

Пономаренко Г.Н.

Концепция трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Статья посвящена оценке возможностей использования концепции трансляционной медицины в физической и реабилитационной медицине. Подробно описаны основные направления развития трансляционной медицины в физиотерапии и медицинской реабилитации — персонализированная, доказательная физиотерапия, физиоэкономика. Определены перспективы трансляционных исследований в физиотерапии.

Ключевые слова: *трансляционная медицина; трансляционные исследования; персонализированная физиотерапия; доказательная физиотерапия; физиогенетика.*

THE CONCEPT OF TRANSLATIONAL MEDICINE IN PHYSIOTHERAPY AND REHABILITATION

Ponomarenko G.N.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Sankt-Peterburg, Russia

The present paper is devoted to the assessment of the possibilities for the use of the concept of translational medicine in physical and rehabilitative medicine. A detailed description of the main directions of the development of translational medicine in physiotherapy and medical rehabilitation including personalized and evidence-based medicine and physioeconomics. Prospects for the further development of translational research in physiotherapy are outlined.

Key words: *translational medicine; translational research; personalized physiotherapy; evidence-based physiotherapy; physiogenetics.*

Развитие инновационных медицинских технологий и появление новых медикаментозных средств в первом десятилетии XXI века привели к значительному снижению заболеваемости и смертности от социально-значимых заболеваний, внедрению сложнейших по исполнению высокоточных медицинских технологий и эффективных моделей развития здравоохранения. Однако, несмотря на достигнутое улучшение клинического состояния пациентов, качество жизни (КЖ) и интегральные показатели их работоспособности зачастую существенно не возрастают, что уменьшает итоговую эффективность проводимых медицинских мероприятий [1, 2]. Значительную роль в этом играют поведенческие и соматические факторы риска, которые эффективно нивелируются физическими методами лечения, составляющими основу медицинской реабилитации. Между тем в мировом и особенно отечественном врачебном сообществе нарастает опасный разрыв между представлениями о высокоэффективных лекарственных средствах и реабилитационных технологиях. Проблему быстрого внедрения результатов фундаментальных разработок и концептуальных идей в клиническую практику решает трансляционная медицина

Трансляционная медицина (лат. *translatio* — перевод) — междисциплинарная область знаний, определяющая оптимальные механизмы внедрения

в клиническую практику наиболее значимых достижений фундаментальной науки для быстрого разрешения актуальных проблем клинической и профилактической медицины.

Предпосылками развития трансляционной медицины являются снижение темпа инновационного развития медицины, уменьшение числа принципиально новых лекарственных препаратов и физических методов лечения, породившее кризис идеологии химических и физических воздействий. Такие тенденции отчетливо проявились через несколько лет после завершения глобальной научной программы «Геном человека», идеологи которой обещали переворот в клинической медицине на основе продуктов геномной диагностики и терапии [2, 3].

Для преодоления возникшего разрыва науки и практики и формирования единой стратегии развития новых эффективных подходов к лечению социально-значимых заболеваний в США в начале XXI века была сформулирована концепция трансляционной медицины, учреждены научные журналы (*Journal of Translational Medicine*, *Clinical and Translational Medicine*), а с 2007 г. в Эдинбургском, Калифорнийском университетах, а также в университете Беркли открыта магистратура по подготовке специалистов.

Фрагментарность отечественной инновационной инфраструктуры наряду с крайне медленной интеграцией в мировую науку и рынок инноваций актуализировали создание системы и инфраструктуры трансляционной медицины как технологиче-

Для корреспонденции: Пономаренко Геннадий Николаевич;
e-mail: pomomarenko_g@mail.ru.

ской платформы современной медицинской науки. Данное положение является одним из приоритетов Государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации, утвержденной Распоряжением Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 г. [4].

Основная цель трансляционной медицины состоит в применении достижений фундаментальных медико-биологических наук для поиска эффективных методов диагностики и лечения с точки зрения скорейшего перевода результатов фундаментальных научных исследований в инновации, востребованные на рынке медицинских услуг.

Приоритетными задачами развития трансляционной медицины являются:

- разработка инновационных методов молекулярной диагностики;
- создание новых медицинских устройств и искусственных органов (бионика);
- разработка новых методов генной и клеточной терапии;
- поиск и внедрение эффективных методов лечебного воздействия на организм;
- внедрение инновационных разработок превентивной и предиктивной медицины [3].

Трансляционные исследования

Они являются предметом трансляционной медицины и составляют замкнутый инновационный цикл с тремя фазами. Первая — фундаментальная — включает в себя изучение механизмов заболеваний, поиск молекулярных маркеров и высокоточных средств воздействия на патологические процессы; вторая — клиническая — направлена на перевод результатов клинических испытаний в практическую деятельность врачей, а третья — организационная — состоит в непосредственном внедрении в практику и модификации протоколов лечения больных [3].

Первая фаза включает формирование гипотезы и фундаментальные исследования на экспериментальных моделях, которые соответствуют 1-й фазе клинических испытаний [5]. В случае верификации выраженных лечебных эффектов переходят к 2-й фазе клинических испытаний.

Вторая фаза — тестирования и апробации гипотезы — включает рандомизированные контролируемые исследования, которые выполняются в клинике в условиях для определения границ применимости разрабатываемых средств у пациентов с конкретными нозологическими формами, их влияние на основные звенья патогенеза заболеваний. Итогом исследований данной фазы является формулировка рекомендаций о потребностях, приемлемости, эффективности и экономичности применения данных средств.

Заключительная, 3-я фаза добавляет необходимую информацию для формирования маркетинговой стратегии продвижения апробированных методов и средств в практическое здравоохранение. Она включает в себя междисциплинарные не экспериментальные популяционные исследования и оценку степени внедрения технологий в практическое здравоохранение.

Разделы трансляционной медицины

Существуют три основных раздела трансляционной медицины [2, 3].

Ведущий раздел трансляционной медицины — молекулярно-генетический. Он включает молекулярную диагностику, которая обеспечивает, в частности, экономическую составляющую здравоохранения. В настоящее время диагностика проходит очень важный период, заключающийся в создании специальных программ, которые помогают ей развиваться.

Второй раздел — лечебный, направленный на поиск и доказательную оценку эффективных методов лечения и профилактики заболеваний. Данный раздел является естественным развитием концепции доказательной медицины, внедрение которой пока не оправдывает ожидания практических врачей.

Третий — организационный — включает дальнейшее масштабирование научных исследований и прогрессивных медицинских технологий, привлечение широкой финансовой поддержки от государства и частных инвесторов, пересмотр и разработку правовых и этических норм с учетом новых достижений в трансляционной медицине.

Инновационные технологии пока не нашли понимания у подавляющего большинства практических врачей и не принесли существенного прорыва в клинической медицине [2, 6], особенно в физической и реабилитационной медицине. Причиной та-

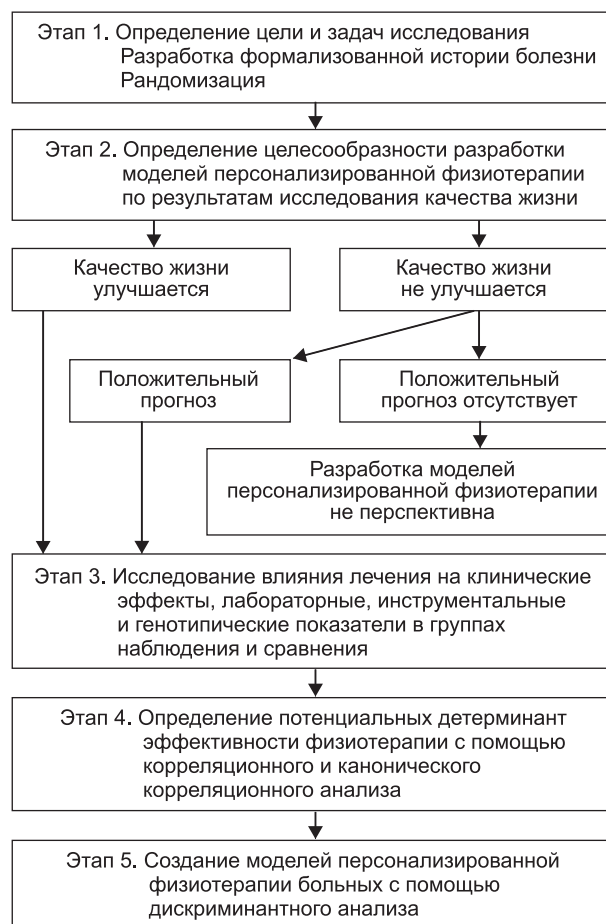


Рис. 1. Алгоритм методологического подхода к разработке моделей персонализированной физиотерапии.

ких системных препятствий исследователи считают медленный перевод фундаментальных достижений науки в реальную практическую деятельность.

Трансляционные барьеры физической и реабилитационной медицины

Такие трансляционные барьеры в физической и реабилитационной медицине особенно проявились при развитии инновационной модели здравоохранения [1, 7]. Ведущими среди них являются:

- невысокий уровень использования результатов молекулярно-генетических исследований в физиотерапии и реабилитации;

- некорректная экстраполяция экспериментальных данных на клиническую ситуацию;

- ошибочный дизайн многих клинических исследований нелекарственных технологий, смешение понятий «лечебный эффект» и «эффективность» с некорректным выбором и оценкой исходов (конечных точек);

- практически полное отсутствие развития менеджмента и консалтинга в реабилитации;

- низкое качество и бессмысленность некоторых научных публикаций и стандартов оказания помощи по санаторно-курортному лечению, физиотерапии и реабилитации;

- конфликт результатов доказательных исследований с существующими традициями и собственным опытом практических врачей;

- отсутствие организации применения эффективных физических методов, учитывающих лучший мировой опыт.

Направления развития трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации

В развитии и реализации концепции трансляционной медицины в физической и реабилитационной медицине, исходя из ее разделов, можно выделить три основных направления.

Молекулярно-генетическое направление развития реализуется в ряде концепций, ведущей из которых является концепция персонализированной физиотерапии [8], основу которой составляет положение о максимальной эффективности физических методов лечения, назначенных на основании учета факторов, определяющих (ограничивающих или существенно модулирующих) базовые функции организма — детерминант их эффективности. Сегодня выделяют генетические, функциональные (гемодинамические, респираторные и др.), метаболические, психофизические и другие детерминанты.

Методология разработки математических моделей персонализированной физиотерапии включает несколько этапов (рис. 1). На первом определяют показатели, отражающие динамику данного заболевания, на втором оценивают влияние фактора на КЖ пациентов. Такие показатели составляют основу «твердых» («несуррогатных») конечных точек — критериев эффективности лечения, а их оценка позволяет сделать вывод о целесообразности применения данного физического лечебного фактора у

данной категории больных и, следовательно, о перспективности его применения.

Третий этап алгоритма включает в себя изучение влияния фактора на клинические, лабораторные и инструментальные показатели, а также его эффективности у пациентов с различными вариантами генетического полиморфизма. Его результаты используют для определения потенциальных детерминант эффективности на четвертом этапе алгоритма. При этом критерии эффективности лечения больных представляют собой параметры-отклики, характеризующие ведущий лечебный эффект у больных. На заключительном этапе выполняют построение математической модели прогноза эффективности лечения. Входящие в них показатели представляют собой детерминанты эффективности физических факторов для определенной категории больных. Персонализация физиотерапии диктует тактику ведения пациентов в соответствии с современными рекомендациями по лечению основных нозологических форм заболеваний.

Конечный результат применения такого подхода к персонализированной терапии должен быть представлен в виде математической модели прогноза эффективности лечения. Полученные значения математической модели позволяют сделать вывод о прогнозируемой степени эффективности лечебного физического фактора и целесообразности его применения у конкретного больного.

Развивая данный подход в пилотном исследовании возможностей персонализированной физиотерапии, мы оценивали влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (длина волны 890 нм, суммарная доза поглощения 0,56 Дж) на системы регуляции сердечного цикла, гемодинамику и факторы риска развития ишемии миокарда при комплексном лечении больных с гипертонической болезнью (ГБ) ($n = 319$), гипертонической болезнью с метаболическим синдромом (МС) ($n = 46$), ИБС ($n = 104$) и сочетанием ГБ и ИБС ($n = 163$).

Исследование генетического полиморфизма свидетельствовало о значимом влиянии исследованных генов (ангиотензинпревращающего фермента — ACE, ангиотензиногена — AGT, рецептора брадикинина II типа — BDKRB2 и синтазы оксида азота — eNOS) на показатели эффективности лечения кардиологических больных.

Сравнительный анализ влияния ЛТ на показатели инструментальных и лабораторных исследований у больных свидетельствовал о достоверной коррекции показателей системной и внутрисердечной гемодинамики, функциональных нагрузочных проб и атерогенных свойств плазмы крови. В группах сравнения, в которых использовали плацебо-ЛТ, отмечен менее выраженный лечебный эффект, проявлявшийся лишь тенденцией к улучшению или достоверным улучшением меньшего количества показателей системной и внутрисердечной гемодинамики, а также функциональных нагрузочных проб.

Для верификации детерминант эффективности ЛТ выполняли корреляционный и канонический корреляционный анализ значимо изменявшихся по-

казателей с критериями эффективности лечения, которые представляли собой параметры-отклики, характеризующие гипотензивный эффект у больных ГБ и переносимость физической нагрузки у больных ИБС. О гипотензивном эффекте судили по снижению систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего гемодинамического АД (СГАД), определяемых при суточном мониторинге АД. Об улучшении переносимости физической нагрузки при ИБС судили по повышению пороговой мощности нагрузки (Вт) и улучшению показателя толерантности к физической нагрузке (ТФН), определяемым при велоэргометрии (ВЭМ).

На заключительном этапе получали математическую модель прогноза эффективности лечения — систему линейных классификационных функций (ЛКФ), содержащих сумму детерминант эффективности ЛТ для определенной категории больных. При этом ЛКФ-1 отражала отсутствие, а ЛКФ-2 — наличие значимого лечебного эффекта по параметрам-откликам, обладающим высокой степенью достоверности ($p < 0,001$).

Модель прогноза эффективности ЛТ у больных ГБ

Анализ полученной модели показал, что эффективность ЛТ больных ГБ определяют показатели, характеризующие гемодинамический статус пациента, в частности его системную гемодинамику (ДАД и СГАД) и морфометрию миокарда ЛЖ (толщина задней стенки левого желудочка — ЗСЛЖ), а также полиморфизм генов ACE, BDKRB2 и пол пациента:

$$\text{ЛКФ-1 (нет эффекта)} = -62,1 + 6,0 \times \text{пол} + 0,7 \times \text{ДАД} + 0,10 \times \text{СГАД} + 29,6 \times \text{ЗСЛЖ} + 4,4 \times \text{BDKRB2} + 3,9 \times \text{ACE};$$

$$\text{ЛКФ-2 (есть эффект)} = -67,1 + 4,9 \times \text{пол} + 0,9 \times \text{ДАД} + 0,03 \times \text{СГАД} + 25,7 \times \text{ЗСЛЖ} + 3,8 \times \text{BDKRB2} + 4,4 \times \text{ACE}.$$

Точность диагностики по решающим правилам составила 87% для ЛКФ-1 (нет эффекта) и 58% для ЛКФ-2 (есть эффект). Точность диагностики по решающим правилам для созданной модели составила 73%, что отражает эффективность ЛТ в группе больных ГБ, представленных в данном исследовании.

Модель прогноза эффективности ЛТ у больных ГБ с МС

Установлено, что детерминантами эффективности ЛТ больных ГБ с МС являются показатели, характеризующие метаболизм липидов (уровень триглицеридов — ТГ, коэффициент атерогенности — КА), клиническое течение заболевания (длительность ГБ, частота гипертензивных кризов — ЧГТ), системную гемодинамику (САД) и полиморфизм гена BDKRB2:

$$\text{ЛКФ-1 (нет эффекта)} = -224,9 + 1,4 \times \text{длительность ГБ} + 3,8 \times \text{ЧГТ} + 17,7 \times \text{ТГ} + 31,1 \times \text{КА} + 1,1 \times \text{САД} + 46,8 \times \text{BDKRB2};$$

$$\text{ЛКФ-2 (есть эффект)} = -221,0 + 0,8 \times \text{длительность ГБ} + 6,5 \times \text{ЧГТ} + 15,9 \times \text{ТГ} + 28,6 \times \text{КА} + 1,3 \times \text{САД} + 41,8 \times \text{BDKRB2}.$$

Точность диагностики по решающим правилам составила: для ЛКФ-1 (нет эффекта) 86%, для ЛКФ-2 (есть эффект) — 100%. Точность диагностики по решающим правилам для созданной модели составила 92%, что отражает эффективность ЛТ в группе больных ГБ с МС, представленных в данном исследовании.

Модель прогноза эффективности ЛТ у больных ИБС

Эффективность ЛТ у больных ИБС определяют показатели, характеризующие переносимость физической нагрузки при ВЭМ (ДП при пороговой нагрузке и ТФН), метаболизм липидов (КА), функциональный класс стенокардии (ФКст), а также полиморфизм гена eNOS:

$$\text{ЛКФ-1 (нет эффекта)} = -474,9 - 62,2 \times \text{ФКст} + 61,4 \times \text{КА} + 3,5 \times \text{ДП} - 94,7 \times \text{ТФН} + 186,1 \times \text{eNOS};$$

$$\text{ЛКФ-2 (есть эффект)} = -383,6 - 55,2 \times \text{ФКст} + 54,5 \times \text{КА} + 3,1 \times \text{ДП} - 80,4 \times \text{ТФН} + 167,6 \times \text{eNOS}.$$

Точность диагностики по решающим правилам составила: для ЛКФ-1 (нет эффекта) — 100%, для ЛКФ-2 (есть эффект) — 100%. Точность диагностики по решающим правилам для созданной модели составила 100%, что отражает эффективность ЛТ в группе больных ИБС, представленных в данном исследовании.

Модель прогноза эффективности ЛТ у больных ГБ и ИБС

Детерминанты эффективности ЛТ у больных ГБ и ИБС представлены показателями гемодинамического статуса пациента, характеризующими внутрисердечную гемодинамику; показателями системной гемодинамики — САД (мм рт. ст.) и ДАД (мм рт. ст.); показателями внутрисердечной гемодинамики — индексом локальной сократимости левого желудочка (ИЛСЛЖ, баллы), временем изоволюмического расслабления (ВИВР, с) и отношением пиковых скоростей раннего и позднего наполнения ($\text{ПС}_{\text{PH}}/\text{ПС}_{\text{PH}}$, %), определяемыми при эхокардиографии; показателями ВЭМ-пробы (стенокардия при ВЭМ и ТФН), метаболизма липидов (КА) и клинического течения заболевания (ФКст), а также полиморфизмом генов ACE, AGT, BDKRB2 и eNOS:

$$\text{ЛКФ-1 (нет эффекта)} = -1205,0 - 50,3 \times \text{ФКст} - 5,0 \times \text{КА} + 10,9 \times \text{САД} + 1,2 \times \text{ДАД} - 10,3 \times \text{ИЛСЛЖ} + 718,6 \times \text{ВИВР} + 1,7 \times \text{ПС}_{\text{PH}}/\text{ПС}_{\text{PH}} + 23,0 \times \text{стенокардия при ВЭМ} + 0,8 \times \text{ТФН} + 51,9 \times \text{ACE} + 77,2 \times \text{AGT} + 29,7 \times \text{eNOS} + 85,2 \times \text{BDKRB2};$$

$$\text{ЛКФ-2 (есть эффект)} = -1297,1 - 55,6 \times \text{ФКст} - 5,7 \times \text{КА} + 11,2 \times \text{САД} + 1,1 \times \text{ДАД} - 23,8 \times \text{ИЛСЛЖ} + 786,7 \times \text{ВИВР} + 1,8 \times \text{ПС}_{\text{PH}}/\text{ПС}_{\text{PH}} + 24,3 \times \text{стенокардия при ВЭМ} - 0,9 \times \text{ТФН} + 55,5 \times \text{ACE} + 82,3 \times \text{AGT} + 31,3 \times \text{eNOS} + 88,7 \times \text{BDKRB2}.$$

Точность диагностики по решающим правилам составила: для ЛКФ-1 (нет эффекта) — 91%, для ЛКФ-2 (есть эффект) — 80%. Точность диагностики по решающим правилам для созданной модели составила 86%, что отражает эффективность ЛТ в группе больных ГБ и ИБС, представленных в данном исследовании.

Детерминанты эффективности ЛТ у больных с изолированными и сочетанными формами заболеваний сердечно-сосудистой системы, составляющие основу математических моделей, представлены исходными показателями клинического статуса пациента, липидного и углеводного обмена, системной и внутрисердечной гемодинамики, морфометрии миокарда, а также полиморфизмом генов рецептора брадикинина II типа, синтазы оксида азота, ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензиногена. Состав показателей, определяющих эффективность ЛТ, различается в группах кардиологических больных и зависит от варианта патологии.

Выполненные разноплановые исследования позволили сделать заключение о том, что у больных с сочетанной патологией лечебные эффекты физических факторов выражены меньше, чем у больных с изолированными формами данных заболеваний.

В другом исследовании, выполненном на выборке пациентов с ИБС ФК I-II (439 пациентов), ГБ I (421 пациент), проходивших курс санаторно-курортного лечения на климатолечебном курорте влажных субтропиков Сочи, было установлено, что детерминантой эффективности у больных ГБ является уровень АД, у больных ИБС — мужской пол, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, заболевание сахарным диабетом, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, КА более 3,0, содержание в сыворотке крови холестерина в диапазоне 5,0—6,5 ммоль/л и мочевой кислоты свыше 0,31 ммоль/л. Детерминантами эффективности санаторно-курортного лечения больных ГБ являются: величина СГАД при значимом ($p < 0,05$) уменьшении времени восстановления параметров АД после физической нагрузки [9].

Выявлен вклад генетического полиморфизма генов, определяющих сократительную функцию миокарда — белка фосфоламбана (PLN) и Ca^{2+} -АТФазы (АТР2А2), его метаболизм (инсулиноподобный фактор роста типа I — IGF1), и факторы регуляции — гена белка β -адренорецептора (ADRB1), — как генетической основы эффективности комплексного воздействия климатолечебных факторов.

Выраженность лечебного действия климатотерапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией зависит от вариантов полиморфизма генов, регулирующих сократительную функцию и метаболизм миокарда. У пациентов с ИБС (в том числе и в сочетании с ГБ) она максимальна у монозигот с GG-полиморфизмом гена АТР2А2, ТТ-полиморфизмом гена PLN, Arg/Gly-полиморфизмом гена ADRB1 и 19/19-полиморфизмом гена IGF1. У больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) эффективность климатотерапии максимальна у гомозигот с GG-полиморфизмом генов АТР2А2 и PLN и гете-

розигот с Arg/Gly-полиморфизмом гена ADRB1 и 19/21-полиморфизмом гена IGF1 [9].

Развивая персонализированный подход, на основании результатов исследования роли генетических факторов в индивидуальных реакциях организма, мы выявили феномен диссоциации лечебных эффектов физических факторов с полиморфизмом генов, определяющих наработку белков-«мишеней» их воздействия (концепция генетической детерминации лечебных эффектов физических факторов). Полученные данные положили начало новому разделу физиотерапии — физиогенетике, изучающему генетические основы индивидуальной чувствительности больных к лечебным физическим факторам, закономерности их влияния на функциональные свойства генома и связанные с ним различные звенья патогенеза заболевания [10].

Физиогенетика — раздел физиотерапии, изучающий генетические основы индивидуальной чувствительности больных к лечебным физическим факторам, закономерности их влияния на функциональные свойства генома (экспрессию, нестабильность, межгенные взаимодействия и др.) и связанные с ним различные звенья патогенеза заболевания. Данный термин предложен нами на основании результатов исследования роли генетических факторов в индивидуальных реакциях организма пациентов на лечебные физические факторы. В процессе этих исследований удалось выявить взаимосвязь феномена диссоциации лечебных эффектов физических факторов с полиморфизмом генов, определяющих наработку белков-«мишеней» их воздействия. Такая связь отражает фундаментальное свойство фингерпринта (наследственного отпечатка) — наличия у индивидуума неповторимой наследственной основы биохимической индивидуальности человека, обусловленного его геномом, и определенную генетическую детерминированность реакций организма на лечебные физические факторы.

В исследовании, выполненном у 167 больных вульгарным псориазом, установлена ассоциация Arg/Pro-полиморфизма гена p53 с эффективностью средневолнового УФ-облучения. Анализ распределения аллелей полиморфного гена p53 Arg72Pro показал более низкую частоту аллеля Pro у больных псориазом со значительной эффективностью УФ-терапии — 23/154 (15%), чем у пациентов с отсутствием эффекта — 24/60 (40%; OR = 0,26; 95% CI 0,13—0,55; $p < 0,05$). Оценочный тест на степень ассоциации в зависимости от числа полиморфных аллелей (trend test) показал достоверные различия ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии тенденции повышения степени ассоциации аллеля Pro со снижением эффективности средневолнового УФ-облучения при увеличении в генотипе больного количества аллелей Pro.

Анализ распределения генотипов полиморфизма Arg72Pro гена p53 выявил более высокую встречаемость генотипов Arg/Arg среди больных псориазом со значительной эффективностью УФ-терапии — 57/77 (74%), чем в группе больных с отсутствием эффекта — 13/30 (43%; OR = 3,7; 95% CI 1,41—9,95; $p < 0,05$). Чувствительность данного генетического

теста составляет 81% (95% CI 74,5—87,9%), специфичность — 46% (95% CI 32,7—58,1%). Прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов детекции генотипа Arg/Arg 74% (95% CI 67,7—79,9%) и 57% (95% CI 40,4—71,6%) соответственно.

Таким образом, установлена ассоциация Arg/Rго-полиморфизма гена p53 с эффективностью средневолнового УФ-облучения больных псориазом. Вероятно, присутствие у больных псориазом аргининового варианта белка p53 способствует более интенсивной индукции программируемой клеточной гибели под действием УФ-лучей, в первую очередь клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов в области псориазических высыпаний. Наличие у пациента пролинового аллеля снижает терапевтический эффект ультрафиолетового облучения [11].

С данной концепцией тесно связана основанная на данных молекулярных исследований гипотеза гетерогенности физиотерапии, в рамках которой были раскрыты различные механизмы первичных реакций организма на лечебные физические факторы, молекулярные, клеточные и системные механизмы лечебного действия физических факторов различных видов энергии, что позволило сформулировать новые представления о специфичности реакций низкоинтенсивных физических факторов. В ходе научных разработок, посвященных анализу механизмов лечебного действия новых лечебных физических факторов, а также благодаря раскрытию диалектических взаимоотношений специфических и неспецифических компонентов лечебного действия физических факторов были сформулированы общие закономерности физиотерапии [12].

Установленный феномен избирательного поглощения энергии разных физических факторов различными по происхождению и функциям типами воспринимающих клеток и биологических структур свидетельствует о разнородности (гетерогенности) воспринимающих структур («мишеней»), молекулярных, клеточных и системных механизмов лечебного действия физических факторов разной природы и формируемых ими лечебных эффектах. Специфичность реакций организма проявляется наиболее отчетливо при применении низкоинтенсивных факторов, тогда как преимущественно неспецифическое действие характерно для высокоинтенсивных факторов. При этом специфическое действие лечебного физического фактора на определенные органы и ткани обусловлено высокой избирательностью чувствительных биологических структур (молекул, органоидов, белков-рецепторов и др.) к данному фактору, запускающих реакции выделения свободной энергии в клетках.

Сегодня персонализированная медицина является инновационной моделью организации медицинской помощи, основанной на выборе оптимальных лечебных средств и минимизации их побочных эффектов путем выявления индивидуальных особенностей организма.

Второе — лечебное — направление реализуется в рамках доказательной физиотерапии, главным усло-

вием которой является применение в практике только тех методов лечения и диагностики, эффективность которых доказана на основе строгих научных принципов клинических исследований [13]. В последнее десятилетие происходит устойчивый рост числа контролируемых клинических исследований физических методов лечения, количество которых в специализированных системах поиска (PEDro, PubMed и др.) превысило 10 тыс., и систематических обзоров, число которых составляет более 2 тыс. (рис. 2). Однако в физиотерапии существует огромный дефицит информации о доказательных исследованиях лечебных эффектов физических факторов.

Малое количество исследований с плацебо-контролем и невозможность его проведения для ряда методов определяют принципиальное несоответствие между требованиями консолидированных стандартов сообщений о рандомизированных клинических исследованиях CONSORT и принципов персонализированной физиотерапии, учитывающей различные детерминанты эффективности. Данный трансляционный барьер усугубляется невозможностью стандартизации параметров действующих физических факторов, связанных с гендерными, вегетотропными и другими различиями сопротивления кожи у разных пациентов [14]. Решение дилеммы доказательности и персонализации может лежать на консенсусных путях расширения и упрощения требований CONSORT для лечебных физических факторов и создания клинических рекомендаций.

Доказательная физиотерапия предполагает неукоснительное соблюдение требований международных и отечественных стандартов, которые содержат научно обоснованные оптимальные физические методы лечения пациентов с конкретными заболеваниями. Сегодня на отечественном рынке физиотерапевтической аппаратуры имеется большое количество аппаратов и устройств, генерирующих физические факторы, эффективность которых экспериментально не подтверждена. Дизайн исследования их лечебных эффектов не отвечает требованиям доказательной медицины. Во многих публикациях описаны факты их положительного влияния на организм, которые

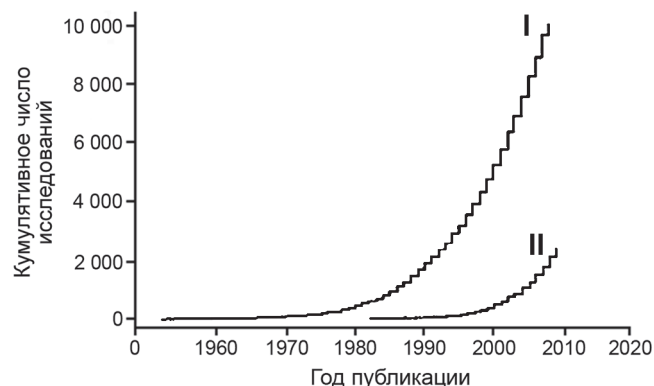


Рис. 2. Количество контролируемых клинических испытаний (I) и систематических обзоров (II) по физическим методам лечения [14].

По оси абсцисс — годы; по оси ординат — кумулятивное количество (шт.).

не имеют доказательств их достоверности и научной значимости. С другой стороны, авторы Кокрановских обзоров доказательных исследований, вопреки данным большого числа оригинальных исследований, зачастую не дают однозначных заключений о лечебных эффектах значительного числа физических методов лечения. Причинами этого, на наш взгляд, является дилемма между требованием максимальной стандартизации анализируемого физического метода (кардинальное условие доказательности) и необходимой персонификации его использования у конкретного пациента. Сегодня предпринимаются успешные попытки достичь приемлемого уровня консенсуса в преодолении этого противоречия.

Интеграция образовательных подходов и унификация физических методов лечения привели к возможности более полного применения методов доказательной физиотерапии отечественными врачами. В условиях интенсивной клинической практики и нарастающего дефицита времени для чтения и размышления развитие навыков эффективного использования медицинской литературы становится базовым навыком врача. Существенным шагом на пути к внедрению доказательных подходов являются разработка и внедрение национальных клинических рекомендаций, основанных на доказательных подходах и интегрированных с международной клинической практикой.

Доказательная физиотерапия предполагает не только обнаружение эффективного метода, но и систему организации его применения, которую зачастую трудно реально изменить. При этом, однако, необходимо учитывать, что для множества хронических болезней не существует методов полного излечения болезни. При этом большинство физических методов лечения позволяет в разной мере уменьшить клинические проявления болезни, снизить число осложнений, в той или иной степени улучшить КЖ пациентов. Чаще всего эти методы по эффективности различаются незначительно, что требует еще более тщательного сравнительного анализа их эффективности.

Ведущим организационным направлением развития трансляционной медицины является повышение социально-экономической эффективности помощи по медицинской реабилитации.

Сущность основного методологического подхода, используемого в настоящее время для персонификации физических методов лечения, состоит в определении показаний и противопоказаний к применению определенного вида лечения. Ввиду того, что многие лечебные физические факторы не имеют существенных противопоказаний к применению, для персонификации в физиотерапии необходим иной подход, основанный на определении эффективности использования данного физического метода лечения у рассматриваемой категории пациентов.

В рамках гипотезы вариантной климатотерапии в исследовании, выполненном на 601 пациенте, было показано, что различные сочетания климатолечебных факторов вызывают значительное повышение физической работоспособности у большинства пациентов с ХСН, максимально выраженное в осенний

и летний, и минимально — в весенний климатолечебный сезоны. Эффективность санаторно-курортного лечения была максимальной в группе пациентов с сочетанием ГБ и ИБС, осложненных ХСН, в летний и осенний климатолечебные сезоны и минимальна в группе пациентов с ГБ, не осложненной ХСН, в весенний климатолечебный сезон. Отрицательные результаты санаторно-курортного лечения значительно более часты при сочетанном течении ГБ и ИБС, осложненных и не осложненных ХСН в весенний климатолечебный сезон, и более редки при сердечной недостаточности, изолированном течении ГБ и ИБС, а также при ИБС, осложненной ХСН [9].

Одним из ведущих принципов развития современной клинической медицины является высокая эффективность оказываемой медицинской помощи. Ее повышение возможно как путем улучшения результатов, так и снижения расходов. Экономическую целесообразность применения физических методов лечения, сопоставление стоимости и эффективности конкурирующих технологий изучает *физиоэкономика*. Врачам-физиотерапевтам следует учитывать, что физиоэкономические показатели отражают суммарную оценку эффективности работы физиотерапевтических подразделений лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений [15].

В отечественной науке прочно утвердился термин «фармакоэкономика». Научно обоснованный термин «физиоэкономика» отражает закономерности экономической оценки физических методов лечения. Физиоэкономические исследования позволяют определить стоимость различных физиотерапевтических процедур с учетом влияния реализуемых ими физических методов лечения на продолжительность и качество жизни больного. Физиоэкономический анализ может использоваться для оценки не только физических методов лечения, но и эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий. Цель физиоэкономики состоит в обеспечении максимально высокого КЖ больного при минимальных затратах на его лечение физическими методами.

Систему мероприятий по изучению рынка и активному воздействию на потребительский спрос с целью расширения спроса на услуги по физиотерапевтической помощи и медицинской реабилитации определяет *реабилитационный маркетинг*. Его основу составляют принципы и алгоритм действий по выбору оптимальных аппаратов и услуг в физиотерапии и медицинской реабилитации и возможности их продвижения на рынке [13].

В отличие от фармакотерапии, разработка и продвижение новых физических методов лечения неразрывно связаны с реализующими их аппаратами для физиотерапии. Сегодня уровень разработок и ассортимент реабилитационного оборудования достаточен, и все группы физических методов имеют адекватное техническое обеспечение. Вместе с тем переход к рыночной экономике остро поставил вопрос о соотношении технологичности, экономичности и практической целесообразности поиска и создания новых, более совершенных образцов физиотерапевтической аппаратуры [15].

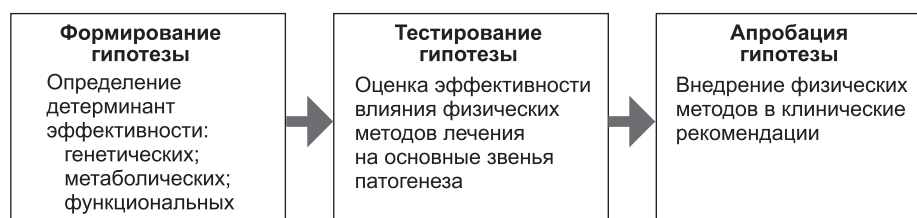


Рис. 3. Современная концепция трансляционных исследований в физической и реабилитационной медицине.

Создание аппаратов обычно начинается с исследований биофизиков, инженеров и физиотерапевтов, творческое содружество которых абсолютно необходимо. Далее проводят исследования биологических эффектов на животных с моделями соответствующих патологических состояний (экспериментальная физиотерапия). Затем подробно изучают механизмы специфического действия используемых физических факторов, длительность эффекта, механизм и локализацию воздействия [13].

К сожалению, существующие экспериментальные модели редко полностью соответствуют тем процессам, которые наблюдают в клинике. Тем не менее они в какой-то мере имитируют условия использования физических методов и тем самым приближают экспериментальную физиотерапию к практической медицине. Кроме того, желательно иметь сведения об особенностях действия генерируемых физических факторов на фоне тех патологических состояний, при которых они могут быть использованы, например при атеросклерозе, инфаркте миокарда, воспалении и других состояниях.

Перспективы развития трансляционных исследований

Выполненные к настоящему времени трансляционные исследования показали исключительно высокую продуктивность и хорошую экономическую результативность. Ведущей тенденцией развития трансляционных исследований в физиотерапии и реабилитации является обеспечение непрерывности процесса генерации и внедрения инноваций (рис. 3).

Современные тенденции развития физиотерапии направлены на разработку новых методик лечебного физического воздействия, поиск новых эффективных лечебных физических факторов, обеспечение высокой избирательности (прицельности) их воздействия, включение в аппараты биологической обратной связи с пациентом, использование надежной элементной базы, существенно повышающей электробезопасность и снижающей размеры выпускаемых аппаратов.

В настоящее время, несмотря на очевидные проблемы, получили плодотворное развитие технологии массированного генетического скрининга на платформе высокоплотного геномного сканирования при помощи биологических чипов — устройств с нанесенными на твердую подложку молекулами олигонуклеотидных зондов с высокой плотностью. По прогнозам исследователей, в ближайшие 10 лет технологии секвенирования генома станут общедоступными, что позволит изменить модель использо-

вания лечебных физических факторов с различными параметрами на основе биомаркеров.

Важным направлением является развитие персонализированной физиотерапии, включающей анализ ДНК пациента, идентификацию полиморфизма генов, детерминирующих лечебные эффекты факторов, оценку их влияния на метаболизм и прогноз риска развития физиопатических реакций. Такие технологии должны быть основаны на анализе биомаркеров, данных чиповой диагностики (которые позволяют определять одновременно до 50 полиморфизмов) и направлены на поиск различных молекулярных «мишеней» приложения физических факторов (таргетная физиотерапия).

Рассматривается оценка перспектив применения инновационных технологий в медицине поз. С другой стороны, акцент в развитии реабилитационных технологий, как и лечебных, смещается к технологиям профилактическим, направленным на нивелирование факторов риска. Низкие КЖ и уровень физической работоспособности пациентов после курса медикаментозного лечения определяют необходимость раннего начала реабилитационных мероприятий, направленных на повышение уровня функционирования и адаптации организма.

Специалисты рассматривают трансляционную медицину как естественное продолжение доказательной медицины. Проводя аналогию с начальным названием «доказательной медицины» как «клинической эпидемиологии», мы можем охарактеризовать «трансляционную медицину» как «интервенционную эпидемиологию», объединяющую междисциплинарные исследования в области биомедицины, уменьшающую разрыв между достижениями науки и реальной клинической практикой в целях оптимизации медицинской помощи и профилактики заболеваний. Девиз трансляционной медицины — From bench to bedside (от лабораторного стола к постели больного), вероятно, определит прогресс физической и реабилитационной медицины ближайших десятилетий и требует формирования необходимых компетенций как у молекулярных биологов и практических врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В. Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов с позиций трансляционной медицины. *Современные медицинские технологии*. 2012; 5: 49—51.
2. Lean M.E.J., Mann J.I., Hoek J.A., Elliot R.M., Schofield G. Translational Research: from evidence-based medicine to sustainable solutions for public health problems. *British Med. J.* 2008; 337: 863.
3. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н. Трансляционная медицина — новый этап развития молекулярной медицины. *Молекулярная медицина*. 2012; 4: 2—6.

4. Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации. М.: 2012.
5. ГОСТ 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт Российской Федерации. М.; 2005.
6. Petticrew M, Roberts H. Evidence, hierarchies, and typologies: horses for courses. *J. Epidemiol. Commun. Health.* 2003; 57: 527—9.
7. Hiss RG. Fundamental issues in translational research. Translational research—two phases of a continuum. From clinical trials to community: the science of translating diabetes and obesity research. Natcher Conference Center, *National Institutes of Health*. Bethesda, Maryland, USA, 2004; 11—4. Available at: <http://www.niddk.nih.gov/fund/other/Diabetes-Translation/conf-publication.pdf>.
8. Крыськов О.Б., Пономаренко Г.Н., Обрезан А.Г. *Персонализированная лазеротерапия в кардиологии*. СПб.: Балтика; 2006.
9. Тишаков А.Ю., Пономаренко Г.Н., Бобров Л.Л. *Вариантная климатобальнеотерапия в кардиологии*. СПб.: Балтика; 2005.
10. Пономаренко Г.Н. *Физиогенетика: Генетические основы физиотерапии*. СПб.; Балтика; 2005.
11. Пономаренко Г.Н., Хайрутдинов В.Р., Пилугин Н.В., Самцов А.В., Имянитов Е.Н. Генетические детерминанты эффективности средневолнового ультрафиолетового облучения больных псориазом. *Вопросы курортологии и лечебной физической культуры*. 2010; 6: 3—5.
12. Пономаренко Г.Н. Клиническое значение специфических эффектов лечебных физических факторов. *Медицинский академический журнал*. 2002; 4: 91—100.
13. Пономаренко Г.Н. *Доказательная физиотерапия. 3-е изд.* СПб.; 2011.
14. Herbert R., Jamtvedt G., Hagen K.B., Mead J. *Practical evidence-based physiotherapy* / Ed. Chalmers. I.; Edinburgh etc: Elsevier; 2011.
15. Пономаренко Г.Н. *Маркетинг в физиотерапии*. СПб.; 2007.
- ultraviolet irradiation of patients with psoriasis. *Voprosy Kurortologii i lechebnoy fizicheskoy kultury*. 2010; 6: 3—5 (in Russian).
2. Herbert R., Jamtvedt G., Hagen K.B., Mead J. *Practical evidence-based physiotherapy*. / Ed. Chalmers I. Edinburgh: Elsevier; 2011.
3. *The State program of development of public health services of the Russian Federation*. 2012; 20 (in Russian).
4. Lean ME.J., Mann J.I., Hoek J.A., Elliot R.M. and Schofield G. Translational Research: from evidence-based medicine to sustainable solutions for public health problems. *British Med. J.* 2008; 337: 863.
5. Shlyakhto E.V. Diagnostics and treatment of diseases of heart and vessels from positions of transmitting medicine. *Modern medical technologies*. 2012; 5: 49—51 (in Russian).
6. Ponomarenko G.N. *Marketing in physiotherapy*. SPb. 2007 (in Russian).
7. Ponomarenko G.N. *Evidence based physiotherapy*. SPb; 2011: 134.
8. Paltsev M.A., Belushkina N.N. Transmitting medicine - a new stage of development of molecular medicine. *Molecular medicine*. 2012; 4: 2—6 (in Russian).
9. Tishakov A.Y., Ponomarenko G.N., Bobrov L.L. *Variant climato-balneotherapy in cardiology*. SPb.: Baltika; 2005 (in Russian)
10. Petticrew M., Roberts H. Evidence, hierarchies, and typologies: horses for courses. *J. Epidemiol. Commun. Health.* 2003; 57: 527—9.
11. Ponomarenko G.N. *Fiziogenetika: Genetic bases of physiotherapy*. SPb: Baltic; 2005 (in Russian).
12. *GOST 52379-2005. An appropriate clinical practice. The national standard of the Russian Federation*. Moscow; 2005; 48 (in Russian).
13. Krysjuk O.B., Ponomarenko G.N., Obrezan A.G. *Personaliz laser therapy in cardiology*. SPb: Baltic; 2006. (in Russian).
14. Ponomarenko G.N. The clinical significance of specific effects of therapeutic physical factors. *Meditsinskiy Akademicheskiy Zhurnal*. 2002; 4: 91—100 (in Russian).
15. Hiss R.G. Fundamental issues in translational research. Translational research—two phases of a continuum. From clinical trials to community: the science of translating diabetes and obesity research. Natcher Conference Center, *National Institutes of Health*. Bethesda, Maryland, USA; 2004; 11—4. URL: <http://www.niddk.nih.gov/fund/other/Diabetes-Translation/conf-publication.pdf>

REFERENCES

Поступила 07.02.14

Received 07.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.83.03:616.366-008.1-06:616.85].015.15

Поддубная О.А.^{1,2}, Угольников О.И.², Левицкая Т.Е.²

Хронофизиотерапия больных с дисфункциями желчного пузыря и дисхолией на фоне психовегетативного дисбаланса

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, Томск;²ФГБУН Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России, 634009, Томск;

ФГБУН Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии ФМБА России

Актуальность разработки эффективных методов лечения больных с дисфункциями желчного пузыря и дисхолиями особенно велика для ситуаций, когда данная патология сочетается с психовегетативным дисбалансом, который неблагоприятно влияет на функциональное состояние желчевыделительной системы и часто способствует прогрессированию заболевания и развитию желчнокаменной болезни. Использование хронобиологического подхода, учитывающего наиболее благоприятное время для лечебного воздействия современными факторами аппаратной физиотерапии, способствует улучшению показателей сократительной функции желчного пузыря и коллоидной стабильности желчи, нормализации показателей психовегетативного статуса и повышению адаптационных возможностей организма. Такой подход обеспечивает получение высокого терапевтического эффекта при хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: дисфункция желчного пузыря; дисхолия; психовегетативный дисбаланс; хронофизиотерапия.

Для корреспонденции: Поддубная Ольга Александровна, e-mail: poddubnay_ol@mail.ru