йорк, США).
Розенштейн Аркадий Зильманович – д-р физ.-мат. наук, управляющий партнер клиники ImmunoHealth Int. (г. Нью-Йорк, США).

Кондаков Сергей Эмильевич – д-р фарм. наук, вед. науч. сотрудник кафедры химической кинетики химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва).

Черевко Наталья Анатольевна (✉) – д-р мед. наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Черевко Наталья Анатольевна, e-mail: chna@0370.ru

МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

MODERN METHODS OF FOOD INTOLERANCE TESTING

Rosensteyn M.Yu.¹, Rosensteyn A.Z.¹, Kondakov S.E.², Cherevko N.A.³¹ ImmunoHealth Int., New York, USA² M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

An analytical review of modern methods of food intolerance diagnostics based on interpretation of markers used in the various tests is presented. It is shown that tests based on observation of the reaction of specific antibodies of the immune system to food antigens tested, are the most accurate, reliable and representative for the diagnosis of food intolerance.

KEY WORDS: food intolerance, cito-test, prime-test, ALCAT, NuTron-test, gemocode, ESD-test, MRT-test, ELISA IgG (IgG4), pinner-test.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 69–78

References

1. Brostoff J., Challacombe S.J. Food Allergy and Intolerance // Saunders, 2002. 276 p.
2. Skypala I., Venter C. Food hypersensitivity: diagnosing and managing food allergies and intolerance. Wiley-Blackwell, 2009. 371 p.
3. Baranovskiy A.Y., Nazarenko L.I., Raichelson K.L. *Pischevaya neperenosimost* [Food intolerance]. St.-Petersburg, Dialect Publ., 2006. 133 p. (in Russian).
4. Roit T. Essential immunology. Wiley-Blackwell, 2006. 496 p.
5. Rosenstal V.M., Voeikov V.L., Volkov A.V., Kondakov S.E., Novikov K.N. *Rol podbora individualnogo pitaniya v ekologicheskoi reabilitacii cheloveka* [The role of nutrition in the selection of individual human environmental rehabilitation]. *Materiali III megdunarodnoi konferencii "Ekopolis 2000: ekologiya i ustoichivoe razvitie goroda* [Ecopolis 2000: Ecology and sustainable development of the city]. Moscow, MSU, Nov. 24–25, 2000, RAMS, pp. 243–247. (in Russian).
6. Young E., Stoneham M.D., Petrukevitch A et al. A population study of food intolerance // *Lancet*. 1994. V. 343 (8906). P. 1127–1130.
7. York Test Laboratories Reveal. The UK's Top Ten Intolerant Foods – Two Out Of Three Brits Are Intolerant To Cow's Milk And Eggs // *Medical News Today*. 05 August, 2008.
8. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N., Whorwell P.J. Food elimination on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial // *Gut*. 2004. V. 53. P. 1459–1464.
9. Pelsser L.M., Frankena K., Toorman J. et al. Effects of a restricted elimination diet on the behavior of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomized controlled trial // *Lancet*. 2011. V. 377. P. 494–503.
10. Hong Guo, Tao Jiang, Jinliang Wang et al. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhea // *Journal of International Medical Research*. 2012. V. 40. P. 204–210.
11. Elifilgaz A., Pinar Y.D. et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome // *Headache*. 2012. American Headache Society.
12. Rosensteyn M.Yu., Rosensteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. *Metodologicheskii podhod k sozdaniu personalizirovanoi eliminacionoi dieti pri pischevoi neperenosimosti obuslovennoi immunopatologicheskimi reakcijami III Tipa* [New methodological approach to the creation of a personalized elimination diet in food intolerance caused by Type III immunopatological reactions]. *Bulleten Sibirskoi Medicini – The Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 60–67. (in Russian).
13. Bryan W. T., Bryan M. P. Cytotoxic reactions in the diagnosis of food allergy // *Laryngoscope*. 1969. V. 79, P. 1453–1472.
14. Bryan W.T., Bryan M.P. The application of In vitro cytotoxic reactions to clinical diagnosis of food allergy // *Laryngoscope*. 196. V. 70. P. 810–824.
15. Koshkina I.A., Poletaeva A.A., Poletaev A.B. *Pischevaya neperenosimost: klinicheskaja znachimost i laboratornaja diagnostic* [Food intolerance: clinical significance and laboratory diagnostics]. *TERRA-MEDICA, Vserossiiski Mezdisciplinarni Zurnal – Russian Interdisciplinary Medical Journal TERRA-MEDICA*, 2014, no.3, pp. 20–25. (in Russian).
16. Lovendale M. Testing for delayed food and chemical allergies helps people improve their health // *American Journal of Preventive Care*. 1999. V. 4, fall.
17. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U., Blanco C., Ebner C., Hourihane J. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academic

- my of Allergology and Clinical Immunology // Allergy. 2004. V. 59. P. 690–697.
18. Howanitz J.H., Howanitz P.J. Laboratory medicine: test selection and interpretation // New York eds., Churchill Livingstone, 1991. P. 6–8.
 19. Sandberg D. H., Beck M. and Pasula M.: ALCAT: a new blood test for food sensitivities. Presented at the Annual William Beaumont Gastrointestinal Symposium, October, 1985. Published in the Proceedings.
 20. Solomon B.A. The ALCAT test – a guide and barometer in the therapy of environmental and food sensitivities // Environmental Medicine. 1990. V. 9. P. 54–59.
 21. Fell P.J., Soulsby S., Brostoff J. Cellular responses to food in irritable bowel syndrome – an Investigation of the ALCAT test // J. Nutr. Med. 1991. V. 2. P. 143–149.
 22. Kingsley P., Stoakes I. The Nutron Diet // Penguin Books Ltd., 144 p.
 23. Haidukov S.V., Zurochka A.V. Protochnaja zitometrija kak sovremennij metod analiza v biologii i medizine [Flow cytometry is a modern method of analysis in biology and medicine]. *Medizinskaja Immunologija– Medical Immunology*, 2007, vol. 9, no. 4–5, pp. 373–378. (in Russian).
 24. Semenova N.V., Medvedev S.N., Reshetova N.V. *Medizinskaja kafedra – Medical Department*, 2002, no.4, pp.16–17, 128–133.
 25. Baranovskiy A. Y., Nazarenko L.I. *Pischevaja allergija (diagnostica i lechenie)*. [Food Allergy (diagnosis and treatment)]. St.-Pt., Faros Plus Publ., 2003, 41 p.
 26. Voeikov V.L. *Fiziko himicheskie I fiziologicheskie aspekt reakcii osedaniya eritrocitov*. [Physico-chemical and physiological aspects of the erythrocyte sedimentation reaction]. *Uspechi Fiziologicheskikh Nauk – Advances of Physiological Sciences*, 1998, vol. 29, no. 4, pp. 55–73.
 27. Voeikov V.L., Kondakov S.E., Rosenstal V.M., Volkov A.V. et al. *Sposob diagnostiki individualnoi chuvstvitelnosti organizma k pischevim productam* [A method of diagnosis of an organism individual sensitivity to food]. Patent Rossiya (2152616C1) Patent RF (2152616C1).
 28. Voeikov V.L., Gurfinkel Y.I., Kondakov S.E., Dmitriev A.Y. *Primenenie metoda izmerenija dinamiki osedaniya krovi v klinicheskoi practice* [Application of the blood sedimentation measuring method in clinical practice]. II siezd biofizikov Rossii, teziisi docladov – II Congress of Russian biophysicists. Abstracts. Moscow, 1999, vol. 2, pp. 655–656. (in Russian).
 29. Tokarev A.A., Melnikov M.J., Kondakov S.E. *Sedimentacija formenich elementov krovi. Model kolloidnoi sistemi* [Sedimentation of the blood cells. Active colloidal system model]. *Vestnik MGU – MSU Messenger, Chemistry*, 2008, vol. 48, no. 4, pp. 238–240. (in Russian).
 30. Demoly P., Lebel B., Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests // Allergy. 2003. V. 58. P. 553–558.
 31. Williams F. Use of the LEAP mediator release test to identify non-IgE mediated immunologic food reactions that trigger diarrhea predominant IBS symptoms results in marked improvement of symptoms through use of an elimination diet // American College of Gastroenterology, Annual Scientific & Educational Meeting, Orlando, FL. November, 2004.
 32. Pasula M.J. The patented mediator release test (MRT); a comprehensive blood test for inflammation caused by food and food-chemical sensitivities // Townsend Letter. January, 2014.
 33. Schroeder H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 125. P. 41–52.
 34. Vidarsson G., Dekkers G., Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Frontiers in immunology, immunotherapies and vaccines*. October, 2014. V. 5, article 520. P. 1–17.
 35. Aksu G. et al. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique // The Turkish Journal of Pediatrics. 2005. V. 47. P. 19–24.
 36. Egorov A.M., Osipov A.P., Dzantiev B.B., Gavrilova E.M. *Teorija i practica immunofermentnogo analiza* [Theory and practice of ELISA], Moscow, High School Publ., 1991, 288 p. (in Russian).
 37. David Wild, The Immunoassay Handbook: Theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques, // Newnes, 2013, 1036 p.
 38. Sveгова N.V., Sharkova V.E., Gromov D.B., Golovachenko V.A., Polincev D.G. *Metodi matematicheskoi obrabotki dannich v immunofermentnom analize* [Methods of mathematical data in ELISA]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostica – Clinincal laboratory diagnostic*, 2008, no.1, pp. 3–10.
 39. Rajan T.V. The Gell – coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation // Trends in Immunology. 2003. 24 (7). P. 376–379.
 40. Rozenshtein M., Ihalainen E.S., Kondakov S.E., Prokoptseva O.S., Rozenshtein A.Z. *Primenenie metodologii nespecificheskich biosensorov v immunologii na primere interpretacii titrov cpecificheskich IgG cheloveka* [Application of Nonspecific Biosensors Methodology for Right Choice of Diagnostic Criteria for Food Allergy and Intolerance on the Basis of Specific Human IGG Determination]. *Vestnik MGU – MSU Messenger, Chemistry*, 2011, vol. 52, no. 3, pp. 230–236. (in Russian).
 41. Rosensteyn M.Y., Rosensteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. *Diagnostica pischevoi giperchuvstvitelnosti, oposredovanoi immunopatologicheskimi reakcijami III tipa* [Diagnosis of food hypersensitivity mediated by Type III immune pathological reactions]. *Rossiiskii Immunologicheskii Zurnal – Russian Immunological Journal*, 2015, vol. 9 (18), no. 2, pp. 150–153. (in Russian).
 42. Rosensteyn M.Y., Rosensteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. *Dinamika specificheskich IgG k pichevim antigenam – kak personificirovanni marker sostojaniya immunoj sistemi cheloveka* [Dynamics of the specific IgE to food antigens – as a personalized marker of a human immune system]. *Rossiiskii Immunologicheskii Zurnal – Russian Immunological Journal*, 2015, vol. 9 (18), no. 2, pp. 153–155. (in Russian).
 43. Rosensteyn M.Y., Rosensteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. *Dinamika specificheskich IgG k pichevim*

- antigenam- kak personificirovanni marker sostojanija immunoj sistemi cheloveka* [Dynamics of the specific IgE to food antigens – as a personalized marker of a human immune system]. *Medikus – Medicus*, 2015, no. 4 (4), pp. 31–34. (in Russian).
44. Michaela A. Riddell, Graham B. Byrnes, Jennie A. Leydon & Heath A. Kelly. Dried venous blood samples for the detection and quantification of measles IgG using a commercial enzyme immunoassay // *Bulletin of the World Health Organization*. 2003. V. 8. P. 701–707.
 45. Lin Y.Q., Khetarpal R., Zhang Y., Song H., Li S.S. Combination of ELISA and dried blood spot technique For the quantification of large molecules using exenatide as a model // *J. Pharmacol. Toxicol Methods*. 2011. V. 64 (2). P. 124–128.
 46. Geoffrey Hardman, Gillian Hart. Dietary advice based on food-specific IgG results // *Nutrition & Food Science*. 2007. V. 37 (1). P.16–23.
 47. Bentza S., Hausmann M., Piberger H., Kellermeier S., Paul S. et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in crohn's disease: a double-lind cross-over diet intervention study // *Digestion*. 2010. V. 81. P. 252–264.
 48. Alpay K., Ertas M., Orhan E.K. et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: A clinical double-blind, randomized, cross-over trial // *Cephalalgia*. 2010. V. 30. P. 829–837.
 49. Wilders-Truschig M., Mangge H., Lieners C. et al. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2008. V. 116. P. 241–245.
 50. Arroyave Hernandez C.M., Echavarrá Pinto M., Montiel H.L. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults // *Rev. Allerg. Mex*. 2007. V. 54. P. 162–168.
 51. Sameer Zaar, Lynne Mincher et al. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005. V. 40. P. 800–807.

Rosensteyn Mari Ya., ImmunoHealth Int., New York, USA.

Rosensteyn Arcady Z., ImmunoHealth Int., New York, USA.

Kondakov Sergey E., Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

Cherevko Nataliy A. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉Cherevko Nataliy A., e-mail: chna@0370.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Смаль Т.С., Завадовская В.Д., Деев И.А.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В работе рассмотрены терминология и история развития телемедицины в России и за рубежом. Указаны сведения о различных направлениях применения информационно-телекоммуникационных технологий в здравоохранении. Представлены разновидности телемедицины как услуги медицинского назначения. Приведены основные проблемы, сдерживающие развитие телемедицины и телерадиологии в частности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информационные и коммуникационные технологии, телемедицина, телерадиология.

Введение

Техническая революция, связанная с внедрением цифровых технологий в медицину, привела к появлению и активному развитию новых направлений во многих областях медицины. В последние годы в практическую деятельность медицинских организаций активно внедряются методы обследования, позволяющие оптимизировать процесс диагностики и получать верифицированный диагноз. К ним относятся и телемедицинские технологии [1].

Телемедицина

Термин «телемедицина», введенный Р. Марком в 1974 г. (по другим данным, это сделал Т. Бёрд в 1970 г.), объединяет множество телекоммуникационных и информационных методов, применяемых в здравоохранении, а также их разнообразные клинические приложения [2].

В 1997 г. ВОЗ ввела определение телемедицины, которое включает в себя как клинические, так и образовательные направления телемедицины. Под ней понимаются «деятельность, услуги и системы, связанные с оказанием медицинской помощи на расстоянии посредством информационно-коммуникационных технологий, направленных на содействие развитию здравоохранения, осуществление эпидемиологического надзора и предоставление медицинской помощи, а также обучение, управление и проведение научных исследований в области меди-

цины» [3]. В статье сетевого издания «Медицина и образование в Сибири» телемедицина определяется как прикладное направление медицинской науки, связанное с разработкой и применением на практике методов дистанционного оказания медицинской помощи и обмена специализированной информацией на базе использования современных телекоммуникационных технологий [1].

В.М. Леванов (2012) приводит следующее определение: телемедицина – комплекс организационных, финансовых и технологических мероприятий, обеспечивающих осуществление дистанционной консультационной медицинской услуги, при которой пациент или врач, проводящий обследование и лечение пациента, получает консультацию другого врача с использованием информационно-коммуникационных технологий, не противоречащих национальным стандартам [3].

Согласно определению С. Скальвини (2004), телемедицина – это метод предоставления услуг здравоохранения там, где расстояние является критическим фактором, всеми работниками здравоохранения с использованием информационно-коммуникационных технологий для обмена достоверной информацией, диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения научных исследований, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья людей и их сообществ [5]. Телемедицина дает возможность оказания медицинской помощи на расстоянии и основана на передаче медицинской информации с помощью телекоммуникационных технологий [6]. Главной целью телемедицины

✉ Смаль Татьяна Сергеевна, e-mail: tatyana.smal2014@yandex.ru

является создание условий, при которых помощь высококвалифицированных специалистов станет более доступной для сельских жителей [1].

Телемедицина применяется для решения следующих задач:

- мониторинг и контроль физиологических параметров пациентов, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень глюкозы крови и других показателей [7];
- поддержка мероприятий по первичной и вторичной профилактике заболеваний и их ранней диагностике [8];
- повышение доступности медицинской помощи группам населения, проживающим в географически удаленных регионах, сельской местности, пациентам с ограниченными возможностями [9];
- организация консультационной поддержки оказания медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях со стороны высококвалифицированных специалистов крупных медицинских центров [10].

На примере оценки процесса диагностики туберкулеза у детей была показана высокая эффективность применения телемедицинских технологий для раннего выявления социально значимых заболеваний. Исследование проводилось в графстве Сияя, западная Кения, с июня 2009 по декабрь 2011 г. [8]. Цель исследования заключалась в выявлении соответствия диагностики туберкулеза среди высококвалифицированных специалистов по рентгенологическим признакам (врач-рентгенолог и детский пульмонолог) и по клинической оценке врачей общей практики. Были рассчитаны чувствительность и специфичность оценки экспертов для диагностики туберкулеза у детей. Различные уровни знаний специалистов отражали общую структуру клинической помощи от начального уровня (скрининг) до направления к специалистам. Высокая чувствительность в выявлении подтвержденных случаев заболевания туберкулезом у детей была показана на основании клинической оценки, высокая специфичность – среди специалистов рентгенологов и детских пульмонологов. Низкий уровень согласия экспертов и высокая вариабельность интерпретации рентгенограмм подчеркнули необходимость осторожной диагностики туберкулеза в клинических условиях, где бактериологическое подтверждение недоступно (в условиях ограниченных ресурсов), так же как и клиническая оценка без рентгенологической интерпретации. Таким образом, в проведенном исследовании было показано преимущество комбинированной консультативной модели, в соответствии с которой специалист общей практики может проводить консультацию своего пациента с экспертом, находящимся на расстоянии [11].

Разнообразие условий, в которых находится человек, не всегда позволяет в полной мере реализовать его право на получение соответствующей медицинской помощи в нужном месте и в нужное время. В первую очередь подобные проблемы возникают в

регионах с большой удаленностью населенных пунктов от крупных медицинских центров и с малой плотностью населения [12]. Именно в отдаленных районах и в больницах с недостатком кадров использование телемедицинских технологий может эффективно обеспечивать своевременную диагностику, консультации и медицинскую помощь пациентам, для которых своевременность вмешательства является решающим фактором [13].

Таким образом, телемедицина позволяет улучшать доступ к медицинской помощи, диагностике, оценке и мониторингу состояния пациентов, осуществлять контроль соблюдения режима лечения и получать положительные результаты в отношении здоровья пациентов [14]. Применение телемедицины значительно расширяет возможности по реализации прав человека на получение медицинской помощи и снижает затраты на оказание медицинских услуг там, где расстояние является критическим фактором [15].

История развитие телемедицины

Возможности информационных компьютерных технологий в здравоохранении на различных этапах истории определялись и определяются состоянием трех основных компонент: информационных, телекоммуникационных и медицинских технологий [3]. Телемедицина является относительно новой медицинской дисциплиной. Хотя первые попытки передать на расстояние медицинскую информацию по телефонной линии были предприняты еще в 1903 г. изобретателем электрокардиографии В. Эйхеном [15]. В Швеции с 1922 г. специалисты университетского госпиталя Готтенбурга давали медицинские консультации морякам, находившимся в плавании, с помощью радио [16]. Эти примеры можно считать первыми предпосылками в развитии телемедицины.

В конце 1950-х гг. американский ученый Ц. Витсон впервые использовал технологию видеоконференцсвязи в области медицины. В том же году американские ученые ввели понятие коммуникационных технологий в медицине и появился термин «телемедицина» [17]. В 1959 г. в США была проведена первая телеконсультация пациента с психиатрическим заболеванием. В том же году впервые была реализована передача изображения флюорограммы легких [18].

В 1965 г. по каналам спутниковой связи американский кардиохирург М. Дебейки, находясь на своей родине в США, комментировал с целью обучения ход операции на сердце, которую в этот момент проводили в Европе [19].

В России развитие телемедицины тесно связано с освоением космического пространства. С помощью новых технологий осуществлялись запись физиологических показателей космонавтов и передача им на орбиту медицинских рекомендаций. Успешный опыт космических медиков позволил начать планомерные работы по телемедицине в различных направлениях. В 1970-е гг. во многих крупных городах России

была создана сеть центров дистанционной кардиологической диагностики «ЭКГ по телефону», которую можно считать прообразом телемедицинских центров [13].

Первым крупномасштабным проектом в области телемедицины стала организация телевизионного моста между СССР и США для консультации пострадавших во время землетрясения в Армении (1988) и взрыва газа под г. Уфой (1989). В телеконсультациях и видеоконференциях принимали участие специалисты московских клиник и медицинских центров США. Они консультировали пациентов с ожогами, психиатрическими и некоторыми другими заболеваниями [20].

Телемедицинские разработки по медицинской помощи и телеобучению выполняются в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Московском НИИ педиатрии РАМН, на факультете фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Военно-медицинской академии в г. Санкт-Петербурге. Телемедицина в рамках медицинских консультаций получила развитие в ряде регионов и городов страны: Северо-Западном (в г. Архангельске с международным участием Норвегии), Центральном (г. Воронеж, Самара, Нижний Новгород), Сибирском (г. Новосибирск), Дальневосточном и ряде других [21].

Телемедицина, появившись в середине XX в., претерпела значительные изменения. Стало возможным создавать и редактировать изображения высокого разрешения, хранить их в сжатом виде. Улучшился доступ к информации, касающейся здоровья. В настоящее время ведущей идеей в области телемедицины является создание единого информационного пространства, в котором все участники системы взаимодействуют между собой и свободно обмениваются необходимыми для работы данными.

Современные достижения в области телемедицины связаны с появлением цифровых каналов передачи информации, распространением глобальных сетевых коммуникаций. Вместе с тем существует много нерешенных информационных, методологических, организационных, технических, финансово-экономических, биоэтических проблем [22].

Распространенность телемедицины в России и за рубежом

Для России с ее сложными климато-географическими условиями телемедицина имеет особое социально-экономическое значение, а также при оказании помощи в условиях чрезвычайных ситуаций [23].

Телемедицинские технологии позволяют обеспечить:

- консультации больных в целях решения вопросов диагностики, лечения, восстановительной терапии (в том числе на постгоспитальном этапе) или перевода (направления) в другие лечебные учреждения;

- мониторинг и анализ данных функциональных, инструментальных, лабораторных (включая цитологические и гистологические) исследований (в т.ч. в домашних условиях);

- теленаставничество при проведении сложных исследований и операций, к чему примыкает собственно телехирургия;

- предварительный анализ контингента пациентов при планировании работы выездных медицинских бригад для целенаправленного формирования их определенными специалистами (данное направление находится пока в периоде становления);

- медико-генетическое консультирование по прогнозу потомства (при угрозе рождения детей с наследственными заболеваниями) [24];

- обучение и повышение квалификации врачей, включая освоение новых методов диагностики и лечения [23].

Европейские системы здравоохранения являются объектом серьезных бюджетных вложений в связи с возрастающим количеством населения пожилого возраста и устойчивым снижением числа медицинского персонала. Эти факторы определили высокую значимость развития компьютерных технологий в европейской политике. Инновационное здравоохранение XXI в. отводит большую роль внедрению электронного медицинского обслуживания, что позволит уменьшить стоимость и улучшить качество оказываемых врачебных услуг [25].

Таким образом, история развития телемедицины в России и за рубежом указывают на высокую медицинскую и социальную эффективность применения информационных систем с перспективой на создание единой национальной, а в дальнейшем и международной телемедицинской сети.

Направления телемедицины

Телемедицина на сегодняшний день охватывает все диагностические службы здравоохранения – функциональную, лучевую, морфологическую, лабораторную диагностику и большинство клинических направлений. Врачебные телемедицинские консультации – наиболее известный и распространенный вид телемедицинских услуг. Применение современных информационных и телекоммуникационных технологий позволяет обеспечить новые формы дистанционного взаимодействия между консультируемым врачом и консультантом. С помощью видеоконференцсвязи телеконсультации могут проводиться в реальном времени. Объектом телемедицинской консультации может являться клинический случай конкретного пациента либо отдельные данные клинического обследования. Врач использует систему консультируемого врача, чтобы с помощью телекоммуникационной сети и систем получить консультацию у одного или нескольких коллег, отдаленных от него расстоянием и временем [15].

Телемедицина в режиме реального времени является эффективным инструментом в диагностике раз-

личных заболеваний. К интересным выводам пришли исследователи из Японской антарктической научной экспедиции (JARE), которая проводилась в 1956–2003 гг. на станции Севана на расстоянии 15000 км от Японии. Эвакуации больных была невозможна в течение зимних месяцев. За весь период проведены в общей сложности 4 932 телемедицинские консультации, 45% консультаций составляли хирургические или ортопедические случаи, 23% были направлены на заболевания внутренних органов, 12% – на решение стоматологических проблем [26].

Отсроченная (off-line) телемедицинская консультация требует значительно меньше аппаратных сетевых ресурсов в сравнении с телеконсультациями в режиме реального времени (on-line телемосты, телемосты с международным участием) [21]. Еще одним вариантом применения телемедицинских технологий в телемедицинских сетях является дистанционное образование. На основе созданных телекоммуникационных сетей можно успешно осуществлять: тематические циклы усовершенствования врачей и телелекции, семинары, круглые столы по обмену опытом, доступ к специализированным медицинским базам данных, распространение методических и учебных материалов, а также непосредственный диалог «врач – пациент», «консультант – врач» и «преподаватель – обучаемый» [4].

Очевидно, что мобильные технологии могут найти широкое применение в медицине. Проведение телеконсультаций и телеконференций врачей позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи путем совместного обсуждения конкретных клинических случаев с привлечением высококвалифицированных специалистов в узкой проблемной области, а также будет способствовать повышению квалификации врачей [27, 28].

Виды телемедицинских исследований

В зависимости от того, по какой медицинской специальности проводится удаленное медицинское консультирование, выделяют различные направления телемедицины, которые базируются на своих принципах хранения и передачи медицинской информации [29].

Одним из активно развивающихся направлений телемедицины является телерадиология. Телерадиология является крупной ветвью телевизионной медицины, позволяющей передавать в электронном виде радиологические (растровые) изображения и связанные с ними данные о пациенте между различными организациями для консультации, получения экспертного мнения и клинической оценки [30, 31].

Как и телерадиология, теледерматология – одна из активно развивающихся областей телемедицины. Теледерматологические консультации могут проводиться как в режиме видеоконференции, так и с помощью отсроченных консультаций, когда изображение кожи больного фиксируется медицинской сестрой или врачом общего профиля и затем пере-

дается по компьютерным сетям консультанту-дерматологу вместе с текстовыми данными истории болезни. Теледерматологические консультации в режиме реального времени (с помощью видеоконференций) занимают значительно меньше времени и обходятся дешевле, чем непосредственные визиты к врачу-дерматологу [32, 33].

Исследования применения телемедицины в лечении пациентов с острым инсультом показали, что телемедицина дает возможность проводить оптимальное лечение пациентов даже в районах с ограниченным доступом к специализированной помощи. Телемедицинские системы позволяют назначить лечение, за ходом которого можно проследить удаленно и при необходимости перевести пациентов со сложными клиническими случаями (которые нуждаются в интенсивной терапии или нейрохирургическом вмешательстве) в специализированные консультные центры.

Исследования, проведенные в США, показали экономическую эффективность применения телемедицины в лечении пациентов с острым инсультом. Ограничения к применению данного метода включали в себя необходимость государственного лицензирования и аттестации врачей, а также технические трудности. Использование телемедицины на догоспитальном уровне было затруднено ограниченной доступностью телекоммуникационных технологий в отдаленных районах [34].

Применение телемедицины в системе охраны психического здоровья обозначается термином «телепсихиатрия». Телепсихиатрия была использована в качестве частичного решения проблемы ограничения психиатрических служб для клиник и больниц в отдаленных районах областей с недостатком психиатров и других специалистов в области психического здравоохранения. В США программы телепсихиатрии RodeoNet Восточного Орегона и Медицинского центра Канзасского университета показали экономическую эффективность их применения [35].

Телеофтальмология представляет собой сочетание различных телемедицинских процедур (телескрининг, домашняя телемедицина, телеконсультации, дистанционное обучение), реализуемых с помощью разнообразных телекоммуникационных средств. Основная задача телеофтальмологии заключается в содействии передачи офтальмологических навыков медицинским работникам (врачам общей практики) на местах [36].

Телемедицина в рентгенологии

В США и части европейских и азиатских стран практикуют отсутствие врача-рентгенолога во время исследования в клинике. После проведения исследования данные передаются через сеть Интернет на компьютер врача, который в данный момент может работать в другой клинике или в домашних условиях. После написания заключения отправляют обратно в госпиталь [37].

Ограниченный доступ к рентгенологическим услугам в отдаленных регионах с низкой плотностью населения является главным препятствием оказания медицинской помощи пациентам. Телерадиология позволяет снизить дефицит высококвалифицированных специалистов в области лучевой диагностики в сельских и поселковых больницах и расширить возможности постановки правильного диагноза [9].

Одна из особенностей телерадиологии – необходимость передачи больших объемов информации. Для решения этой задачи используют, как правило, волоконно-оптические каналы со скоростью передачи до нескольких мегабит в секунду и выше. Сеть Интернет предоставляет большие возможности для проведения дистанционных консультаций, особенно когда нет необходимости проводить работу в режиме реального времени. Тогда информация, которую необходимо обсудить со специалистами, выкладывается на сайт учреждения, и все заинтересованные получают к ней доступ и могут высказать свое независимое суждение [38].

В 1982 г. Американский колледж радиологов (ACR) и Национальная ассоциация производителей электроники (NEMA) пришли к общему мнению о том, что необходимо создать стандарт передачи диагностических изображений совместно с дополнительной информацией о пациенте и исследовании, который поддерживался бы устройствами большинства производителей. В 1983–1985 гг. был представлен первый стандартизованный формат хранения диагностических изображений в цифровом варианте – ACR-NEMA. Данный формат помимо самого изображения хранил информацию об имени пациента, дате его рождения, а также о матричном размере изображения, глубине шкалы. Кроме того, сохранялась информация об аппарате, на котором выполнялось исследование. Решающим событием стала демонстрация формата ACR-NEMA 3 (известного ныне как DICOM) на конгрессе Ассоциации радиологов Северной Америки (RSNA) в 1994 г. После этого большинство производителей диагностического оборудования, а также дополнительного оборудования для диагностических отделений (таких, как принтеры и системы хранения данных) стали стремиться к использованию DICOM как основного, в котором сохранялись данные после их получения при исследовании [39]. В настоящее время большинство систем для передачи радиологических изображений используют DICOM-формат и основаны на всемирно распространенной сети Интернет. Современные технологии позволяют передавать данные по широкополосным сетям весьма быстро, однако единичные удаленные консультации можно проводить с помощью обычных модемных соединений через телефонную сеть [40].

На сегодняшний день в сельских больницах все чаще устанавливают новейшие цифровые рентгеновские установки. Однако дефицит квалифицированных рентгенологов и невозможность содержать

узкоспециализированных специалистов диктуют необходимость удаленных консультаций. Поэтому передача цифровых снимков по информационной сети высококвалифицированному рентгенологу способствует более точной постановке диагноза. В настоящее время использование цифровых технологий является решающим фактором повышения эффективности лучевой диагностики [41, 42].

По данным отечественной и зарубежной литературы, медицинская и социальная эффективность телемедицины очевидна. Она выражается в увеличении доступности медицинской помощи и организации дистанционного наблюдения за пациентом на расстоянии, что особенно актуально для нашей страны. Это дает дополнительные возможности в обмене управленческой информацией, повышении квалификации специализированных медицинских кадров на местах и эффективности профилактических программ и интеграции научных исследований [38,21,12,43].

Проблемы телемедицины

Несмотря на все положительные стороны внедрения телемедицины, существует ряд проблем, которые сдерживают ее развитие. В работе А.И. Бурсова и В.П. Еричева «Телекоммуникационные технологии в медицине» (2011) приведены следующие вопросы: требуется ли дополнительная сертификация специалистов для проведения телемедицинских сеансов, как обеспечить защиту передаваемой по сетям конфиденциальной информации о пациенте.

В США до сих пор окончательно не решен вопрос: совершенствуют ли телемедицинские технологии способы оказания специализированной помощи или просто технически расширяют доступы к ним. В отличие от большинства технических медицинских достижений, телемедицина не предлагает ничего сверх того, что может сделать врач на своем рабочем месте, а лишь увеличивает доступность к медицинской помощи на расстоянии [21, 44].

В.Е. Синицын (2014), занимаясь реализацией пилотного проекта по созданию системы дистанционной лучевой диагностики, выделил ряд актуальных проблем телерадиологии. Так, возникает необходимость установления видов патологий, для диагностики которых возможно применение метода дистанционного описания рентгенологических снимков. Соответственно необходимо определить, в каких случаях данный метод неприемлем, какая патология может быть описана непосредственно в лечебном учреждении, проводящем исследование, и когда требуется привлечение специалистов из других клинических центров [6].

Таким образом, отсутствие законодательных аспектов регулирования телемедицинской деятельности, определенные технологические сложности, недостаток финансирования сдерживают развитие телемедицины. И если технологические сложности в большинстве своем были преодолены, остается

нерешенным ряд проблем, связанных с различными темпами внедрения и квалификацией врачей в региональных и областных лечебных учреждениях [45].

Заключение

Проведенный обзор литературы о возможностях использования телекоммуникационных технологий в системе здравоохранения и в рентгенологии в частности позволяет сделать следующие выводы.

1. Термин «телемедицина», введенный в 1974 г., объединяет множество телекоммуникационных и информационных методов, применяемых в здравоохранении, а также их разнообразные клинические приложения.

2. Телемедицина может эффективно обеспечивать консультации и медицинскую помощь в отдаленных районах пациентам, для которых своевременность вмешательства является решающим фактором. Применение телемедицины значительно расширяет возможности по реализации прав человека на получение медицинской помощи и снижает затраты на оказание медицинских услуг там, где расстояние является критическим фактором.

3. Телемедицина дает возможность существенного повышения профессионального уровня специалистов за счет интенсивного обмена информацией и оперативного доступа к опыту и знаниям профессионалов. Телемедицинские технологии позволяют врачам практически в любой местной больнице перенимать опыт специалистов ведущих федеральных медицинских центров.

4. Для успешного развития телемедицинских сетей необходимо функционирование системы обеспечения телемедицинской деятельности, включающей нормативно-правовые, экономические, технологические, методологические, организационные аспекты. Передача медицинских данных пациентов и их обсуждение в открытом для всех режиме является с правовой и биоэтической точки зрения недопустимым. Введение строгой защиты медицинской информации связано с необходимостью соблюдения биоэтического правила конфиденциальности. Необходимым условием также являются разработка, внедрение и соблюдение стандартов получения и предоставления медицинских изображений.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Буцко (Кривушкина) Е.В., Шаповал И.В., Иванинский О.И. Обоснование организационных направлений развития телемедицинских технологий [Электронный ресурс] // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 5. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1529 (дата обращения 06.11.2015).
2. Баранов А.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Телемедицина – перспективы и трудности перед новым этапом развития // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10, № 3. С. 6–11.
3. Леванов В.М. От телемедицины до электронного здравоохранения: эволюция терминов // Медицинский альманах. 2012. № 2. С. 16–19.
4. Кошелев И.А. Дистанционное образование в системе современного здравоохранения: реальность и перспективы // Медицинский альманах. 2010. № 1. С. 48–53.
5. Scalvini S., Vitacca M., Paletta L., Giordano A., Balbi B. Telemedicine: a new frontier for effective health care services // Monaldi Arch. Chest Dis. 2004. V. 61. P. 226–233.
6. Синицын В.Е. Реализация пилотного проекта по созданию системы дистанционной лучевой диагностики [Электронный ресурс] // Конгресс Российской ассоциации радиологов. М., 2014. – Режим доступа: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/rao/14/tolstoi5/sinicin.pdf>
7. Налибаева А.В. Информационные технологии в медицине: доказанные факты и нерешенные проблемы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. № 11. С. 894–896.
8. Kaguthi G., Nduba V., Nyokabi J., Onchiri F., Gie R., Borgdorff M. Chest Radiographs for Pediatric TB Diagnosis: Interrater Agreement and Utility // Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2014. V. 2014. doi: 10.1155/2014/291841.
9. Andronikou S. Pediatric Teleradiology in Low-Income Settings and the Areas for Future Research in Teleradiology // Front Public Health. 2014. V. 2. P. 125. doi: 10.3389/fpubh.2014.00125.
10. Kim D.K., Kim E.Y., Yang K.H., Lee C.K., Yoo S.K. A mobile tele-radiology imaging system with JPEG2000 for an emergency care // J. Digit. Imaging. 2011. V. 24. P. 709–718. doi: 10.1007/s10278-010-9335-0.
11. Pool K.L., Garra B.S., Bulas D.I. Volume sweep imaging: open-source technology for pediatric global health collaboration // Pediatr. Radiol. 2014. V. 44. P. 677–678. doi: 10.1007/s00247-014-2937-9
12. Zennaro F., Oliveira Gomes J.A., Casalino A., Lonardi M., Starc M., Paoletti P., Gobbo D., Giusto C., Not T., Lazzerini M. Digital Radiology to Improve the Quality of Care in Countries with Limited Resources: A Feasibility Study from Angola // PLoS ONE. 2013. V. 8, № 9. doi: 10.1371/journal.pone.0073939.
13. Кошелев И.А. Тенденции развития телемедицинских технологий в современном мире // Медицинский альманах. 2010. № 1. С. 13–17.
14. Zanni G. Telemedicine: sorting out the benefits and obstacles // Consult. Pharm. 2011. V. 11. P. 810–824. doi: 10.4140/TCP.n.2011.810.
15. Фролов С.В., Фролова М.С. Тенденции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации // Вестник Тамбовского государственного технического университета. 2005. № 2. С. 328–340.
16. Панков М.Н. Дистанционное консультирование детей с эмоциональными и поведенческими нарушениями // Вестник Северного (Арктического) федерального уни-

- верситета. Серия: Медико-биологические науки. 2013. № 2. С. 30–38.
17. Zhu W., Zhai Y., Sun D., Zhao J. Telemedicine and digital management in repair and regeneration after nerve injury and in nervous system diseases // *Neural Regen. Res.* 2014. V. 9. P. 1567–1568. doi: 10.4103/1673-5374.139484.
18. *История и современные вопросы развития биоэтики: учебное пособие* / под ред. Т.А. Николаева. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2012. 144 с.
19. Kayser K., Borkenfeld S., Djenouni A., Kayser G. History and structures of telecommunication in pathology, focusing on open access platforms // *Diagn. Pathol.* 2011. V. 6. P. 110. doi: 10.1186/1746-1596-6-110.
20. Балалыкин Д.А., Киселёв А.С. История и современные вопросы развития биоэтики [Электронный ресурс] / URL: http://vmede.org/sait/?page=7&id=Biojetika_balalikin_2012&menu=Biojetika_balalikin_2012
21. Бурсов А.И., Еричев В.П. Телекоммуникационные технологии в медицине // *Глаукома.* 2011. № 4. С. 65–70.
22. Pinto dos Santos D., Hempel J.M., Kloeckner R., Döber C., Mildenerberger P. Teleradiologie – Update 2014 // *Der Radiologe.* 2014. V. 54. P. 487–490. doi: 10.1007/s00117-014-2661-3.
23. Кобринский Б.А., Мамвеев Н.В., Бодров В.Н., Бодрова Т.Ю. Практика телемедицинского консультирования и перспективы специализации // *Врач и информационные технологии.* 2005. № 4. С. 37–46.
24. Sorantin E. Platforms for tele-reading: history and lessons learned by the World Federation of Pediatric Imaging // *Pediatr. Radiol.* 2014. V. 44. P. 692–694. doi: 10.1007/s00247-014-2912-5.
25. Zennaro F., Grosso D., Fascetta R., Marini M., Odoni L., Di Carlo V., Dibello D., Vittoria F., Lazzerini M. Teleradiology for remote consultation using iPad improves the use of health system human resources for paediatric fractures: prospective controlled study in a tertiary care hospital in Italy // *BMC Health Services Research.* 2014. V. 14. P. 327. doi: 10.1186/1472-6963-14-327.
26. Ohno G., Watanabe K., Okada Y., Higuchi K. Practical experience of telehealth between an Antarctic station and Japan // *J. Telemed. Telecare.* 2012. V. 18. P. 473–475. doi: 10.1258/jtt.2012.GTH111.
27. Goost H., Witten J., Heck A., Hadizadeh D.R., Weber O., Griff I., Burger C., Montag M., Koerfer F., Kabir K. Image and Diagnosis Quality of X-Ray Image Transmission via Cell Phone Camera: A Project Study Evaluating Quality and Reliability // *PLoS ONE.* 2012. V. 7. doi: 10.1371/journal.pone.0043402.
28. Torres-Pereira C.C., Morosini I.A., Possebon R.S., Giovanini A.F., Bortoluzzi M.C., Lero J.C., Piazzetta C.M. Teledentistry: Distant Diagnosis of Oral Disease Using E-Mails // *Telemedicine and e-Health.* 2013. V. 19. P. 117–121. doi: 10.1089/tmj.2012.0087.
29. Choi J.-W. Clinical usefulness of teleradiology in general dental practice // *Imaging Sci. Dent.* 2013. V. 43. P. 99–104. doi: 10.5624/isd.2013.43.2.99
30. Громов, А.И. Создание централизованной системы архивации диагностических изображений в городе Москве [Электронный ресурс] // Конгресс Российской ассоциации радиологов. М., 2014. Режим доступа: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/rao/14/tolstoi5/gromov.pdf>
31. Martn-Bonmatn L., Morales A., Donoso Bach L. Toward the appropriate use of Teleradiology // *Radiologna.* 2012. V. 54. P. 115–123. doi: 10.1016/j.rx.2011.05.020.
32. Senel E. History of teledermatology: a technique of the future in dermatology // *Skinmed.* 2010. V. 8. P. 167–170.
33. Engelmann U., Schröter A., Baur U., Werner O., Schwab M., Müller H., Meinzer H.P. The evolution of a German teleradiology system // *Studies in health technology and informatics.* 1998. V. 52. P. 255–260.
34. Hess D.C., Audebert H.J. The history and future of telestroke // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. V. 9. P. 340–350. doi: 10.1038/nrneurol.2013.86.
35. Brown F.W. Rural telepsychiatry // *Psychiatr. Serv.* 1998. V. 49. P. 963–964.
36. Li H.K. Telemedicine and ophthalmology // *Surv. Ophthalmol.* 1999. V. 44. P. 61–72.
37. Halton J., Kosack C., Spijker S., Joekes E., Andronikou S., Chetcuti K., Brant W.E., Bonnardot L., Wootton R. Teleradiology usage and user satisfaction with the telemedicine system operated by Midecins Sans Frontières // *Front Public Health.* 2014. V. 2. P. 202. doi: 10.3389/fpubh.2014.00202.
38. Савчук Г.Б. Использование цифровых технологий для повышения эффективности диагностики при травмах голеностопного сустава // *Радиология – практика.* 2008. № 4. С. 28–32.
39. *Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство* / под ред. С.К. Терновой. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2013. 1000 с.
40. Maani R., Camorlinga S., Arnason N. A Parallel Method to Improve Medical Image Transmission // *J. Digit. Imaging.* 2012. V. 25. P. 101–109. doi: 10.1007/s10278-011-9387-9.
41. Блинов А.Б., Блинов Н.Н., Виленский А.В. Современные проблемы переоснащения рентгенодиагностической службы Российской Федерации // *Медицинский алфавит.* 2010. № 6. С. 6–9.
42. Panugbpath S.G., Kalyanpur A. Radiology and the mobile device: Radiology in motion // *Indian J. Radiol. Imaging.* 2012. V. 22. P. 246–250. doi: 10.4103/0971-3026.111469.
43. Wootton R., Wu W., Bonnardot L. Store-and-forward teleradiology in the developing world – the Collegium Telemedicus system // *Pediatr. Radiol.* 2014. V. 44. P. 695–696. doi: 10.1007/s00247-014-2904-5.
44. Spijker S. Teleradiology quality assurance – lessons learnt // *Pediatr. Radiol.* 2014. V. 44. P. 704 doi: 10.1007/s00247-014-2928-x.
45. ESR white paper on teleradiology: an update from the teleradiology subgroup // *Insights into Imaging.* 2014. V. 5. P. 1–8. doi: 10.1007/s13244-013-0307-z.

Поступила в редакцию 25.11.2015 г.

Утверждена к печати 20.12.15 г.

Смаль Татьяна Сергеевна (✉) – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

Завадовская Вера Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

Деев И.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

✉Смаль Татьяна Сергеевна, e-mail: tatyana.smal2014@yandex.ru

СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

DIAGNOSTIC AND CLINICAL EFFECTIVENESS OF TELEMEDICINE TECHNOLOGIES IN RADIATION DIAGNOSIS

Smal T.S., Zavadovskaya V.D., Deyev I.A.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The paper reviewed the definition of terminology and the history of the development of telemedicine. The main directions of development of telemedicine technologies in Russia and abroad. Provides information about the different areas of information and communication technologies in health care. Presented as a variety of telemedicine services for medical purposes. The main problem hindering the development of Telemedicine and Medical Radiology in particular.

KEY WORDS: information and communication technologies, telemedicine, teleradiology.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 79–88

References

1. Butsko (Krivushkina) E.V., Sharapov I.V., Ivaninskiy O.I. Obosnovanie organizatsionnykh napravleniy razvitiya telemeditsinskikh tekhnologiy [Rationale organizational areas of telemedicine technologies]. *Medsina i obrazovanie v Sibiri – Medicine and Education in Siberia*. 2014, no. 5. Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1529 (accessed 5 november 2015) (in Russian).
2. Baranov A.A., Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. Telemeditsina – perspektivy i trudnosti pered novym etapom razvitiya [Telemedicine - prospects and challenges to the new stage of development]. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric Pharmacology*. 2013, vol. 10, no.3, pp. 6–11 (in Russian).
3. Levanov V.M. Ot telemeditsiny do elektronnoy zdavookhraneniya: evolyutsiya terminov [From telemedicine to electronic public health service: evolution of terms]. *Medical Almanac – Meditsinskiy al'manakh*, 2012, no. 2, pp. 16–19 (in Russian).
4. Koshelev I.A. Distantionnoe obrazovanie v sisteme sovremennogo zdavookhraneniya: real'nost' i perspektivy [The tendencies of development of telemedical technologies in a modern world]. *Meditsinskiy al'manakh – Medical Almanac*, 2010, no. 1, pp. 48–53 (in Russian).
5. Scalvini S., Vitacca M., Paletta L., Giordano A., Balbi B. Telemedicine: a new frontier for effective health care services. *Monaldi Arch. Chest Dis*, 2004, vol. 61, pp. 226–233.
6. Sinitsyn V.E. Realizatsiya pilotnogo proekta po sozdaniyu sistemy distantionnoy luchevoy diagnostiki [The implementation of a pilot project to create a system of external beam diagnostics]. *Kongress Rossiyskoy Assotsiatsii radiologov [Congress of the Russian Association of Radiologists]*. Moscow, 2014. Available at: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/rao/14/tolstoi5/sinicin.pdf> (accessed 5 november 2015) (in Russian).
7. Nalivaeva A.V. Informatsionnye tekhnologii v meditsine: dokazannye fakty i nereshennyye problemy [Information technologies in medicine: the proven facts and unsolved problems]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy – Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2012, no. 11, pp. 894–896 (in Russian).
8. Kaguthi G., Nduba V., Nyokabi J., Onchiri F., Gier, Borgdorff M. Chest Radiographs for Pediatric TB Di-

- agnosis: Interrater Agreement and Utility. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014, vol. 2014, doi: 10.1155/2014/291841.
9. Andronikou S. Pediatric Teleradiology in Low-Income Settings and the Areas for Future Research in Teleradiology. *Front Public Health*, 2014, vol. 2, pp. 125. doi: 10.3389/fpubh.2014.00125.
 10. Kim D.K., Kim E.Y., Yang K.H., Lee C.K., Yoo S.K. A mobile tele-radiology imaging system with JPEG2000 for an emergency care. *J. Digit. Imaging*, 2011, vol. 24, pp. 709–718. doi: 10.1007/s10278-010-9335-0.
 11. Pool K.L., Garra B.S., Bulas D.I. Volume sweep imaging: open-source technology for pediatric global health collaboration. *Pediatr. Radiol*, 2014, vol. 44, pp. 677–678. doi: 10.1007/s00247-014-2937-9
 12. Zennaro F., Oliveira Gomes J.A., Casalino A., Lonardi M., Starc M., Paoletti P., Gobbo D., Giusto C., Not T., Lazzarini M. Digital Radiology to Improve the Quality of Care in Countries with Limited Resources: A Feasibility Study from Angola. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 9, doi: 10.1371/journal.pone.0073939.
 13. Koshelev I.A. Tendentsii razvitiya telemeditsinskikh tekhnologiy v sovremennom mire [The tendencies of development of telemedical technologies in a modern world] // *Meditsinskiy al'manakh – Medical Almanac*, 2010, no. 1, pp. 13–17 (in Russian).
 14. Zanni G. Telemedicine: sorting out the benefits and obstacles. *Consult. Pharm*, 2011, vol. 11, pp. 810–824. doi: 10.4140/TCP.n.2011.810.
 15. Frolov, S.V., Frolova M.S. Tendentsii razvitiya telemeditsinskikh tekhnologiy v Rossiyskoy Federatsii [Trends in the development of telemedicine technology in the Russian Federation]. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta – Journal of Tambov State Technical University*, 2005, no. 2, pp. 328–340 (in Russian).
 16. Pankov M.N. Distanttsionnoe konsul'tirovanie detey s emotsional'nymi i povedencheskimi narusheniyami [Distance counselling for children with emotional and behavioral disorders]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki – Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Editorial Panel of “Medical and Biological Sciences”*, 2013, no. 2, pp. 30–38 (in Russian).
 17. Zhu W., Zhai Y., Sun D., Zhao J. Telemedicine and digital management in repair and regeneration after nerve injury and in nervous system diseases. *Neural Regen. Res*, 2014, vol. 9, pp. 1567–1568. doi: 10.4103/1673-5374.139484.
 18. Nikolaev T.A. (ed.) *Istoriya i sovremennye voprosy razvitiya bioetiki: uchebnoe posobie* [The history and contemporary issues of bioethics: textbook]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 144 p. (in Russian).
 19. Kayser K., Borkenfeld S., Djenouni A., Kayser G. History and structures of telecommunication in pathology, focusing on open access platforms. *Diagn. Pathol*, 2011, vol. 6, P. 110, doi: 10.1186/1746-1596-6-110.
 20. Balalykin D.A., Kiselev A.S. *Istoriya i sovremennye voprosy razvitiya bioetiki* [The history and contemporary issues of bioethics]. Available at: http://vmde.org/sait/?page=7&id=Biojetika_balalikin_2012&menu=Biojetika_balalikin_2012 (accessed 5 november 2015) (in Russian).
 21. Bursov A.I., Urich V.P. Telekommunikatsionnye tekhnologii v meditsine [Telecommunication technologies in medicine]. *Glaucoma – Glaukoma*, 2011, no. 4, pp. 65–70 (in Russian).
 22. Pinto dos Santos D., Hempel J.M., Kloeckner R., Døber C., Mildenerger P. Teleradiologie – Update 2014. *Der Radiologe*, 2014, vol. 54, pp. 487–490. doi: 10.1007/s00117-014-2661-3.
 23. Kobrinskiy B.A., Matveev N.V., Bodrov V.N., Bodrova T.Yu. Praktika telemeditsinskogo konsul'tirovaniya i perspektivy spetsializatsii [The practice of telemedicine consulting expertise and Prospects]. *Vrach i informatsionnye tekhnologii – Information technologies for the Physician*, 2005, no. 4, pp. 37–46 (in Russian).
 24. Sorantin E. Platforms for tele-reading: history and lessons learned by the World Federation of Pediatric Imaging. *Pediatr. Radiol*, 2014, vol. 44, pp. 692–694. doi: 10.1007/s00247-014-2912-5.
 25. Zennaro F., Grosso D., Fascetta R., Marini M., Odoni L., Di Carlo V., Dibello D., Vittoria F., Lazzarini M. Teleradiology for remote consultation using iPad improves the use of health system human resources for paediatric fractures: prospective controlled study in a tertiary care hospital in Italy. *BMC Health Services Research*, 2014, vol. 14, pp. 327. doi: 10.1186/1472-6963-14-327.
 26. Ohno G., Watanabe K., Okada Y., Higuchi K. Practical experience of telehealth between an Antarctic station and Japan. *J. Telemed. Telecare*, 2012, vol. 18, pp. 473–475. doi: 10.1258/jtt.2012.GTH111.
 27. Goost H., Witten J., Heck A., Hadizadeh D.R., Weber O., Griff I., Burger C., Montag M., Koerfer F., Kabir K. Image and Diagnosis Quality of X-Ray Image Transmission via Cell Phone Camera: A Project Study Evaluating Quality and Reliability. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, doi: 10.1371/journal.pone.0043402.
 28. Torres-Pereira C.C., Morosini I.A., Possebon R.S., Giovanini A.F., Bortoluzzi M.C., Lero J.C., Piazzetta C.M. Teledentistry: Distant Diagnosis of Oral Disease Using E-Mails. *Telemedicine and e-Health*, 2013, vol. 19, pp. 117–121. doi: 10.1089/tmj.2012.0087.
 29. Choi J.-W. Clinical usefulness of teleradiology in general dental practice. *Imaging Sci. Dent*, 2013, vol. 43, pp. 99–104. doi: 10.5624/isd.2013.43.2.99
 30. Gromov, A.I. Sozdanie tsentralizovannoy sistemy arkhivatsii diagnosticheskikh izobrazheniy v gorode Moskve [Creating a centralized backup system diagnostic imaging in Moscow]. *Kongress Rossiyskoy Assotsiatsii radiologov [Congress of the Russian Association of Radiologists]*. Moscow, 2014. Available at: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/rao/14/tolstoi5/gromov.pdf> (accessed 5 november 2015) (in Russian).
 31. Martn-Bonmatn L., Morales A., Donoso Bach L. Toward the appropriate use of Teleradiology. *Radiologna*, 2012, vol. 54, pp. 115–123. doi: 10.1016/j.rx.2011.05.020.
 32. Senel E. History of teledermatology: a technique of the future in dermatology. *Skinmed*, 2010, vol. 8, pp. 167–170.

33. Engelmann U., Schröter A., Baur U., Werner O., Schwab M., Müller H., Meinzer H.P. The evolution of a German teleradiology system. *Studies in health technology and informatics*, 1998, vol. 52, pp. 255–260.
34. Hess D.C., Audebert H.J. The history and future of teleradiology. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, vol. 9, pp. 340–350. doi: 10.1038/nrneurol.2013.86.
35. Brown F.W. Rural telepsychiatry. *Psychiatr. Serv.*, 1998, vol. 49, pp. 963–964.
36. Li H.K. Telemedicine and ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.*, 1999, vol. 44, pp. 61–72.
37. Halton J., Kosack C., Spijker S., Joekes E., Andronikou S., Chetcuti K., Brant W.E., Bonnardot L., Wootton R. Teleradiology usage and user satisfaction with the telemedicine system operated by Midecins Sans Frontières. *Front Public Health*, 2014, vol. 2, pp. 202. doi: 10.3389/fpubh.2014.00202.
38. Savchuk G.B. Ispol'zovanie tsifrovyykh tekhnologiy dlya povysheniya effektivnosti diagnostiki pri travmakh golenostopnogo sustava [The use of digital technologies to improve the efficiency of diagnosis in injuries of the ankle] // *Radiologiya - praktika*. 2008, no. 4. pp. 28–32 (in Russian).
39. Ternovoy S.K. (ed.) *Osnovy luchevoy diagnostiki i terapii: natsional'noe rukovodstvo* [Basics of radiation diagnostics and therapy: national guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media, 2013, 1000 p.
40. Maani R., Camorlinga S., Arnason N. A Parallel Method to Improve Medical Image Transmission. *J. Digit. Imaging*, 2012, vol. 25, pp. 101–109. doi: 10.1007/s10278-011-9387-9.
41. Blinov A.B., Blinov N.N., Vilenskiy A.V. Sovremennyye problemy pereosnashcheniya rentgenodiagnosticheskoy sluzhby rossiyskoy federatsii [Modern problems of re X-ray Service of the Russian Federation]. *Medsitsinskiy Alfavit – Medical Alphabet*, 2010, no. 6, pp. 6–9. (in Russian).
42. Panugpath S.G., Kalyanpur A. Radiology and the mobile device: Radiology in motion. *Indian J. Radiol. Imaging*, 2012, vol. 22, pp. 246–250. doi: 10.4103/0971-3026.111469.
43. Wootton R., Wu W., Bonnardot L. Store-and-forward teleradiology in the developing world – the Collegium Telemedicus system. *Pediatr. Radiol.*, 2014, vol. 44, pp. 695–696. doi: 10.1007/s00247-014-2904-5.
44. Spijker S. Teleradiology quality assurance – lessons learnt. *Pediatr. Radiol.*, 2014, vol. 44, pp. 704. doi: 10.1007/s00247-014-2928-x.
45. ESR white paper on teleradiology: an update from the teleradiology subgroup. *Insights into Imaging*, 2014, vol. 5, pp. 1–8. doi: 10.1007/s13244-013-0307-z.

Smal Tanyana.S. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zavadovskaya Vera. D., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Deyev Ivan A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Smal Tanyana.S.**, Siberian State Medical University, e-mail: tatyana.smal2014@yandex.ru

ПОКАЗАНИЯ И ВЫБОР ТЕХНОЛОГИИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

Суковатых Б.С., Валуйская Н.М., Пашков В.М., Алименко О.В., Григорьян А.Ю.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

РЕЗЮМЕ

Абсолютным показанием для первичного закрытия лапаротомной раны синтетическим протезом является анатомо-функциональная недостаточность брюшной стенки тяжелой степени. Относительными показаниями выступают пожилой и старческий возраст больных, ожирение III–IV степени, повторные лапаротомии по старому операционному рубцу, закрытие лапаротомы у больных, лечившихся программными санациями брюшной полости, лапаротомии на фоне лучевой и (или) химиотерапии у онкологических больных. В основе развития слабости брюшной стенки лежит снижение функциональной активности рибосомных генов, которое вызывает снижение соотношения коллагенов I–III типов в коже и апоневрозе. При изучении скорости созревания соединительной ткани и ее дифференцировки после имплантации лавсанового, полипропиленового, поливинилиденфторидного и политетрафторэтиленового эндопротезов установлено, что наибольшей биосовместимостью обладают поливинилиденфторидные сетки. Прогнозировать течение раневого имплантационного процесса необходимо по динамике цитокинового профиля, температурной, лейкоцитарной и экссудативной реакции пациента. Наибольшей устойчивостью к действию инфекционных факторов обладает стандартный полипропиленовый эндопротез, который следует применять для закрытия грыжевого дефекта у больных с ущемленными вентральными грыжами. При урологических операциях в сочетании с протезированием передней брюшной стенки попадание мочи в операционную рану не является противопоказанием для эндопротезирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: послеоперационные грыжи, эндопротезирование, брюшная стенка, профилактика, лечение.

В России ежегодно выполняется около 3 млн операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства. В последние годы в связи с внедрением в широкую клиническую практику видеолaparоскопических хирургических вмешательств наблюдается прекращение роста числа больных с послеоперационными вентральными грыжами. Однако их количество остается достаточно большим, что обусловлено двумя причинами. Во-первых, число эндоскопических операций не превышает 20% от общего их количества, и, во-вторых, после лапароскопических вмешательств у 1–2% пациентов развиваются грыжи. При применении традиционной хирургической техники частота возникновения послеоперационных грыж варьирует от 5 до 15% [1]. По сводным данным ряда отечественных авторов подобными грыжами страдают в России около 500 тыс. человек [2]. Ле-

чение послеоперационных грыж остается открытой проблемой из-за сложности повторных оперативных вмешательств и больших экономических затрат, обусловленных необходимостью применения для закрытия дефекта дегенеративно измененной брюшной стенки полимерных материалов. В связи с этим особую актуальность приобретает профилактика и лечение послеоперационных вентральных грыж.

Первым предметом дискуссии является определение показаний и выбор протеза для превентивного эндопротезирования брюшной стенки при операциях на органах брюшной полости и забрюшинного пространства с целью предупреждения развития послеоперационных грыж. Генетические исследования, проведенные у больных, страдающих послеоперационными вентральными грыжами показали, что основным фактором их развития является дисплазия соединительной ткани, обусловленная снижением активности рибосомальных генов, которая ведет к нарушению соотношения коллагена I–III типов в

✉ Суковатых Борис Семенович, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

коже и апоневрозе [3,4]. Слабость брюшной стенки вызывает развитие ее анатомо-функциональной недостаточности. Клиническими проявлениями этой патологии является послеоперационная дряблость, птоз живота с наличием надлобково-паховой складки у женщин, куполообразная форма живота с выраженным диастазом прямых мышц и отсутствием уменьшения окружности живота при напряжении брюшного пресса у мужчин. Кроме этого, на частоту развития послеоперационных грыж влияют масса тела, возраст больных, физические нагрузки, нарушение функционального состояния дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем.

Количественная оценка факторов риска развития послеоперационных грыж представлена в таблице.

Т а б л и ц а

Количественная оценка факторов риска послеоперационных грыж		
Фактор риска	Характеристика выраженности	Количество баллов
Состояние брюшной стенки	Норма	0
	Слабость легкой степени	3
	Слабость тяжелой степени	6
Масса тела	Норма или ожирение I степени	0
	Ожирение I–II степени	2
	Ожирение II–IV степени	4
Возраст	До 40 лет	0
	40–60 лет	2
	Старше 60 лет	3
Физическая нагрузка	Отсутствие нагрузки	0
	Умеренная нагрузка	1
	Тяжелый физический труд	2
Функциональное состояние дыхательной системы	Норма	0
	Периодическая дыхательная недостаточность	1
	Хроническая дыхательная недостаточность	2
Функциональное состояние пищеварительной системы	Нарушений нет	0
	Периодические запоры	1
	Постоянные запоры	2
Функциональное состояние мочевыделительной системы	Нарушений нет	0
	Периодические затруднения мочеотделения	1
	Постоянные затруднения мочеотделения	2

При сумме баллов от 0 до 5 нет необходимости применения превентивного эндопротезирования брюшной стенки, при сумме баллов от 6 до 10 имеются относительные, при сумме от 11 до 21 балла – абсолютные показания к имплантации полимерных материалов [5].

Абсолютным показанием для превентивного эндопротезирования брюшной стенки является ее анатомо-функциональная недостаточность тяжелой степени. При проведении ультразвуковых исследований брюшной стенки пациентов до и после операций на органах брюшной полости и забрюшинном пространстве выявлено поражение всех слоев брюшной стенки: кожи, подкожной клетчатки, апоневроза, мышц. Кожа становится дряблой, истонченной. Подкожная жировая клетчатка утолщается,

в ней развивается соединительная ткань, что приводит к изменению ее структуры, которая из однородной становится дольчатой. Апоневротический слой истончается, структура его становится неоднородной. Ширина белой и спигелевой линий живота увеличивается в два при легкой и в четыре раза при тяжелой степени анатомо-функциональной недостаточности. Происходит истончение и расширение мышечного слоя брюшной стенки в 1,5 при легкой и в два раза при тяжелой степени поражения с уменьшением степени сужения и утолщения мышц при напряжении соответственно в 2,5 и 3,5 раза. Структура мышечного слоя теряет однородность, экзогенность повышается вследствие жирового и соединительно-тканного перерождения. Выявлены следующие критические параметры, свидетельствующие об анатомо-функциональной недостаточности брюшной стенки: неоднородная структура подкожной жировой клетчатки с наличием соединительно-тканых включений и толщиной ($5,2 \pm 0,4$) см; ширина белой линии живота ($2,2 \pm 0,09$) см; неоднородная эхоструктура прямых мышц живота с повышенной экзогенностью толщиной ($1,35 \pm 0,04$) см, шириной ($11,76 \pm 0,1$) см, с сократимостью прямых мышц при напряжении ($20,7 \pm 1,0$)% от исходной величины; ширина спигелевой линии ($0,5 \pm 0,04$) см; неоднородная структура широких мышц боковой стенки живота с повышенной экзогенностью толщиной ($1,3 \pm 0,1$) см с их сократимостью ($20,3 \pm 1$)% от исходной величины [6].

Операции на органах брюшной полости и забрюшинного пространства негативно отражаются на анатомо-функциональном состоянии брюшной стенки. У больных с исходным хорошим состоянием брюшного пресса прогноз развития послеоперационных грыж отрицательный. При легкой степени анатомо-функциональной недостаточности в послеоперационном периоде у 18,3% больных возможно развитие послеоперационных грыж, особенно в тех случаях, когда слабость брюшной стенки сочетается с другими факторами развития грыжи: ожирением III–IV степени, хронической дыхательной недостаточностью, постоянными запорами, затрудненным мочеиспусканием, тяжелым физическим трудом, пожилым и старческим возрастом больных. При сочетании слабости брюшной стенки легкой степени с одним или несколькими факторами прогноз развития послеоперационных грыж положительный. Больным необходимо проводить превентивное эндопротезирование брюшной стенки. У всех больных с тяжелой степенью анатомо-функциональных нарушений брюшной стенки развитие послеоперационных грыж является закономерным явлением и только превентивное эндопротезирование поможет помешать развитию грыжи [7].

Второе место среди факторов риска занимает ожирение пациентов с индексом массы тела, превышающим 30 кг/м^2 , что клинически проявляется значительным увеличением размеров живота за счет

избыточного развития подкожной жировой клетчатки, толщина которой более 6 см. У этих пациентов боковая поверхность туловища не подтянута, талия отсутствует. Центральные расположенные ткани брюшной стенки дряблые, кожа растянута. При пальпации брюшная стенка неэластична, сократимость мышц практически отсутствует [8].

Третье место занимает возраст больных. Чем старше пациент, тем чаще развиваются послеоперационные грыжи, особенно у больных с аневризмами брюшной аорты. Остальные факторы развития грыжи: тяжелый физический труд, хроническая дыхательная недостаточность, запоры, затруднение мочеиспускания являются не основными, а дополнительными факторами патологического процесса [9].

На четвертом месте среди факторов риска находятся повторные лапаротомии по старому операционному рубцу. Проведенные исследования показали, что после каждой повторной операции количество послеоперационных грыж увеличивается в два раза по сравнению с первичной лапаротомией [10].

Пятое место занимают программированные санации у больных с распространенным перитонитом. Частота послеоперационных грыж прямо пропорциональна частоте программированных санаций. Если после проведения одной санации грыжи развиваются у 10%, то после проведения второй – 20%, а после третьей – у 30–40% больных [11].

Последнее шестое место занимают лапаротомии на фоне лучевой или химиотерапии у больных с онкологическими заболеваниями брюшной полости. Если после первичной лапаротомии у этой категории больных частота грыж варьирует от 10 до 15%, то на фоне лучевой или химиотерапии она достигает 44% [12].

Применяемый большинством авторов для превентивного эндопротезирования стандартный полипропиленовый протез нельзя признать оптимальным, так как в результате сморщивания сетки в отдаленном послеоперационном периоде возникает ограничение подвижности брюшной стенки. Стандартная полипропиленовая сетка вызывает у 5–10% пациентов ощущение «инородного тела» в месте имплантации, что снижает качество жизни [13]. В последние годы с целью уменьшения материалоемкости и жесткости стали применять легкие и суперлегкие полипропиленовые сетки. При изучении поздней тканевой реакции брюшной стенки на имплантацию различных полипропиленовых протезов установлены следующие показания для их применения. Легкий полипропиленовый эндопротез полностью обрастает соединительной тканью через 2–4 мес после имплантации. Поэтому он должен применяться для пластики брюшной стенки при неосложненных вентральных грыжах, когда в зоне имплантации отсутствуют воспалительные изменения. Суперлегкий эндопротез также через 2–3 мес оказывается в окружении очень тонкой соединительно-тканной капсулы, не вызывает воспалительных изменений

брюшной стенки и является оптимальным материалом для ее превентивного эндопротезирования [14].

Существует две методики имплантации протезов в брюшную стенку для предупреждения образования грыжи. Наиболее простой является размещение сетчатого имплантата над апоневрозом. Показанием для такого расположения протеза является острый воспалительный процесс в брюшной полости с переходом на брюшину. Расположение протеза над апоневрозом позволяет предупредить его инфицирование. Протез, наложенный на апоневроз, должен быть длиннее на 4 см и шире на 5–6 см линии его шва, поскольку этого достаточно, чтобы устранить напряжение тканей. Мобилизация подкожной клетчатки на небольшом протяжении (до 3 см от линии шва) позволяет в послеоперационном периоде избежать длительного существования сером. Положительным моментом кроме этого является сохранение перфорантных сосудов в зоне ластики. Сетка фиксируется к апоневрозу непрерывным полипропиленовым швом за его край с длиной шага 1,5–2 см на границе с подкожной жировой клетчаткой. Рана дренируется в течение 2–3 сут с активной аспирацией раневого отделяемого. У больных с наличием воспалительного и (или) выраженного спаечного процесса в брюшной полости рекомендуется фиксировать эндопротез узловатыми швами к апоневрозу на всем протяжении в шахматном порядке. Это дает возможность в случае релапаротомии рассекать эндопротез в начале операции и сшивать его в конце [15].

Подапоневроти́ческое эндопротезирование следует применять при отсутствии воспалительного процесса в брюшной полости при срединной лапаротомии и при пластике боковых стенок живота. После выполнения основного этапа операции из боковых доступов производят послойное сшивание поперечной и внутренней косой мышц «край в край». Сверху на наложенный шов в ретромаскулярное пространство между внутренней и наружной косыми мышцами укладывается эндопротез, который должен быть длиннее на 4 см и шире на 3 см с каждой стороны линии шва. Протез фиксируется за широчайшую мышцу спины, влагалище прямой мышцы живота, апоневроти́ческие структуры гребня подвздошной кости и ткани в области нижнего края реберной дуги. Таким образом достигается перекрытие эндопротезом слабого места брюшной стенки – спигелевой линии и рассеченной внутренней косой мышцы, которая наиболее подвержена атрофическому перерождению вследствие поперечного пересечения ее волокон. Дренаж раны не требуется [16].

После проведения превентивного эндопротезирования ширина белой линии живота уменьшается на 38,2%, а спигелевой – на 100%, прямых мышц живота – на 15%; толщина мышечно-апоневроти́ческого слоя увеличивается на 34,2%, степень утолщения мышц при функциональной нагрузке – 53%, а степень

сужения – на 26,1% [17]. Улучшение функции брюшного пресса положительно сказывается на качестве жизни больных. Рядом зарубежных авторов проведено сравнительное изучение качества жизни больных, перенесших срединную лапаротомию без и в сочетании с превентивным эндопротезированием. Наблюдения в течение первого года после операции показали статистически достоверное более высокое качество жизни больных после первичного закрытия раны сетчатым протезом [18, 19].

Второй предмет дискуссии – выбор протеза для пластики брюшной стенки у больных с послеоперационными вентральными грыжами. За последние пять лет в хирургических клиниках Курского государственного медицинского университета произведено изучение биосовместимости четырех отечественных полимерных материалов «Эслан», «Эсфил», «Унифлекс», «Экофлон» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург) для пластики брюшной стенки.

Клиническая картина оценивалась по динамике температурной, лейкоцитарной и экссудативной реакций; иммунологическая – по цитокиновому профилю отделяемого из раны; гистологическая – по строению соединительно-тканной капсулы, окружающей имплантаты. Экспериментально-клиническим путем изучена реакция организма реципиента на имплантацию лавсанового протеза «Эслан», полипропиленового «Эсфил», поливинилиденфторидного «Унифлекс», политетрафторэтиленового «Экофлон». Выявлено наличие сильных корреляционных связей между цитокиновым профилем и общеклиническими данными, что создает возможность прогнозирования реакции тканей на имплантацию синтетических протезов в клинике. Чем выше уровень провоспалительных цитокинов в отделяемом из раны, тем более выражены температурная, лейкоцитарная и экссудативная реакции, тем более вероятно отторжение имплантата [20].

Наиболее выраженная температурная реакция, большой объем экссудата, гиперлейкоцитоз, гиперпродукция провоспалительных цитокинов регистрируются при герниопластике политетрафторэтиленовым протезом «Экофлон». Следует подчеркнуть, что он имеет не сетчатый, а пористый характер. Минимальный размер пор не позволяет прорасти в них волокнам и клеточным элементам соединительной ткани. Процесс вживления протеза происходит путем инкапсулирования. Малый размер пор создает возможность миграции в них микроорганизмов и предотвращает проникновение макрофагов и лимфоцитов, что вызывает низкую устойчивость трансплантата к инфекции. Поэтому применение его при имплантации в брюшную стенку не нашло широкого распространения. Преимуществом данного протеза являются высокая гидрофобность, отрицательный электрический заряд, полное отсутствие адгезивных свойств, что препятствует возникновению спаечного процесса при имплантации в брюшную полость. Политетрафторэтиленовый протез должен приме-

няться при эндоскопических интраабдоминальных герниопластиках [21].

Отечественный полиэфирный лавсановый эндопротез «Эслан» занимает второе место по выраженности имплантационной воспалительной экссудативной реакции. Протез имеет сетчатый характер. Материал, из которого изготовлен протез, мягкий, прочный, гибкий, обладает хорошей вживляемостью в мягкие ткани брюшной стенки. Однако полиэфирные изготавливаются из полифиламентных крученых и плетеных нитей с порами размером до 10 мкм, в которые из окружающей среды свободно проникают микроорганизмы, имеющие диаметр около 1 мкм. В нитях они находят убежище от макрофагов и гранулоцитов, размер которых превышает 10 мкм, а также питательную среду и благоприятную для развития температуру. Данное обстоятельство способствует размножению бактерий и возможному инфицированию протеза. Поэтому лавсановый протез должен применяться при пластике брюшной стенки, в которой отсутствуют воспалительные изменения. Для устранения основного недостатка лавсанового протеза начат промышленный выпуск нового эндопротеза «Фторекс» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург). Последний изготовлен из полиэфирных (лавсановых) комплексных нитей с гидрофобным фторполимерным покрытием. Отличается полным отсутствием капиллярности. Покрытие повышает биосовместимость эндопротеза и обеспечивает устойчивость к инфицированию при сохранении прочности, мягкости и хорошей моделируемости. Показанием для применения лавсанового протеза является пластика брюшной стенки у больных с несложными послеоперационными грыжами малых и средних размеров [22].

Третьим полимером, который используется для пластики брюшной стенки, является полипропиленовый сетчатый протез «Эсфил». После имплантации полипропиленовой сетки с размерами ячеек около 100 мкм отмечается незначительная воспалительная реакция мягких тканей при достаточно хорошей стабильности сетки. Слабая воспалительная реакция на ранних сроках имплантации протеза сменяется пролиферацией фибробластов с образованием тонкого слоя соединительной ткани, окружающей и изолирующей трансплантат. Минимальную тканевую реакцию обеспечивает малая поверхность, монолитность и гидрофобность полипропиленовых нитей, которые по плотности достигают прочности стали. Из всех материалов полипропилен наиболее устойчив к инфекции и поэтому нашел очень широкое применение в клинической практике. Однако протез обладает высокими адгезивными свойствами и его нельзя имплантировать в брюшную полость вследствие развития спаечного процесса с возможным образованием кишечных свищей. Полипропиленовый эндопротез следует применять при пластике брюшной стенки с наличием в ней воспалительного процесса и у больных

с неосложненными послеоперационными грыжами больших и гигантских размеров [23].

Для объективизации возможности эндопротезирования брюшной стенки при ущемленных вентральных грыжах проведено экспериментальное исследование возможности имплантации сетчатого полипропиленового эндопротеза в инфицированных условиях. Установлено, что имплантация эндопротеза в инфицированную рану усугубляет лейкоцитарно-макрофагальную реакцию организма на воспаление, которое приводит к удлинению сроков вживления протеза в ткани при серозном и полном его отторжении в случае флегмонозного воспаления. Стандартный полипропиленовый эндопротез обладает способностью быстрого и надежного образования соединительнотканной капсулы без проявлений воспалительной реакции как на ранних, так и на поздних сроках имплантации. Следовательно, стандартный полипропиленовый эндопротез лучше применять для пластики брюшной стенки при ущемленных вентральных грыжах с наличием воспалительных изменений окружающих тканей. Быстрое развитие соединительнотканной капсулы вокруг протеза будет препятствовать прогрессированию воспалительных изменений мышечно-апоневротических тканей.

При ущемленной грыже некроз участка кишки или большого сальника, острая кишечная непроходимость, серозный перитонит не являются противопоказанием для имплантации полипропиленового эндопротеза. Противопоказанием к имплантации является флегмона грыжевого мешка и передней брюшной стенки. При имплантации эндопротеза в условиях серозного воспаления послеоперационную рану следует вести по программе лечения инфицированных ран: антибактериальная терапия в течение 5 сут, активное дренирование и ежедневное промывание раны раствором антисептика (фурацилина, диоксида) до прекращения отделяемого из раны [24].

Экспериментальным путем изучено влияние неинфицированной и инфицированной мочи на тканевую реакцию после имплантации полипропиленового протеза. Проведенные исследования показали возможность протезирования передней брюшной стенки во время урологических операций. Установлено, что попадание в операционную рану с имплантированным полипропиленовым эндопротезом неинфицированной мочи сопровождается явлениями вторичного разрушения мышечной и соединительной ткани. Приводит к пролонгированию фазы воспаления в два раза с началом II фазы течения раневого процесса к 14-м сут эксперимента. Введение в операционную рану с имплантированным эндопротезом инфицированной мочи сопровождается острой экссудативной воспалительной реакцией и пролонгированием фазы воспаления в четыре раза с началом II фазы течения раневого процесса к 30-м сут эксперимента [25]. При операциях на органах мочевыделительной системы в сочетании с протезированием передней брюшной стенки попадание

мочи в операционную рану не является противопоказанием для эндопротезирования [26].

Четвертым изученным имплантатом является поливинилиденфторидный протез «Унифлекс». Он обладает достаточно прочными свойствами, необходимыми для противодействия внутрибрюшному давлению и превосходит по скорости созревания и дифференцировки соединительной ткани лавсановый, политетрафторэтиленовый и полипропиленовый протезы. В экспериментальных условиях было установлено раннее уменьшение площадей инфильтратов и отека, своевременная редукция сосудистого русла и образование зрелой соединительной ткани вокруг имплантата без явлений хронического воспаления. Соединительнотканная капсула вокруг протеза тонкая, эластичная и прочная. Поэтому «Унифлекс» является оптимальным эндопротезом для сложных случаев, например для пластики в таких непростых случаях, как рецидивная послеоперационная вентральная грыжа. Стремясь повысить устойчивость поливинилиденфторидного протеза к инфицированию, создан комбинированный протез «Флексилен». Этот эндопротез является сетчатым по строению с уникальными физико-механическими свойствами. Использование при его производстве комбинации полипропиленовых и поливинилиденфторидных монопоней позволило добиться высоких показателей гибкости эндопротеза в сочетании со стабильностью структуры (сохранение формы), что делает «Флексилен» очень удобным в манипуляциях [27].

Таким образом, в настоящее время основным способом профилактики развития послеоперационных грыж при операциях на органах брюшной полости и забрюшинном пространстве является превентивное эндопротезирование брюшной стенки при ее анатомо-функциональной недостаточности.

Выбор вида и технология протезирования брюшной стенки должны определяться индивидуально у каждого больного в зависимости от наличия или отсутствия воспалительного процесса в брюшной полости, размера дефекта брюшной стенки, тяжести сопутствующих заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Жебровский В.В., Эльбашев М.Т. Хирургия грыж живота и эвентераций. Симферополь: Бизнес-Информ, 2002. 440 с.
2. Егизев В.И. Ненатяжная герниопластика. М.: Медпрактика, 2002. 148 с.
3. Барф И.И., Иванов В.П., Иванов С.В. Функциональная активность рибосомных генов и ее вовлеченность в формирование вентральных грыж у человека // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. № 3. С. 37–41.

4. Иванов И.С., Лазафенко В.А., Иванов С.В. и др. Соотношение коллагена I и III типов в коже и апоневрозе у пациентов с вентральными грыжами // Новости хирургии. 2013. № 3. С. 33–36.
5. Суковатых Б.С., Валуйская Н.М., Нетяга А.А., Жуковский В.А., Праведникова Н.В. Профилактика послеоперационных вентральных грыж при помощи полипропиленового эндопротеза // Хирургия. 2007. № 9. С. 46–53.
6. Суковатых Б.С., Н.М. Валуйская, А.А.Нетяга и др. Влияние анатомо-функциональной недостаточности брюшной стенки на качество жизни больных после операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства // Хирургия. 2009. № 7. С. 33–37.
7. Суковатых Б.С., Валуйская Н.М., Нетяга А.А., Жуковский В.А., Герасимчук Е.В. Влияние анатомо-функциональной недостаточности брюшной стенки на прогноз возникновения послеоперационных вентральных грыж // Хирургия. 2014. № 1. С. 43–47.
8. Currm G., Centorrrino T., Musolino C. Incisional hernia prophylaxis in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion // Obes. Surg. 2011. V. 21. № 10. P. 1559–1563.
9. Bevis P.M., Windhabber R.A.J., Lear P.A. Randomized clinical trial of mesh versus sutures wound closure after open abdominal aortic aneurism surgery // Br. J. Surg. 2010. V. 97. P. 1497–1502.
10. Ташкинов Н.В., Куликова Н.А., Козут Б.М., Бельмач В.П., Паненков А.И. Выявление пациентов с крайне высокой степенью развития послеоперационных вентральных грыж при срединной лапаротомии // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 31–34.
11. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Нетяга А.А., Ештокин С.А., Фролова О.Г., Жуковский В.А. Новый подход к лечению синдрома интраабдоминальной гипертензии у больных распространенным перитонитом // Вестник хирургии. 2010. № 4. С. 31–35.
12. Зимин Ю.И., Чичеватов Д.А., Рыжина Л.П. Пластика послеоперационных венральных грыж у больных со злокачественными образованиями с применением взвеси аутологического костного мозга // Анналы хирургии. 2011. № 4. С. 62–65.
13. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.А. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. М.: ТриадаХ, 2003. 144 с.
14. Суковатых Б.С., Иванов А.В., Жуковский В.А., Филипенко Т.С., Валуйская Н.М., Герасимчук Е.В. Выбор полипропиленового эндопротеза для пластики брюшной стенки // Вестник хирургии. 2013. № 6. С. 41–45.
15. Суковатых Б.С., Нетяга А.А., Валуйская Н.М., Жуковский В.А. Превентивная пластика брюшной стенки эндопротезом «Эсфил» при операциях на органах брюшной полости // Вестник хирургии. 2006. № 3. С. 61–66.
16. Суковатых Б.С., Валуйская Н.М., Праведникова Н.В., Нетяга А.А., Касьянова М.А., Жуковский В.А. Профилактика и лечение послеоперационных грыж боковых стенок живота при помощи полипропиленового эндопротеза // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. Т. 170, № 3. С. 53–57.
17. Суковатых Б.С., Валуйская Н.М., Нетяга А.А., Жуковский В.А., Праведникова Н.В., Касьянова М.А. Показания и результаты превентивного эндопротезирования брюшной стенки во время операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. Т. 170, № 4. С. 84–88.
18. Van Ramshorst G.H., Eker H.H. Long-term Outcome study in patient with abdominal wound dehiscence: a comparative study on quality of life, body image, and Incisional hernia // J. Gastrointest. Surg. 2013. V. 17. P. 1477–1484.
19. Wormer B.A., Walters A., Bradley J.E. Does ventral hernia defect length, width, or area predict postoperative quality of life? Answers from a prospective, international study // J. Surg. Reg. 2013. V. 184. P. 169–177.
20. Иванов С.В., Иванов И.С., Цуканов А.В., Елизаров А.Е. Выбор метода и анализ результатов эндопротезирования передней брюшной стенки у пациентов с вентральными грыжами // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 3. С. 65–69.
21. Иванов С.В., Лазафенко В.А., Иванов И.С., Катунина Т.П. и др. Особенности цитокинового профиля у больных с послеоперационными вентральными грыжами при использовании эндопротезов «Экофлон» и «Унифлекс» // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. IV, № 3. С. 440–445.
22. Иванов И.С., Горяинова Г.Н., Мартынецев А.А., Катунина Т.П. и др. Сравнительная морфология тканей при использовании протезов из лавсана и поливинилиденфторида в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 4. С. 39–49.
23. Иванов С.В., Мамедов А.М., Мамедов Р.А., Иванов И.С. Иммуноморфологическая реакция организма при протезировании передней брюшной стенки с использованием полипропиленовой сетки у больных с послеоперационной грыжей брюшной стенки // Клиническая хирургия. 2009. № 2. С. 22–24.
24. Суковатых Б.С., Нетяга А.А., Валуйская Н.М., Праведникова Н.В. Дифференцированный подход к выбору способа пластики дефекта брюшной стенки у больных с ущемленными вентральными грыжами // Хирург. 2010. № 7. С. 36–40.
25. Нетяга А.А., Праведникова Н.В., Суковатых Б.С., Горяинова Г.Н., Жуковский В.А. Экспериментальное обоснование превентивного эндопротезирования брюшной стенки после операций на органах мочевыделительной системы // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 3. С. 44–51.
26. Суковатых Б.С., Нетяга А.А., Бежин А.И., Праведникова Н.В., Валуйская Н.М., Жуковский В.А., Касьянова М.А. Экспериментально-клиническое обоснование превентивного эндопротезирования боковой стенки живота при операциях на органах мочевыделительной системы // Анналы хирургии. 2010. № 5. С. 63–67.

27. Суковатых Б.С., Нетяга А.А., Бежин А.И., Валуйская Н.М., Жуковский В.А., Касьянова М.А., Праведникова Н.В. Экспериментально-клиническая оценка

применения эндопротеза на основе поливинилиденфторидных мономеров для пластики брюшной стенки // *Анналы хирургии*. 2009. № 4. С. 45–49.

Поступила в редакцию 05.11.2015 г.
Утверждена к печати 20.12.2015 г.

Суковатых Борис Семенович (✉) – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета (г. Курск).

Валуйская Нелли Михайловна – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета (г. Курск).

Пашков Вячеслав Михайлович – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета (г. Курск).

Алименко Олег Владимирович – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета (г. Курск).

Григорьян Арсен Юрьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета (г. Курск).

✉ Суковатых Борис Семенович, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net.

Курский государственный медицинский университет, 305041 г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3;

INDICATIONS AND CHOICE OF TECHNOLOGY FOR POLYMERIC MATERIALS IMPLANTATION IN THE ABDOMINAL WALL FOR PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

Sukovatykh B.S., Valuiskaya N.M., Pashkov V.M., Alimemko O.V., Grigoryan A.Yu.

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

ABSTRACT

The absolute indication for primary covering a laparotomic wound with a synthetic prosthesis is complicated anatomic and functional insufficiency. There are relative indications for this surgery, such as old age, III–IV degree of obesity, repeated laparotomy in location of the same scar, covering a laparostoma in patients treated with programmed sanation of the abdominal cavity and laparotomy in patients treated with radiology or chemotherapy methods. Lowering of functional activity of ribosomal genes is a reason of the anterior abdominal cavity weakness, its progress causes lowering in skin and aponeuroses composition I–III types of collagen. We examined the speed of growing and differentiation of connective tissue after implantation endoprosthesis made of lavsan, polypropylene, polyvinylidene fluoride, polytetrafluoride ethylene. It was proved that the polyvinylidene fluoride mesh had the best biocompatibility. The progress of wound implantation process could be predicted by dynamics of cytokine profile, temperature, leukocyte and exudative reactions of a patient. The best insensitiveness to infection belonged to a standard polypropylene endoprosthesis, it could be used for covering a hernia defect in patients with strangulated hernias. The fact that urine poured into the operation wound during urinary system surgery combined with lateral hernias of abdomen was not a contraindication for endoprosthesis.

KEY WORDS: postoperative hernia, endoprosthesis, abdominal wall, prevention, treatment.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 89–97

References

1. Zhebrovsky V.V., Elbashir M.T. *Hirurgija gryzb zhivota i je-venteracij* [Hernia surgery of the abdomen and eventrations]. Simferopol, Biznes-Inform Publ., 2002. 440 p. (in Russian).
2. Egiev V.I. *Nenatjazhnaja gernioplastika* [Tension-free hernioplasty]. Moscow, Medpraktika Publ., 2002. 148 p. (in Russian).
3. Bart I.I., Ivanov V.P., Ivanov S.V. *Funkcional'naja aktivnost' ribosomnykh genov i ee vovlechenost' v formirovanie ventral'nykh gryzb u cheloveka* [Functional activity of ribosomal genes and its involvement in the formation of ventral hernias in person]. *Chelovek i ego zdorov'e - Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*, 2012, no. 3, pp. 37–41. (in Russian).
4. Ivanov I.S., Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Goryainova G.N., Ivanov A.V., Tarabrin D.V. *Sootnosbenie kollagena I–III tipov v kozhe i aponevroze u pacientov s ventral'nymi gryzbami* [Analysis of the correlation of collagen type I and II in the skin and aponeurosis in patients with ventral hernias]. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*, 2013, no. 3, pp. 330–334. (in Russian).
5. Sukovatykh B.S., Valujskaya N.M., Netyaga A.A., Zhukovsky V.A., Pravednikova N.V. *Profilaktika posleoperacionnykh ventral'nykh gryzb pri pomoshchi polipropilennogo jendoproteza* [Prevention of postoperative ventral hernias using polypropylene endoprosthesis]. *Khirurgiia*, 2007, no. 9, pp. 46–53. (in Russian).
6. Sukovatykh B.S., Valujskaya N.M., Netyaga A.A. *Vlijanie anatomo-funkcional'noj nedostatochnosti brjushnoj stenki na kachestvo zhizni bol'nykh posle operacij na organakh brjushnoj polosti i zabrjushinnogo prostranstva* [The influence of anatomical and functional failure of the abdominal wall on the quality of life after operations on the abdominal cavity and retroperitoneal space]. *Khirurgiia*, 2009, no. 7, pp. 33–37. (in Russian).
7. Sukovatykh B.S., Valujskaya N.M., Netyaga A.A., Zhukovsky V.A., Gerasimchuk E.V. *Vlijanie anatomo-funkcional'noj nedostatochnosti brjushnoj stenki na prognoz vozniknovenija posleoperacionnykh ventral'nykh gryzb* [The effect of anatomical and functional failure of the abdominal wall on the prognosis of postoperative ventral hernias]. *Khirurgiia*, 2014, no. 1, pp. 43–47. (in Russian).
8. Curr G., Centorrino T., Musolino C. Incisional hernia prophylaxis in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Obes. Surg.* 2011, vol. 21, no. 10, pp. 1559–1563.
9. Bevis P.M., Windhaber R.A.J., Lear P.A. Randomized clinical trial of mesh versus sutures wound closure after open abdominal aortic aneurism surgery. *Br. J. Surg.*, 2010, vol. 97, pp. 1497–1502.
10. Tashkinov N.V., Kulikova N.A., Kogut B.M., Bel'mach V.P., Panenkov A.I. *Vyjavlenie pacientov s krajne vysokoj stepen'ju razvitiya posleoperacionnykh ventral'nykh gryzb pri sredinnoj laparotomii* [Identification of patients with an extremely high degree of postoperative ventral hernias in the midline laparotomy]. *Dalnevostochnyj medicinskij zhurnal*, 2013, no. 4, pp. 31–34. (in Russian).
11. Sukovatykh B.S., Blinkov Yu.Yu., Netyaga A.A., Esh-tokin S.A., Frolova O.G., Zhukovsky V.A. *Novyj podhod k lecheniju sindroma intraabdominal'noj gipertenzii u bol'nykh rasprostranennym peritonitom* [A new approach to treatment of the intraabdominal hypertension syndrome in patients with diffuse peritonitis]. *Vestnik khirurgii*, 2010, no. 4, pp. 31–35. (in Russian).
12. Zimin Ju.I., Chichevatov D.A., Ryzhina L.P. *Plastika posleoperacionnykh ventral'nykh gryzb u bol'nykh so zlo-achestvennymi obrazovanijami s primeneniem vzvesi autologicheskogo kostnogo mozga* [Plastic of postoperative ventral hernias in patients with malignant tumors with the use of bone marrow suspension autolytic]. *Annaly khirurgii*, 2011, no. 4, pp. 62–65 (in Russian).
13. Timoshin A.D., Yurasov A.V., Shestakov A.L. *Hirurgicheskoe lechenie pabovykh i posleoperacionnykh gryzb brjushnoj stenki* [Surgical treatment for inguinal and abdominal wall hernias]. Moscow, TriadaKh Publ., 2003. 144 p. (in Russian).
14. Sukovatykh B.S., Ivanov A.V., Zhukovsky V.A., Filipenko T.S., Valujskaya N.M., Gerasimchuk E.V. *Vybor polipropilennogo jendoproteza dlja plastiki brjushnoj stenki* [Polypropylene endoprosthesis selection for plasty of the abdominal wall]. *Vestnik khirurgii*, 2013, no. 6, pp. 41–45. (in Russian).
15. Sukovatykh B.S., Netyaga A.A., Valujskaya N.M., Zhukovsky V.A. *Preventivnaja plastika brjushnoj stenki jendoprotezom «Jesfil» pri operacijah na organakh brjushnoj polosti* [Preventive plastic endoprosthesis Esfil abdominal wall during operations on the abdominal organs]. *Vestnik khirurgii*, 2006, vol. 165, no. 3, pp. 61–66. (in Russian).
16. Sukovatykh B.S., Valujskaya N.M., Pravednikova N.V., Netyaga A.A., Kasyanov M.A., Zhukovsky V.A. *Profilaktika i lechenie posleoperacionnykh gryzb bokovykh stenok zhivota pri pomoshchi polipropilennogo jendoproteza* [Prevention and treatment of postoperative side wall abdominal hernias using a polypropylene endoprosthesis]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2011, vol. 170 no. 3, pp. 53–57. (in Russian).
17. Sukovatykh B.S., Valujskaya N.M., Netyaga A.A., Zhukovsky V.A., Pravednikova N.V., Kasyanov M.A. *Pokazaniya i rezul'taty preventivnogo jendoprotezirovaniya brjushnoj stenki vo vremya operacij na organakh brjushnoj polosti i zabrjushinnogo prostranstva* [Indications and results of preventive replacement of the abdominal wall during surgery on the abdominal cavity and retroperitoneal space]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2011, vol. 170, no. 4, pp. 84–88. (in Russian).
18. Van Ramshorst G.H., Eker H.H. Long-term Outcome study in patient with abdominal wound dehiscence: a comparative study on quality of life, body image, and Incisional hernia. *J. Gastrointest. Surg.*, 2013, vol. 17, pp. 1477–1484.
19. Wormer B.A., Walters A., Bradley J.E. Does ventral hernia defect length, width, or area predict postoperative quality of life? Answers from a prospective, international study. *J. Surg. Reg.*, 2013, vol. 184, pp. 169–177.
20. Ivanov S.V., Ivanov I.S., Tsukanov A.V., Elizarov A.E. *Vybor metoda i analiz rezul'tatov jendoprotezirovaniya*

- ja perednej brjushnoj stenki u pacientov s ventral'nymi gryzhami [Choice of the method and the analysis of the results of repairing the abdominal wall in patients with ventral hernias]. *Chelovek i ego zdorov'e – Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*, 2011, no. 3 pp. 65–69. (in Russian).
21. Ivanov S.V., Lazarenko V.A., Ivanov I.S., Katunina T.P. *Osobennosti citokinovogo profilja u bol'nyh s posleoperacionnymi ventral'nymi gryzhami pri ispol'zovanii jendoprotezov «Jekoflon» i «Unifleks»* [Features of cytokine profile in patients with postoperative ventral hernias using implants «Ecoflon» and «Unifleks»]. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*, 2011, vol. IV, no. 3, pp. 440–445. (in Russian).
 22. Ivanov I.S., Goryainova G.N., Martyntsev A.A., Katunina T.P., Mishustin V.N., Grigoryev N.N. *Sravnitel'naja morfologija tkanej pri ispol'zovanii protezov iz lavsana i polivinilidenftorida v jeksperimente* [Comparative morphology of tissues in applying lavsan and polyvinylidene fluoride prostheses]. *Chelovek i ego zdorov'e – Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*, 2011, no. 4, pp. 39–49. (in Russian).
 23. Ivanov S.V., Mamedov A.M., Mamedov R.A., Ivanov I.S. *Immunomorfologicheskaja reakcija organizma pri protezirovanii perednej brjushnoj stenki s ispol'zovaniem polipropilenovoj setki u bol'nyh s posleoperacionnoj gryzbej brjushnoj stenki* [Immunomorphological body reaction with prosthetic anterior abdominal wall with the use of polypropylene grid in patients with postoperative wall hernia of the abdominal wall]. *Klinicheskaja khirurgija*, 2009, no. 2, pp. 22–24. (in Russian).
 24. Sukovatykh B.S., Netyaga A.A., Valujskaya N.M., Pravednikova N.V. *Differencirovannyj podhod k vyboru sposoba plastiki defekta brjushnoj stenki u bol'nyh s ushbemlennymi ventral'nymi gryzhami* [Differentiated approach to the choice of plastics defect abdominal wall in patients with strangulated ventral hernias]. *Khirurg*, 2010, no. 7, pp. 36–40. (in Russian).
 25. Netyaga A.A., Pravednikova N.V., Sukovatykh B.S., Goryainova G.N., Zhukovskiy V.A. *Jeksperimental'noe obosnovanie preventivnogo jendoprotezirovanija brjushnoj stenki posle operacij na organah mochevydelitel'noj sistemy* [Experimental grounds of preventive plasty of the abdominal wall with endoprosthesis after operations on organs of the urinary system]. *Chelovek i ego zdorov'e – Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*, 2010, no. 3, pp. 44–51. (in Russian).
 26. Sukovatykh B.S., Netyaga A.A., Bezhin A.I., Pravednikova N.V., Valujskaya N.M., Zhukovsky V.A., Kasyanov M.A. *Jeksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie preventivnogo jendoprotezirovanija bokovoj stenki zhivota pri operacijah na organah mochevydelitel'noj sistemy* [Experimental and clinical substantiation of preventive endoprosthesis abdomen side wall in surgery of the urinary system]. *Annaly khirurgii*, 2010, no. 5, pp. 63–67. (in Russian).
 27. Sukovatykh B.S., Netyaga A.A., Bezhin A.I., Valujskaya N.M., Zhukovsky V.A., Kasyanov M.A., Pravednikova N.V. *Jeksperimental'no-klinicheskaja ocenka primenenija jendoproteza na osnove polivinilidenftoridnyh mononitejdlja plastiki brjushnoj stenki* [Experimental and clinical evaluation of the using endoprosthesis based on polyvinylidene fluoride plastic filaments for abdominal wall]. *Annaly khirurgii*, 2009, no. 4, pp. 45–48. (in Russian).

Sukovatykh Boris S. (✉), Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Valujskaya Nelly M., Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Pashkov Vyacheslav M., Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Alimenko Oleg V., Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Grigoryan Arsen Yu., Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

✉ Sukovatykh Boris S., e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net.

УДК 61(092) "452*150"

DOI 10.20538/1682-0363-2016-1-98-102

АЛЕКСЕЙ ИВАНОВИЧ МАКУШИН – ВЫДАЮЩИЙСЯ ВРАЧ И ОБЩЕСТВЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Мендрина Г.И., Мочалина Л.А.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена выдающемуся врачу и общественному деятелю, депутату I Государственной Думы России, первому в г. Томске думскому врачу для оказания бесплатной медицинской помощи бедным жителям, единственному городскому голове не из купеческого сословия, которому город обязан проведением водопровода и электрическим освещением. Одному из основателей томского Общества практических врачей, автору учебников «Курс гигиены для средних учебных заведений как пособие для практических бесед с учащимися» и «Глазные болезни».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: история медицины, А.И. Макушин, г. Томск, Общество практических врачей, первая бесплатная амбулатория для бедных, Сибирь.

В 2016 г. исполняется 150 лет со дня рождения выдающегося врача и общественного деятеля кавалера ордена Святого Святослава 3-й степени и Святой Анны 3-й степени Алексея Ивановича Макушина, внесшего значительный вклад в развитие здравоохранения г. Томска.

А.И. Макушин родился 3 (15) февраля 1856 г. в селе Путино Оханского уезда Пермской губернии в семье сельского дьячка. В семье было шестеро детей. Отец получал жалованье 28 руб. 50 коп. в год. Спасало хорошо поставленное хозяйство. Детей с раннего детства приучали к работе по дому. По воспоминаниям старшего брата Алексея Ивановича, первой обязанностью трехлетнего Петра было кормление кур и гусей, с возрастом работа усложнилась [1]. После окончания Пермского духовного училища и Духовной семинарии А.И. Макушин поступил в Петербургский университет, а через два года перевелся в Медико-хирургическую академию, после окончания которой 29.12.1880 г. подвергся испытанию на должность уездного врача и в 1881 г. занял должность земского врача в Ирбитском уезде Пермской губернии. Устроив земскую участковую больницу, проработал в ней до июня 1883 г. и с хорошей характеристикой подал на конкурс участкового врача для бедных в г. Томске.

В 1883 г. после длительных настоятельных пред-



ложений члена Томской городской думы Петра Ивановича Макушина Томская городская управа решила пригласить врача для бедных жителей г. Томска и лечебницы для приходящих и объявила конкурс на эту должность. «Предварительно было разработано Положение о думском враче и лечебнице для бедных жителей, которое включало основные требования к этому учреждению: штаты (врач, два фельдшера и акушерка); при приемном покое устраивается аптека для бесплатной выдачи лекарств для бедных за счет города; врач избирался

✉ Мочалина Людмила Алексеевна, e-mail: mochalina-l@mail.ru

по конкурсу на один год, а затем переизбирался через каждые три года; фельдшер, акушерка избираются и определяются на городскую службу врачом с разрешения городского головы. Обязанность городского врача ежедневно, исключая 25 декабря и первые три дня Пасхи, прием больных у себя в квартире или в особо нанятом городом помещении... в центре города. В лечебнице врач должен определить две комнаты под приемный покой и одну под аптеку ... С 9 до 11 часов ведет прием больных в лечебнице, с 11 до 2 часов врач посещает трудных больных на дому. Если нет тяжелобольных, он посещает училища города, заводы и фабрики, мастерские, ведет статистику заболеваний, руководит фельдшерским составом, контролирует их работу, руководит аптекой. В послеобеденное время врачу не возбраняется частная практика. Каждый год врач делает отчет и представляет его в Думу. Увольнение врача зависит от гласных Думы, при наличии 2/3 голосов врач может быть уволен. Обязанности среднего медицинского персонала определяются врачом, на фельдшера должна быть возложена обязанность заготавливать оспенную вакцину прямо от телят» [2].

На заседании городской Думы 07.06.1883 г. состоялись выборы первого городского врача для бедных жителей г. Томска из двух претендентов: томского городского врача Капульцевича-Любрецкого и ирбитского земского врача А.И. Макушина, предпочтение было отдано последнему (из 40 голосовавших за А.И. Макушина было подано 30 голосов). Это был единственный думский врач в г. Томске с 30-тысячным населением. В этой должности он проработал четыре года. Думский врач пользовался правом государственной службы по чинопроизводству, но без права на пенсию [2].

В 1887 г. гласный городской Думы, купец 2-й гильдии Н.И. Тельных, обратился в Думу с заявлением: «Городская смета 1887 г. закончена с большим дефицитом. Прежде чем изыскивать новые источники доходов, необходимо внимательно пересмотреть текущие расходы, проверить, не производится ли городом излишних издержек, без которых наше городское хозяйство может обойтись. Задача Думы сделать, возможно, больше для городского населения ... не обременяя плательщиков городских сборов новыми налогами... в этих целях я предложил бы Думе обратить внимание на громадные расходы города по содержанию лечебницы. На 1887 г. этот расход исчислен в 7 310 руб. Мне кажется, что подавание бесплатной амбулаторной помощи бедному населению города можно устроить лучше и почти вдвое дешевле». Н.И. Тельных предложил заменить одного врача «...поскольку как бы добросовестно ни исполнял своих обязанностей почтенный А.И. Макушин ...один человек физически не может удовлетворить всю бедноту нашего города, ... содержание которого стоит городу 1 500 руб. в год». Тельнов предлагал заменить одного врача четырьмя с содержанием по

ЧЛЕНЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ДУМЫ. (ПОРТРЕТЫ И БИОГРАФИИ).		Стр.	Стр.
Куриленко	397	Максимов	274
Куркин	93	Максютин	369
Курашадский	81	Макушин	484
Кутюманов	156	Малецкий	429
Кучеренко	251	Мамеев	70
Кучер	252	Мантерис	424
Лаврентьев	114	Мартьянов (а не Мар- тьянов)	36
Лавровский	115	Марчук	48
Лагутин	117	Масленников	352
Лаптев	490	Маслов	467
Лебедев, В. Ф.	35	Массонус	174
Лебедев, М. Д.	36	Матвеев	322
Левин	16	Матинин	212
Лединский	172	Маткин	343
Литварев	312	Матвеев	439
Литвинов	312	Медведев, А. С.	353
Литвин	130	Медведев, Д. П.	38
Ложкин	69	Меркулов	157
Локоть	398	Метальников	319
Лопшиков	304	Михайловский	399
Лопаш	140	Микешин	320
Лопатюк	47	Мильбин	141
Лосев	341	Миндубаев	116
Лотхов	289	Минь	391
Лубин	406	Миронов	342
Лукин	461	Михайленко	102
Лысенко	101	Михайленко	253
Львов, кн. Г. Е.	355	Мишин	330
Львов, Н. Н.	313	Мокрунов	327
Любанский	173		505

300 руб. в год (в то время фельдшер получал 300 руб. в год). Это позволило бы разделить город на четыре участка, тогда помощь была бы более доступной и более своевременной. Кроме того он предложил оставить одного фельдшера и акушерку, вменить в обязанность которой принимать роды на дому бесплатно. Он также предлагал закрыть аптеку при лечебнице и передать функцию выдачи бесплатных лекарств частным аптекам. Это устранило бы найм для лечебницы фармацевта и двух мальчиков-учеников. Такая мера сократила бы расходы города на аптеку более, чем в два раза.

Дума обратилась к губернскому врачебному инспектору Ф.Ю. Маткевичу, который, сославшись на отсутствие официального обращения, счел возможным отказаться от ответа по поводу преобразования лечебницы без коллективного обсуждения со всеми врачами и частными аптеками [2]. Дума приняла решение на полгода оставить лечебницу и обсудить ситуацию. На совещании вопрос о вознаграждении врачей не обсуждался, поскольку оно зависит от соглашения врачей с городской управой. Врачи А.К. Крейбих, Н.Е. Аккерман, В.А. Вергилесов, Н.М. Германов и М.А. Орлик были приглашены в управу и при личном соглашении приняли на себя выполнение всех намеченных программой врачебной управы обязанностей за вознаграждение 2 050 руб. в год, из этой суммы жалование заведующему лечебницей 650 руб.

Врачебное сообщество согласилось с предложением о сохранении лечебницы, поскольку она была хорошо обустроена, о необходимости приглашения четырех участковых врачей, каждому определив участок с проживающим бедным населением и функции ранее разработанным Положением о думском враче, передачу отпуска лекарств для бедных в частную аптеку Ковнацкого с выплатой 11 коп. за рецепт. Акушерка при амбулатории не нужна, поскольку это обязанность городской акушерки. Сошлись во мнении, что необходимо

установить каждому участковому врачу по одной воспитаннице повивальной школы по уходу за тяжелобольными на дому, которые могли бы помогать врачу и на приеме в лечебнице. Наконец прозвучало предложение оплатить 10 кроватей в больнице Приказа общественного призрения для лечения особо тяжелых больных.

А.И. Макушин после окончания срока четырехлетней службы ушел в отставку и стал заниматься частной практикой [2]. «Частная практика дала возможность Макушину не только безбедно существовать самому, но и оказывать реальную помощь престарелым родителям. В селе Пышлинском, где Иван Макушин тридцать лет служил дьяком, на средства Макушина младшего был выстроен двухэтажный полукаменный дом, крытый железом, со всеми надворными постройками. В 1909 г. после смерти родителей Алексей Иванович отдал этот дом для библиотеки-читальни, а также для яслей, в которые принимали деревенских детей в страдное летнее время. Нашлось в этом доме место и для богадельни» [1].

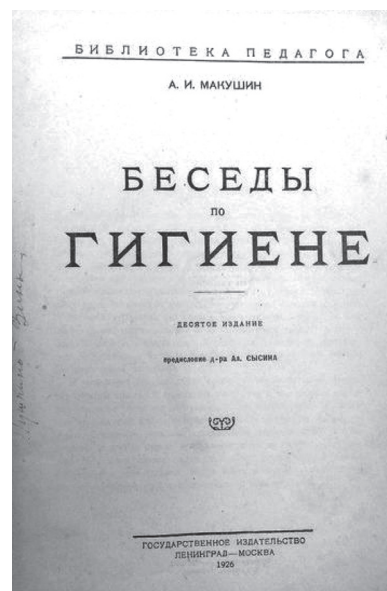
С декабря 1889 г. он определен врачом при управлении Томского почтово-телеграфного округа, где прослужил до мая 1901 г., в апреле 1892 г. назначен врачом Томского епархиального женского училища, городским избирательным собранием избран гласным городской Думы с 1894 по 1898 г., а затем переизбирался на 1902–1906 гг.

В июне 1897 г. назначен почетным мировым судьей округа Томского окружного суда на три года, переизбирался до 1903 г. В 1902 г. избран городским головой. Это был первый городской голова, избранный не из купеческого сословия [2].

Под руководством А.И. Макушина городскому самоуправлению удалось сделать шаг вперед в развитии и благоустройстве г. Томска, почти в два раза увеличился городской бюджет, построен водопровод (проект которого разрабатывался с 1879 г.), началось систематическое мощение улиц, было открыто несколько начальных школ и две больницы. С началом русско-японской войны городское самоуправление под руководством А.И. Макушина организовало прием и помощь раненым фронтовикам [3].

Еще в начале 1886 г. по докладу врача А.И. Макушина и гласного Б.П. Шостаковича Томская городская дума постановила в виде опыта на 1886–1887 гг. ввести учет родившихся и умерших жителей по карточкам врачей, но этот проект не был утвержден губернским управлением. И только в 1892 г. по проекту профессора А.И. Судакова был организован при городской управе статистический кабинет [2].

А.И. Макушин – прогрессивно мыслящий врач, отличался огромной трудоспособностью, активный участник Общества естествоиспытателей и врачей при Императорском Томском университете, один из основателей Общества практических врачей. Он изучал инфекционную заболеваемость в г. Томске, а его работа «Тифы в Томске с 1884 по 1893 г.»



являлась единственной в своем роде. Он хорошо понимал роль санитарно-противоэпидемических мероприятий в борьбе с инфекциями. Став городским головой, А.И. Макушин настойчиво проводил в жизнь проект санитарной службы города, разработанный в 1892 г. под руководством профессора А.И. Судакова. В этот период в г. Томске стали издаваться «Известия Томского городского общественного управления», которые в последующем были переименованы во «Врачебно-санитарную хронику».

Город Томск расходовал на здравоохранение 4,63% бюджета, при городском голове А.И. Макушине удельный вес расходов вырос до 13,04%. Затраты на санитарное дело город стал нести с 1892 г. По сведениям санитарного врача г. Томска К.М. Гречищева, на санитарно-противоэпидемическую службу тратилось 1,9% городского бюджета. Была создана санитарная клиничко-бактериологическая лаборатория, организованы ночные дежурства врачей для оказания неотложной помощи и др. В планах было проведение канализации и трамвайных путей.

В 1905 г. А.И. Макушин вступил в либеральную партию «Народная свобода». После событий в октябре 1905 г. А.И. Макушин на заседании Думы предложил потребовать от губернатора увольнения полицмейстера. Начальник Томского гарнизона отправил донос, перепечатанный газетой «Русь», о том, что «во время октябрьских событий городской голова и др. члены думы требовали устранения всех правительственных органов ... и войск из города» [1].

А.И. Макушин вынужден был оставить пост городского головы. В его послужном списке записано: «Высочайшим приказом 21 января 1906 г. от должности томского городского головы уволен согласно прошению» [2].

Весной 1906 г. он был избран одним из шести депутатов I Государственной Думы от Томской губернии, активно участвовал в работе нескольких ее комиссий [3]. «Участвуя в работе I Государствен-

ной Думы, ходатайствовал о возвращении директора и преподавателей технологического института, высланных из Томска». После разгона Думы А.И. Макушин привлекался к следствию по делу о составлении в г. Выборге воззвания «Народу от народных представителей», «за что был заключен в тюрьму на три месяца и лишен политических прав» [4]. Губернское управление омского губернатора предлагало 04.10.1906 г. томскому городскому голове исключить Макушина из состава гласных Томской городской думы и о последующем доложить. Вскоре последовало постановление Томской городской думы «Об исключении А.И. Макушина из состава гласных городской Думы» [2].

Вернувшись в Томск, он возглавил общество взаимного страхования, затем кредитное общество, руководил комитетом по постройке Дома науки им. П.И. Макушина, старшего брата, известного в г. Томске и Сибири мецената. В последующие годы А.И. Макушин вел частную практику, продолжал заниматься общественной деятельностью, активно участвовал в работе Общества естествоиспытателей и врачей и Общества практических врачей г. Томска. В 1909 г. Обществом практических врачей по инициативе доктора А.И. Макушина было предпринято санитарное исследование школ путем рассылки специально разработанной анкеты. Обществом было получено более 1 000 заполненных анкет из всех сибирских губерний [6]. Он автор учебников «Курс гигиены для средних учебных заведений как

пособие при гигиенических беседах с учащимися» и «Глазные болезни».

Летом 1914 г. А.И. Макушин уехал из г. Томска в г. Петроград, где был избран председателем правления центрального банка Общества взаимного кредита. Выборный срок его закончился в 1917 г. [3]. Больше А.И. Макушин в г. Томск не возвращался. Умер А.И. Макушин 7 января 1927 г. в г. Ленинграде.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Сталева Т. Сибирский просветитель Пётр Макушин. 2-е изд. Томск: Томское книжное изд-во. 1990. 248 с.
2. ГАТО. Ф. 233, оп. 2.
3. Лобанов В.В., Ревякина В.И. Педагогика доктора Пиррусского. Томск: Изд-во Томского государственного педагогического университета, 2013. 201 с.
4. Энциклопедия Томской области. Т. 1. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2008. С. 405, 406, 480.
5. Федотов Н.П., Мендрина Г.И. Очерки по истории медицины и здравоохранения Сибири. Томск: Изд-во «Красное знамя», 1975. С. 115, 260.
6. Дмитриенко Н.М. Человек кипучей энергии // Елань: прил. к газете «Томский вестник». 1993. 13 ноября. № 222 (638). С. 2–3.

Поступила в редакцию 10.07.2015 г.

Утверждена к печати 20.12.2015 г.

Мендрина Галина Ивановна – д-р. мед. наук, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья СибГМУ (г. Томск).

Мочалина Людмила Алексеевна (✉) – ст. преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья СибГМУ (г. Томск).

✉ Мочалина Людмила Алексеевна, e-mail: mochalina-l@mail.ru

СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

ALEXEY IVANOVICH MAKUSHIN – NOBLE DOCTOR AND SOCIAL WORKER (THE 150TH ANNIVERSARY)

Mendrina G.I., Mochalina L.A.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The article is dedicated to eminent doctor and social activist; depute of I Dumas of Russia, First in Tomsk дума doctor for providing free medical assistance for poor people, the only head of town not from merchant class, which Tomsk is obliged for conducting water supply and electric light. One of founders Tomsk Society of practical doctors, author of textbook «Course of hygiene for secondary schools as a manual for hygiene discussions with students» and «Eye diseases».

KEY WORDS: history of medicine, A.I. Makushin, Tomsk, Society of practical doctors, First free hospital ambulatory for poor, Siberia.

References

1. Staleva T. *Sibirskiy prosvetitel' Petr Makushin* [Siberian educator Pyotr Makushin]. 2-e izd. Tomsk: Tomskoe knizhnoe izdatel'stvo Publ. 1990. 248 p. (in Russian).
2. *Entsiklopediya Tomskoy oblasti* [Encyclopedia of the Tomsk region]. T. 1: A-M. Tomsk: Izd-vo Tom. Un-ta Publ. 2008. 405 p. (in Russian).
3. Lobanov V.V., Revyakin V.I. *Pedagogika doktora Pirusskogo* [Pedagogics of doctor Pirusskogo]. Tomsk: Izd-vo Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta Publ. 2013. 201 p. (in Russian).
4. Fedotov N.P., Mendrina G.I. *Ocherki po istorii meditsiny i zdravookhraneniya Sibiri* [Sketches on stories of medicine and health care Siberia]. Tomsk: Izd-vo «Krasnoe znamya» Publ. 1975. 260 p. (in Russian).
5. Dmitrienko N.M. Chelovek kipuchey energii [Person of vigorous energy] // *Elan'*: suppl. of newspapers «Tomskiy vestnik». 1993. November 13 (N 222). P. 2–3.

Mendrina Galina I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Mochalina Lyudmila A. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Mochalina Lyudmila A., e-mail: mochalina-l@mail.ru

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Оригинальную версию «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно посмотреть на сайте www.ICMJE.org

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org>.

Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты междисциплинарных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекции, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биоинженерия,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- трансляционная медицина.

Публикуемые материалы должны соответствовать следующим критериям:

- Научная актуальность и значимость проблемы, которой посвящена статья (тематика статьи должна представлять интерес для широкого круга исследователей, занимающихся разработкой и клиническими исследованиями новых медицинских технологий).

- Высокая степень доказательности (современная исследовательская база, наличие сертификатов на

оборудование, достаточный объем выборок и подходы к математической обработке результатов исследования).

- Концептуальный характер исследования (авторы не должны ограничиваться констатацией фактов, необходим анализ полученного материала с учетом данных литературы, должны быть высказаны новые идеи и гипотезы).

Журнал не публикует статьи обзорного и медикостатистического характера, не содержащие критического анализа проблемы и не отражающие вклада авторов в анализируемую проблему.

Основные рубрики журнала

- Передовая статья
- Оригинальные статьи
- Обзоры и лекции
- Случай из клинической практики
- Письма в редакцию

Передовая статья

В данной рубрике публикуются статьи проблемного характера, посвященные актуальным проблемам биологии и медицины, основанные на анализе данных литературы и собственных работ. Одно из ключевых требований – в списке цитирования должно быть не менее 5 работ автора, а также статьи, опубликованные в авторитетных журналах с высоким импакт-фактором.

Оригинальные статьи

В данной рубрике публикуются материалы экспериментальных и клинических исследований, выполненных на стыке медицины с другими науками

(естественными и техническими). Также может быть опубликована информация о нестандартных решениях в диагностике и лечении, материалы историко-биографического характера, которые освещают события в медицинской науке, имеющие научно-историческое значение, или представляют ученых, внесших значительный вклад в медицинскую науку.

Обзоры и лекции

Рубрика включает аналитические обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины.

Случай из клинической практики

В рубрике описываются случаи из клинической практики, представляющие научно-практический интерес.

Отдается предпочтение редко встречающимся, нетипично протекающим заболеваниям, случаям лекарственного патоморфоза.

Письма в редакцию

В данной рубрике публикуются краткие статьи заявочного характера, научные гипотезы, обсуждение ранее опубликованного в журнале материала.

Рукописи, поступившие в редакцию, проходят обязательное конфиденциальное рецензирование. В случае замечаний рецензента рукопись направляется авторам для доработки.

Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

При получении положительных рецензий работа считается принятой к рассмотрению редакционной коллегией. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов.

Плата аспирантов за публикацию моноавторских рукописей не взимается.

Общие правила оформления рукописей

Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах на белой бумаге формата А4.

Поля – 2 см, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 12 пунктов через 1,5 интервала.

Объем рукописи: передовая статья, обзоры, лекции – 15–20 страниц; оригинальные статьи – 10–12 страниц; случай из клинической практики и историкомедицинские статьи – 5–6 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3–4 страницы машинописного текста, включая литературу, таблицы и подписи к рисункам.

Страницы рукописи следует нумеровать. На титульном листе должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание своей статьи редакции.

Электронный вариант статьи прилагается в обязательном порядке в формате Microsoft Word (*.doc), рисунки представляются отдельными файлами в формате *.tif, *.jpg, *.cdr. Каждый файл именуется по фамилии первого автора.

Перечень документов, подаваемый на рассмотрение в редакцию журнала «Бюллетень сибирской медицины», должен включать в себя:

1. Сопроводительное письмо.
2. Рукопись, которая должна содержать два блока (в общем файле).

Русскоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- Текст.
- Соответствие нормам этики.
- Благодарности (если применимо).
- Список литературы.
- Таблицы, схемы и названия рисунков, схем в порядке их представления в рукописи.
- Рисунки (отдельными подписанными файлами).

Англоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- References

1. Сопроводительное письмо

Предоставляется на отдельном листе. Рукописи должны быть представлены с письмом, содержащим информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов/финансирования; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) авторы несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов; 6) источники поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств или всего перечисленного; 7) информацию о соблюдении этических норм.

Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах:

- 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных;
- 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений;
- 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие.

Должна быть описана роль спонсора (спонсоров) в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании.

Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

В сопроводительном письме, служащем официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, должно быть указано, является ли данная статья исследованием, выполненным в рамках диссертационной работы, необходимо указать предположительные сроки защиты.

2. Рукопись

Русскоязычный блок

Титульный лист

- 1) название статьи;
- 2) фамилии и инициалы авторов;
- 3) полные названия учреждений (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы), полный почтовый адрес учреждений;
- 4) информация об авторах: фамилии, имена и отчества (полностью) каждого из авторов с указанием ученой степени, звания, должности и места работы, рабочего телефона и электронной почты; мобильный телефон автора, ответственного за контакты с редакцией (номер телефона в журнале не указывается).

Резюме и ключевые слова

Резюме объемом не менее 250 слов (750 знаков), должно содержать следующую информацию:

- а) цель работы в сжатой форме;
- б) методы исследования (если необходимо, то указать их преимущества по сравнению с ранее применявшимися методическими приемами);
- в) характеристику материала;
- г) основные результаты;
- д) выводы или заключение.

Все аббревиатуры в резюме необходимо раскрывать (несмотря на то, что они будут раскрыты в основном тексте статьи).

Текст резюме должен быть связанным, с использованием слов «следовательно», «например», «в результате».

Ключевые слова (от 3 до 8 помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова»). Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах.

Основной текст

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру: а) введение; б) материал и методы; в) результаты; г) обсуждение; д) заключение.

Введение

В разделе дается обоснование актуальности исследования и четко формулируется цель исследования.

Материалы и методы

В разделе приводится дизайн исследования. Если использовался процесс рандомизации, поясняется, как он проводился для формирования групп. Если использовался «слепой» контроль, описывается, какие методы были применены для его обеспечения. Сообщается число случаев, когда наблюдение осуществлялось не до конца исследования (например, количество больных, выбывших из клинического испытания), и их причина.

Необходимо избегать употребления статистических терминов, таких как «рандомизированный», «значимый», «корреляции» и «выборка», для обозначения нестатистических понятий. Рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала.

При описании дизайна исследования и статистических методов ссылки приводятся на известные руководства и учебники с указанием страниц. Необходимо указать, какие компьютерные программы использовались в работе, какие статистические методы применялись для обоснования полученных выводов.

Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, а также некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. В отдельных случаях, когда объем данных не позволяет провести статистический анализ, но фактические результаты обладают существенной новизной в области исследования, статья может быть принята к публикации.

По возможности полученные данные должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.).

Особое внимание следует обратить на корректное представление номинальных и ранговых

показателей, которые рекомендуется представлять частотами распределений.

Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M – выборочное среднее; m – ошибка среднего; σ – стандартное квадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости и т.д. Если используется выражение типа $M \pm m$, указать объем выборки n . Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты проверок. При использовании параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения (например, нормального) и результаты этой проверки.

Точность представления результатов расчетных показателей должна соответствовать точности используемых методов измерения. Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Рекомендуется проводить округление результатов (средних и показателей вариабельности) измерения показателя до одинакового количества десятичных знаков, так как их разное количество может быть интерпретировано как различная точность измерений.

Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для используемого статистического критерия. Если показатель может быть рассчитан разными методами, и они описаны в работе, то следует указать, какой именно метод расчета применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена, бисериальный и т.п.).

Результаты

В разделе в логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Если не у всех пациентов группы измеряются все изучаемые признаки, то в таблице должно быть указано число наблюдений по каждому признаку. В качестве альтернативы таблицам с большим числом данных используются графики. На графиках и диаграммах рекомендуется указывать доверительный интервал или квадратичное отклонение. На графиках обязательно должны быть подписи и разметка осей, указаны единицы измерений.

Проценты необходимо представлять в тексте статьи или таблице, одновременно указывая абсолютное значение той величины, которая принята за 100%, например 25% из 120 больных. Другой способ – указание одновременно и процентов, и

абсолютных значений, например: 25% (30/120) или 30 (25%) из 120 больных.

В случае если проводится последовательный пересчет процентов, т.е. вычисляется процент от процента (процент от числа объектов исследования в ранее описанной процентами подгруппе), необходимо описать эту процедуру и представить количества объектов исследования, принимаемые последовательно за 100%. Необходимая точность приводимых значений процентов зависит от объема выборки:

- так называемые малые выборки (менее 20 объектов исследования) вообще не принято описывать процентами (так как значение процента оказывается в таких случаях значительно больше абсолютного числа объектов исследования). В этих случаях указываются абсолютные значения частот для значений того или иного признака;

- если объем выборки составляет от 20 до 100 объектов исследования, то проценты представляют в виде целых чисел;

- если объем выборки больше 100 объектов исследования, то процент указывается не более чем с одним разрядом десятичной дроби.

Обсуждение

В разделе следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать возможные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

При исследовании эффективности медицинских вмешательств следует указать, что являлось критерием эффективности. При исследовании диагностических тестов необходимо привести рассчитанные показатели чувствительности и специфичности метода диагностики и сравнение с золотым стандартом, если он имеется. В обзорных статьях рекомендуется описать методы и глубину поиска статей, критерии включения найденных материалов в обзор.

Заключение

В разделе представляются сформулированные в виде выводов результаты решения проблемы, указанной в заголовке и цели статьи. Не следует ссылаться на незавершенную работу. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер, обусловленный общебиологическими или медицинскими принципами.

Дополнительная информация

Соответствие нормам этики

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли

участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Информация о спонсорстве

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Конфликт интересов

Указать наличие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить».

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

Ссылки, список литературы

Ссылки в тексте статьи (ГОСТ Р 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления») даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются в порядке цитирования.

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они были упомянуты. Желательно избегать ссылок на тезисы и статьи из сборников трудов и материалов конференций, поскольку их названия, по требованию зарубежных баз данных, должны быть переведены на английский язык. Еще не опубликованные, но принятые к печати статьи, указываются «в печати» или «готовится к выходу», с добавлением письменного разрешения автора и издательства. Не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Не следует ссылаться на резюме докладов (abstracts), на «неопубликованные наблюдения» и «личные сообщения». Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Список литературы размещается в конце статьи и включает библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте статьи.

Список литературы должен быть напечатан через 1,5 интервала после текста статьи под заголовком «Литература».

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... и др.» или «..., et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в сокращении – в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>); русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи (курсивом). Включаются ВСЕ (!) авторы (с инициалами после фамилий); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить (ред.), в иностранных ссылках (ed.).

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В кн.:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем – название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы ВСЕХ (!) авторов курсивом, название статьи, журнала (название журнала – курсивом), год, том (указывается только АРАБСКИМИ цифрами), номер журнала, номера страниц «от» и «до». После названий статьи и журнала ставятся точки. Сокращённые названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed, при этом точка ставится после каждого сокращённого слова в названии.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi статьи следует на сай-те <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования АМА. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 года и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 года) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. Пример:

Zhang M, Holman CD, Price SD. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. The New England Journal of Medicine. 2009;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752

За достоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до отказа в праве на публикацию.

Рисунки, схемы

Все иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) нумеруются. В тексте должна быть ссылка на соответствующую таблицу или рисунок.

Не допускается включение рисунков в файл с текстом статьи. В электронном виде принимаются как сканированные, так и выполненные в графических редакторах *.tif, *.jpg, *.cdr с разрешением не менее 300 x 300 dpi. Каждый файл должен содержать один рисунок. Названия и детализированные изменения должны содержаться в подписях к иллюстрациям, а не на самих иллюстрациях.

Если рисунки ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

В печатном варианте каждый рисунок должен иметь приклеенный сзади ярлычок, содержащий номер рисунка, фамилию автора и обозначение верха. В электронном варианте каждый рисунок должен сопровождаться подрисуночной подписью.

Опись иллюстраций и подписи к ним даются с указанием названия статьи и фамилии автора.

Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Для сноски применяется символ –*. Если используются данные

из другого опубликованного или неопубликованного источника, должно быть полностью приведено его название.

Англоязычный блок

Article title

Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Author names

Ф.И.О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или также, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Affiliation

Необходимо указывать *официальное англоязычное название учреждения*. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract

Резюме статьи на английском языке должно по смыслу и структуре соответствовать русскоязычному, по содержанию может быть более полным. Необходимо использовать активный, а не пассивный залог. Во избежание искажения основных понятий желательно иметь соответствующие английские термины. Это особенно важно, когда приводятся названия особых заболеваний, синдромов, упоминаются авторы или конкретные методы.

Key words

Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

References

Если статья написана на латинице (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787.

Если статья написана НЕ на латинице – на кириллице (в том числе, на русском), иероглифами и т.д., нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на

странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, далее – выходные данные: год; том(номер); страницы. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (in Russian). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется.

Авторское право и издательская политика

Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации.

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции

материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в том числе на территории Российской Федерации. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. Присланные рукописи, которым отказано в публикации, не возвращаются.

Правила оформления статей и списка литературы представлены на сайте журнала: <http://bulleten.tomsk.ru>

Материалы статей направляются в Издательство СибГМУ по адресу:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru;

тел.: 8 (382-2) 51-41-53.

ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ,
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (ТОМСК),
НИИ КАРДИОЛОГИИ (ТОМСК),
НИИ МИКРОХИРУРГИИ (ТОМСК)

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе
Международной научно-практической конференции
**«Новые технологии восстановления деятельности сердца
и других органов в эксперименте и клинике»**,
посвященной 150-летию со дня рождения А.А. Кулябко,
21–22 апреля 2016 года.

Научная программа конференции предусматривает обсуждение широкого круга фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем, связанных с восстановлением деятельности сердца и других органов. Конференция посвящена 150-летию со дня рождения выдающегося русского ученого-физиолога А.А. Кулябко, который 3 августа 1902 года впервые в мире оживил человеческое сердце спустя 19 час. 30 мин. после смерти ребенка, последовавшей от воспаления легких. Исследования А.А. Кулябко по оживлению сердца и других органов заложили основы современной реаниматологии и трансплантологии.

В рамках конференции предполагается проведение двух симпозиумов.

Симпозиум 1. Новые технологии восстановления деятельности сердца в эксперименте и клинике.

Симпозиум 2. Современные биомедицинские технологии восстановления функций мозга: транскраниальная магнитная и электрическая стимуляция, молекулярные и клеточные технологии.

Тел.: 8 (382-2) 52-96-00

E-mail: physiol@bio.tsu.ru

Адрес оргкомитета: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

НИ Томский государственный университет,
Биологический институт, кафедра физиологии человека и животных.

bulletin.tomsk.ru



Научно-практический рецензируемый журнал
**БЮЛЛЕТЕНЬ
СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ**
Byulleten' sibirskoi meditsiny

ISSN: 1682-0363 (Print)
ISSN: 1819-3684 (Online)

Личный кабинет

Логин

Пароль

☐ Запомнить меня

[главная](#) [о журнале](#) [зарегистрироваться](#) [поиск](#) [свежий номер](#) [архив](#) [новости](#) [авторам](#)

Поиск

Все

Листать

- [по выпускам](#)
- [по авторам](#)
- [по заглавиям](#)



Главная > Бюллетень сибирской медицины

Бюллетень сибирской медицины



Научно-практический рецензируемый журнал

Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской медицины/Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты междисциплинарных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

Научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» издается Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г.

Главный редактор — академик РАН В.В. Новицкий.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г.

ISSN 1682-0363

Отправить рукопись



Главный редактор
[Новицкий Вячеслав Викторович](#)

OPEN ACCESS

Облако тегов

[адаптация](#) [артериальная гипертензия](#) [биологическая обратная связь](#) [ДЕТИ](#) [история медицины](#) [ишемическая болезнь сердца](#) [липолиз](#) [метаболический синдром](#) [нейробиоправление](#) [никотиновая кислота](#) [ожирение](#) [окислительный стресс](#) [подростки](#) [сахарный диабет](#) [сахарный диабет 1-го типа](#) [сахарный диабет 2-го типа](#) [спортсмены](#) [терапия](#) [туберкулез](#) [факторы риска](#) [цитокины](#)

ISSN 1682-0363.
БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ.
2016. Т. 15. № 1. 1-110.
Подписной индекс 46319