

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



3

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных: Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Учредитель — Российская академия медицинских наук

Главный редактор И.И. ДЕДОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА,
В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН,
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ

2017/ТОМ 72/№3

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

ООО "Деловая полиграфия", 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly. Founded in 1946.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK).

The journal is indexed in Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Founder — The Russian Academy of Medical Sciences

Editor-in-chief I.I. Dedov

EDITORIAL BOARD:

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

SCIENCE EDITOR: A.A. KUBANOV

2017 / 72 (3)

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference
to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

Printed by «Business printing» Ltd, 12-1-11, Davydkovskaya street, Moscow, 121352

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
МИКРОБИОЛОГИИ**

И.Д. Клабуков, А.В. Люндуп, Т.Г. Дюжева, А.В. Тяхт
Билиарная микробиота и заболевания желчных путей

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Е.В. Ануфриева,
С.Б. Соколова, Н.А. Скоблина, А.Р. Вирабова,
А.Ю. Макарова, Е.В. Трофименко, П.Н. Квилинский,
Н.О. Сапунова*
Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

*А.В. Сертакова, О.Л. Морозова, С.А. Рубашкин,
М.Х. Тимаев, И.А. Норкин*
Перспективы молекулярной диагностики дисплазии тазобедренных суставов у детей

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СТОМАТОЛОГИИ**

*В.А. Черешнев, В.Г. Баранников, Л.Е. Леонова,
Л.В. Кириченко, Ю.Н. Маслов, Г.А. Павлова,
Е.А. Рязанова, Л.В. Омарова, С.А. Селиванова,
В.П. Хохрякова, С.В. Деметьев*
Обоснование применения лечебных факторов внутренней среды современных устройств из природного минерала сивлинита в стоматологии

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE)
Рекомендации по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах

ЮБИЛЕИ

Виталий Васильевич Зверев

**MICROBIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

172 *I.D. Klabukov, A.V. Lyundup, T.G. Dyuzheva,
A.V. Tyakht*
Biliary Microbiota and Bile Duct Diseases

**HEALTH CARE MANAGEMENT:
CURRENT ISSUES**

180 *A.A. Baranov, V.R. Kuchma, E.V. Anufrieva,
S.B. Sokolova, N.A. Skoblina, A.R. Virabova,
A.Yu. Makarova, E.V. Trofimenko, P.N. Kvilinskiy,
N.O. Sapunova*
Quality Evaluation of Healthcare Services in Schools

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

195 *A.V. Sertakova, O.L. Morozova, S.A. Rubashkin,
M.Ch. Timaev, I.A. Norkin*
Challenges of Molecular-Based Diagnosis Developmental Dysplasia of the Hip in Childhood

171

**STOMATOLOGY:
CURRENT ISSUES**

203 *V.A. Chereshev, V.G. Barannikov, L.E. Leonova,
L.V. Kirichenko, Yu.N. Maslov, G.A. Pavlova,
E.A. Riazanava, L.V. Omarova, S.A. Selivanova,
V.P. Khokhryakova, S.V. Dementiev*
The Justification for the Use of the Therapeutic Factors of the Internal Environment of Modern Devices Made of Natural Sylvinite in Dentistry

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

210 *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*
Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

228 *Vitaliy Vasil'evich Zverev*

И.Д. Клабуков¹, А.В. Люндуп¹, Т.Г. Дюжева¹, А.В. Тяхт²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Институт регенеративной медицины, Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Билиарная микробиота и заболевания желчных путей

Традиционно считалось, что желчный проток стерилен, а присутствие в желчи микроорганизмов является маркером патологического процесса. Подобное предположение подтверждалось безуспешностью выделения бактериальных штаммов из нормального желчного протока. В настоящей работе приводится обоснование феномена нормальной микробиоты желчевыводящих путей как отдельного слоя, который защищает желчные пути от колонизации экзогенными микроорганизмами. Раскрывается возможное использование метагеномных данных для профилактики инфекционных заболеваний и послеоперационных осложнений при реконструктивных вмешательствах. Методы сохранения гомеостаза экосистемы нормальной билиарной микробиоты могут быть использованы для предотвращения гепатобилиарных заболеваний и лечения воспалительных заболеваний желчевыводящих путей.

Ключевые слова: билиарная микробиота, билиарный микробиом, холангиты.

(Для цитирования: Клабуков И.Д., Люндуп А.В., Дюжева Т.Г., Тяхт А.В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. Вестник РАМН. 2017; 72 (3):172–179. doi: 10.15690/vramn787)

Введение

Билиарный тракт представляет собой сложную систему желчевыведения, включающую общий печеночный проток, образующийся от слияния правого и левого доле-вых печеночных протоков, желчный пузырь со сфинктером Люткенса, общий желчный проток, начинающийся от места соединения общего печеночного и пузырного протоков, и ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки со сфинктером Одди [1, 2].

Стенки желчного пузыря и протоков состоят из основных слоев — эпителиального, гладкомышечного и серозного, из сетей кровеносных и лимфатических сосудов, а также нервной сети [1]. Поскольку соли желчных кислот обладают антимикробными свойствами, вызывая повреждение бактериальной мембраны и бактериальной ДНК [3], то долгое время исследователи исходили из предположения, что желчные пути и желчь являются стерильными в нормальных условиях [4]. В то же время бактерии, выделенные из желчи больных острым холециститом или холангитом, оказывались вполне

жизнеспособными и культивировались. Эти бактерии обычно были представлены штаммами, населяющими кишечный тракт, — *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Citrobacter spp.*, и их обнаружение было связано с прогрессированием тяжести холангита и неблагоприятным прогнозом [5]. Отмечалось, что некоторые кишечные бактерии приобрели защитные механизмы, придающие устойчивость к воздействию желчных кислот [3]. Эти механизмы были изучены у патогенов *Salmonella spp.* и *Listeria monocytogenes*, которые в обычных условиях бессимптомно колонизируют желчный пузырь [3, 6]. Также было показано, что некоторые виды бактерий — грамположительные, но главным образом грамотрицательные энтеробактерии присутствуют в желчных камнях [3, 6].

С помощью новейших молекулярно-генетических методов, таких как высокопроизводительное метагеномное 16S рРНК секвенирование и полногеномное секвенирование, было обнаружено, что желчная система содержит в себе многокомпонентную микрофлору, которая проявляет активность не только при развитии определенных заболеваний, но и в норме. Т. Wu и соавт.

I.D. Klabukov¹, A.V. Lyundup¹, T.G. Dyuzheva¹, A.V. Tyakht²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Institute for Regenerative Medicine, Moscow, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Biliary Microbiota and Bile Duct Diseases

Traditionally, the biliary tract has been considered to be normally sterile, and the presence of microorganisms in bile is a marker of a pathological process. This assumption was confirmed by failure in allocation of bacterial strains from the normal bile duct. The paper provides rationale for a phenomenon of the normal biliary microbiota as a separate functional layer which protects a biliary tract from colonization by exogenous microorganisms. We revealed the potential of metagenomic data for prevention of infectious diseases, post-operative complications of reconstructive interventions including bile duct stenting and implantation the tissue-engineered structures exposed to the risks of colonization with pathogenic / exogenous microorganisms. The methods based on preserving homeostasis of normal biliary microbiota ecosystem can be used for prevention of hepatobiliary diseases and treatment of biliary tract inflammatory diseases.

Key words: biliary microbiota, biliary microbiome, cholangitis.

(For citation: Klabukov ID, Lyundup AV, Dyuzheva TG, Tyakht AV. Biliary Microbiota and Bile Duct Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (3):172–179. doi: 10.15690/vramn787)

[7] изучали бактериальные сообщества в кале, желчи и камнях в желчном пузыре на выборке из 29 больных с желчнокаменной болезнью. Оказалось, что таксономическое разнообразие микробиоты билиарной системы было даже выше, чем в кишечнике. В среднем в желчи и желчных камнях каждого пациента были идентифицированы до 500 различных видов бактерий. Также было обнаружено большое сходство между микробиотой кишечника и желчевыводящих путей, хотя присутствовали и существенные различия: так, желчные пути содержали относительно низкий уровень концентрации бактерий отдела *Bacteroidetes*, которые вместе с представителями отдела *Firmicutes* составляют преобладающую долю микробного сообщества кишечника, а также более высокий уровень состава *Proteobacteria*, *TM7*, *Tenericutes*, *Actinobacteria*, *Thermi* и *Cyanobacteria*. Различий в составе конкретных представителей *Firmicutes* обнаружено не было [7]. У пациентов с дискинезией сфинктера Одди, способствующей поступлению микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отмечено присутствие в желчи филоципов *Proteobacteria* и *Firmicutes*, особенно энтеробактерий, *Bilophila* и *Shewanella algae*, а количество безвредных бактерий было снижено [8].

На сегодняшний день исследование метагенома кишечника человека является одной из центральных тем биомедицинских исследований. Таксономический состав микробиоты кишечника человека значительно варьирует на индивидуальном уровне, при этом он играет важную роль в жизнедеятельности организма человека, образуя жизненно важный «виртуальный орган» [9]. Имеются данные, указывающие на роль микробиоты в изменении функции кишечника и последующего развития заболеваний, при этом нарушается равновесие провоспалительных и противовоспалительных процессов не только на локальном, но и системном уровне [10].

Последние результаты свидетельствуют о том, что по аналогии с ЖКТ слизистая оболочка желчевыводящих путей выполняет функции химического, механического и иммунологического барьера [11], который обеспечивает толерантность к симбионтам. В рамках данной парадигмы большое значение имеет количественная оценка дисфункционализации микробиоты желчных путей, которая по аналогии с микробиотой ЖКТ может быть выполнена методами метагеномного профилирования.

Учитывая тот факт, что значительное количество видов желчной микрофлоры (также по аналогии с бактериями ЖКТ) предположительно не поддаются культивированию с помощью имеющихся методов, бактериальная плотность в желчных путях может быть сравнима с микрофлорой в проксимальных отделах тонкой кишки [10]. Наличие бактерий в желчи и желчных камнях может объяснить, почему желчь при попадании в брюшную полость во время холецистэктомии часто вызывает тяжелые инфекционные осложнения [12]. Описанные выше исследования методами метагеномного секвенирования касаются исключительно изучения образцов желчи, слизи или ткани, полученной из желчного пузыря.

Состояние микробиоты кишечника может являться основной причиной (или же одной из причин) таких заболеваний, как метаболические расстройства, аутоиммунные заболевания и заболевания ЖКТ [13, 14]. Баланс состава кишечного микробного сообщества, наличие или отсутствие в нем ключевых видов, способных осуществлять конкретные функции, играет важную роль в обеспечении гомеостаза или развитии дисбаланса в слизистой оболочке кишечника и за ее пределами. Механизмы, через которые микробиота, в том числе комменсальная,

оказывает свое благотворное или патогенное влияние, остаются до настоящего времени в значительной степени неизвестными. Установлено, что эти механизмы включают в себя выработку сигнальных молекул и узнавание бактериальных эпитопов как клетками кишечного эпителия, так и иммунными клетками слизистой оболочки [15].

В настоящее время взаимодействие микробиоты с организмом хозяина исследуется на примере колоректального рака [16], хронической обструктивной болезни легких, связанной с изменением как микробиоты дыхательных путей, так и микробиоты кишечника [17], а также ассоциации офтальмологических заболеваний с изменениями микробиоты поверхности глазного яблока [18]. Однако мало внимания уделяется взаимосвязи микробиоты кишечника с заболеваниями других систем и органов. Например, еще совсем недавно хеликобактерная инфекция была ассоциирована только с возникновением язвы и гастрита, а впоследствии и рака желудка, однако современными исследованиями была показана ее ключевая роль в развитии аутоиммунных заболеваний, в частности бронхиальной астмы при эрадикации данной бактерии [19], а также желчнокаменной болезни [20].

В нашей работе рассматриваются возможности обособления микробиотного слоя в качестве совершенно отдельной симбиотической составляющей с диагностическим и терапевтическим потенциалом.

Микробиотный слой желчных путей

Морфологически слой в организме представляет собой совокупность клеток определенного типа тканей [21]. В отношении стенки желчного протока, как правило, выделяют субсерозный, мышечный, субэпителиальный и эпителиальный слои [22]. Внутренняя поверхность протока выстлана однослойным цилиндрическим (призматическим, столбчатым) эпителием. Мышечный слой очень тонкий и представлен отдельными пучками миоцитов, ориентированных спирально. Между мышечными волокнами много соединительной ткани. Наружная (адвентициальная) оболочка образована рыхлой соединительной тканью и содержит кровеносные сосуды. В стенках протоков располагаются железы, секретирующие слизь.

Использование термина «слой» в отношении микробиоты ЖКТ употребляется повсеместно [23–28], аналогично микрофлора желчного протока составляет отдельный слой (микробиотный слой желчных путей), основу которого образуют микробиотные сообщества, способные в норме противостоять распространению билиарных инфекций и поддерживать нормальный функционал холангиоцитов в стенке желчного протока (рис. 1).

Микробиотный слой, как и гистологические слои тканей, имеет четкую характеристику, образуя агрегаты бактериальных клеток с белками и полисахаридами [24], толщиной примерно 2–40 мкм [29], и в некоторых случаях может представлять биопленку [30]. Пристеночная микробиота непосредственно прилегает к мукозному слою [31], и в большинстве известных на сегодня работ включается в его состав [11, 32, 33].

С точки зрения современных представлений, микробиота желчных путей представляет собой совокупность микроорганизмов, в норме препятствующих заселению желчного протока экзогенными микроорганизмами из ЖКТ и сдерживающих распространение вирусных инфекций [34].

Предполагается, что системный дисбаланс микробной популяции билиарной и кишечной микробиоты может

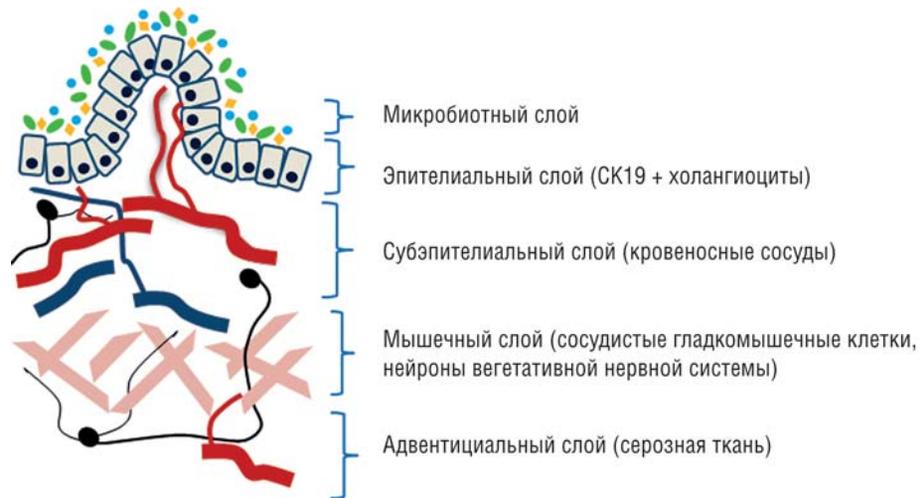


Рис. 1. Многослойная структура стенки желчного протока: выделены слои билиарной микробиоты, эпителиоцитов желчного протока, сосудистой сети, гладкомышечных и нервных клеток, а также серозной ткани

оказывать более выраженное влияние на прогрессирование хронических воспалительных заболеваний, чем влияние патогенных микроорганизмов [11]. Например, нарушения трансдукции сигнала паттернраспознающих рецепторов холангиоцитов, отвечающих за толерантность к билиарной микробиоте в норме, могут быть ассоциированы с хроническим холангитом [35].

Таким образом, состав микробиоты может влиять на риск возникновения и течения острых и хронических воспалительных заболеваний билиарной системы и печени, а в отношении микробиотного слоя стенки желчного протока возможна и важна не только диагностика его дисфункционализации, но и разработка методов ее коррекции, направленных на лечение больных.

Микробиота билиарного тракта

Выявление точной природы микробов в желчных путях в физиологических и патологических условиях, а также их роли в патогенезе заболеваний находится только в начальной стадии своего исследования. В норме микробиота желчных путей представлена штаммами, которые имеют большое сходство с микробиотой верхних отделов пищеварительного тракта, и в частности двенадцатиперстной кишки [36]. Антимикробная активность желчных кислот и иммуноглобулины слизистой оболочки оказывают селективное давление при отборе устойчивых к агрессивной среде штаммов [36, 37], формируя уникальную микрофлору билиарного тракта.

Воспалительные заболевания желчевыводящей системы охватывают различные клинические состояния, обусловленные как генетическими, так и экологическими факторами риска [11]. В то время как генетические факторы риска, связанные с воспалением желчного протока, указывают на важность транспорта метаболитов и иммунных реакций, основные экологические факторы, как правило, рассматриваются в свете воздействия микроорганизмов, проникающих в желчный проток из ЖКТ [38, 39]. Например, у пациентов с дискинезией сфинктера Одди наблюдалось присутствие разнообразных энтеробактерий, а также патогенной микрофлоры [8].

Ранее были описаны микроорганизмы, которые могут являться этиологическими агентами воспалительных заболеваний желчных путей [11], выявлен ряд конкретных

бактериальных видов, ассоциированных с заболеваниями желчных путей [40], однако их идентификация у пациента в настоящий момент не используется для улучшения терапии. Подобно воспалительным заболеваниям кишечника [41], дисбиоз может играть важную роль при воспалении желчных путей. Изменение состава микробиоты может влиять на регуляцию метаболизма желчных кислот [39]. Многочисленные исследования показали влияние микрофлоры кишечника на процессы не только в кишечнике, но и вне его [42] (например, заболевания органов мочеотделения и половой сферы [43], ВИЧ [44], неалкогольная жировая болезнь печени [45], а также нейродегенеративные расстройства [46]). Показана важная роль дисбиоза в целом как системного биомаркера вместо идентификации одиночных видов микроорганизмов в качестве возбудителей.

Исследования билиарной микробиоты, проведенные с помощью секвенирования 16S рРНК, указывают на сходство билиарной микробиоты с микробиотой двенадцатиперстной кишки [36], что подтверждает гипотезу о происхождении билиарной микробиоты из микрофлоры кишечника. Подобное родство позволяет предположить возможные функции билиарной микробиоты.

Используя сравнение с функционалом микрофлоры кишечника [47], можно сделать предположение о метаболической активности и функциях билиарной микробиоты (рис. 2), таких как гидролиз желчных кислот до составных компонентов, расщепление ароматических колец экзогенов, деконъюгация комплексов желчных кислот гидролитическими ферментами и образование свободных желчных кислот, эндогенная метаболическая толерантность к желчным кислотам и их конъюгатам, параметры которых в норме обеспечивают предотвращение колонизации желчных путей экзогенными микроорганизмами и иммунологическую толерантность.

Микробиота может как ингибировать инфицирование эпителиальных клеток ротавирусами [48], так и способствовать репликации энтеро- и реовирусов [49]. Предполагается, что это возможно за счет прямых или косвенных взаимодействий микробиоты (или ее метаболитов) с эпителиальными клетками и вирусными частицами [34]. Таким образом, выбор определенной антибактериальной терапии способен опосредованно снижать или увеличивать риски холангиовирусной инфекции в желчных путях.

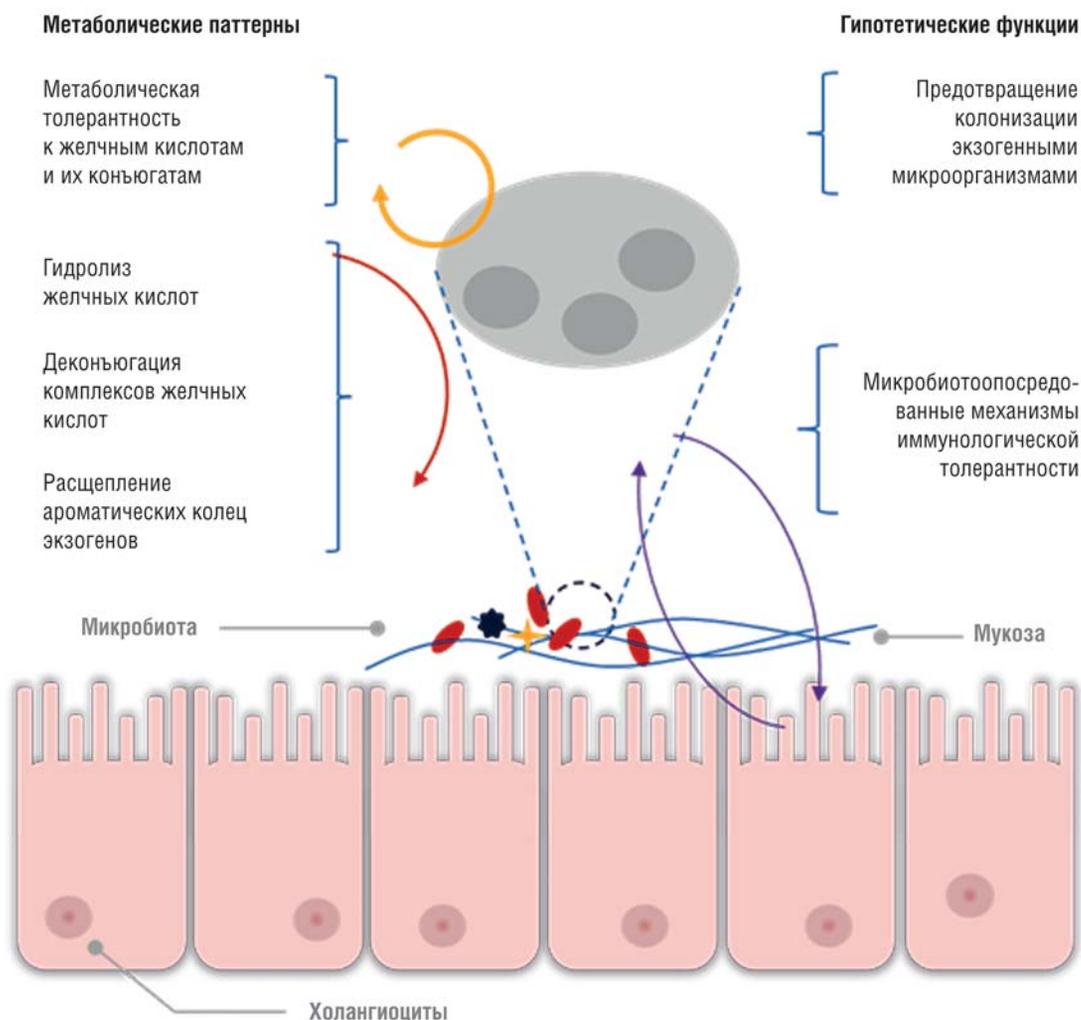


Рис. 2. Предполагаемый метаболический функционал билиарной микробиоты

Диагностика и терапия холангиопатий

Значительный рост уровня заболеваемости населения экономически развитых стран желчнокаменной болезнью закономерно привел к увеличению числа пациентов, перенесших холецистэктомию [50]. По различным оценкам, до 10% взрослого населения земного шара страдает желчнокаменной болезнью [51].

Нарушения гомеостаза и дисфункционализация билиарной микробиоты могут приводить к билиарным патологиям. Среди заболеваний желчных путей (холангиопатий) выделяют иммуноопосредованные, инфекционные, генетически обусловленные, ишемические, лекарственно- или токсининдуцированные [52]. Нарушение нормальной структуры и состава каждого слоя стенки желчных путей приводит к развитию соответствующих поражений. Например, повреждение эпителиального слоя (холангиоцитов) приводит к фиброзу, стенозам, образованию стриктур желчного протока и холангиокарциномы; нарушения субэпителиального слоя (сосудистой сети) способствуют ишемии и стриктурам; повреждение гладкомышечных клеток и нервной сети обуславливают дискинезию желчных путей, а дисфункция микробиоты способствует воспалению и инфекции (холециститы и холангиты).

Метагеномное профилирование образцов позволяет оценить состав микробиоты на полуколичественном уровне — в виде относительной представленности таксонов, генов или групп генов. Основными эксперименталь-

ными форматами являются **секвенирование последовательностей гена 16S рРНК** (или другого маркерного гена) и **полногеномное секвенирование**.

Первый метод позволяет оценить только таксономический состав микробиоты, то есть качественно определить присутствие в образце видов, родов, семейств и более высоких уровней таксономии и соотношение их долей среди общей бактериальной представленности. Однако бактериальные виды, имеющие сходные последовательности 16S рРНК секвенирования, могут обладать различными наборами генов, включая имеющие клиническое значение группы, например доминанты антибиотикорезистентности и факторы вирулентности [53], и вносить ошибки в результаты исследования.

Второй метод позволяет охарактеризовать микробиоту не только таксономически, но и комплексно — определив относительную представленность генов, их групп, а также метаболических путей, включающих ферменты, кодируемые детектируемыми генами. Такой метод дает оценку полного метаболического потенциала микробного сообщества (микробиом), но при этом не позволяет оценить функциональную активность сообщества, поскольку наличие гена вовсе не означает, что данный ген транскрибируется или что соответствующий РНК-продукт транслируется.

Функционал микробиоты может быть определен как активность конкретных микробных генов, регулирующих клеточный метаболизм [54], нормализованная на

активность генов домашнего хозяйства. Исследованиям данных вопросов посвящены метатранскриптомика и метапротеомика — области молекулярной генетики, лишь набирающие по сравнению с метагеномикой ход [55].

В работе консорциума «Микробиом человека» (The Human Microbiome Project Consortium) [54] используется термин «нормальная микробиота» (*normal microbiota*) как синоним термина «микробиом/микробиота здорового человека» (*healthy human microbiome*). В работе [47] приводится модель, согласно которой микробиота здорового человека может быть охарактеризована наличием специфических метаболических путей и функций. При этом сбору образцов предшествовал выбор критериев и подбор когорты здоровых участников [56] с целью исключения из выборки участников с микробиотоассоциированными патологиями внутренних органов.

В контексте изучения билиарной микробиоты важной целью является определение статистически значимых различий в уровне относительной представленности тех или иных генов, групп генов или микробных видов у здоровых и больных людей, и выявление межгрупповых различий, ассоциаций состава с клиническими факторами, а также идентификация образцов с аномальным составом микробиоты [57]. Идентификация таких различий в будущем позволит корректно провести биологическую интерпретацию и впоследствии подобрать антимикробную терапию.

Однако забор образцов билиарной микробиоты трудноосуществим с инструментальной точки зрения, поскольку билиарные штаммы в основном облигатны и присутствуют в пристеночных слоях, не попадая массово в желчь [8, 58]. Напротив, распространение инфекции стимулирует инфекцию в просвете протока и обогащение желчи бактериальной флорой. Забор билиарной микробиоты у здорового человека возможен лишь в редких случаях, например при ятрогенной травме или выполнении биопсии, что осложняет процедуру лабораторного исследования внутреннего содержимого желчного протока. В связи с этим выявленные корреляции между составом кишечной микробиоты и заболеваниями желчных путей позволят установить косвенные ассоциации, тем самым будут способствовать диагностике заболеваний желчных путей на ранней стадии [59].

Опыт выполнения трансплантации микробиоты при воспалительных заболеваниях ЖКТ [60] говорит о потенциальной возможности использования подобного метода для терапии холангитов различной этиологии. Речь идет о методах трансплантации в просвет протока нормальной микрофлоры для предотвращения колонизации эпителиоцитов патогенными штаммами, поступающими через сфинктер Одди из двенадцатиперстной кишки. Развитие технологий биобанкирования микробиоты для использования в качестве альтернативы антимикробной терапии при заболеваниях ЖКТ [61] потенциально позволит использовать трансплантацию билиарной микробиоты здоровых доноров для предотвращения развития ближайших и отдаленных осложнений при лечении заболеваний желчных протоков и выполнения реконструктивных операций с минимальными послеоперационными осложнениями.

Первичный склерозирующий холангит. Данные клинических исследований предполагают потенциально центральную роль микробиоты в этиопатогенезе и перспективной мишени фармакотерапии первичного склерозирующего холангита [62], а недавние исследования объяснили молекулярные механизмы микробиотоассоциированного патогенеза этого заболевания [63]. Можно

предположить, что ранняя диагностика первичного склерозирующего холангита возможна путем выявления специфических сигнатур в образцах фекальной микробиоты.

Холелитиаз. Состав микробиоты может иметь большое значение в профилактике холелитиаза и выборе методов комплексной терапии после удаления конкрементов из желчных протоков с целью предотвращения рецидивов [8, 11]. Так, продукты бактериального метаболизма и ферменты, особенно β -глюкуронидаза, вызывают осаждение билирубина из раствора, что приводит к образованию коричневых камней и рецидивному холедохолитиазу [64, 65]. Поэтому состав микробиоты желчного пузыря может являться одной из причин, а также ранним диагностическим маркером образования желчных камней [66].

Калькулезный холецистит, холангиты. Терапия бактериальных холангитов в настоящее время заключается в подборе антибактериальных препаратов и дренировании желчных протоков [67]. На сегодня данные по антибактериальной терапии при выполнении операций на желчных путях еще остаются предметом исследований. В работе В. Darkahi и соавт. [68] определялась резистентность выделенных из образцов желчи штаммов к ампициллину, триметроприму/сульфаметоксазолу, фторхинолонам, цефалоспорином. Многофакторный статистический анализ показал, что выделение микроорганизмов было единственным фактором, достоверно связанным с повышенным риском послеоперационных инфекционных осложнений [68]. Однако антибактериальная терапия, направленная против инфекции, также воздействует и на представителей комменсальной микробиоты кишечника, изменяя ее состав. При этом происходят различные функциональные сдвиги [69–71], оказывающие влияние на здоровье пациента и провоцирующие развитие других заболеваний, вероятно, ассоциированных с изменением состава микробиоты кишечника.

Осложнения при стентировании желчных протоков

Дренирование и стентирование желчных протоков — необходимые методы лечения целого ряда доброкачественных и злокачественных заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны — могут использоваться как в качестве окончательного метода лечения, так и в виде этапа перед проведением радикальной операции [72]. Колонизация билиарных стентов с образованием полимикробной биопленки наблюдается уже через 1 нед после имплантации стента. Микробная колонизация начинается с дистального конца билиарного стента, обращенного в просвет двенадцатиперстной кишки, и проксимально распространяется по всему стенту, в основном по внутренней поверхности [73]. Быстрый рост биопленки на внутренней поверхности билиарного стента показывает, что лишь одна желчь и панкреатический сок не в состоянии предотвратить рост бактериальных биопленок на поверхности инородных тел [32]. Инфицирование может происходить как аэробными, так и анаэробными бактериями, которые обычно встречаются в кишечнике.

Заключение

В настоящее время имеется достаточно научных данных, обосновывающих актуальность исследования билиарной микробиоты на уровне метагенома (билиарного микробиома).

Обосновано выделение дополнительного слоя билиарной стенки как микробиотного слоя, покрывающего эпителиальный слой желчного протока и тесно с ним

связанного, при этом его морфологическая структура представляет собой агрегаты преимущественно некультивируемых бактериальных штаммов с белками и полисахаридами.

Билиарная микробиота несет ряд функций, связанных как с местными, так и системными проявлениями. Предполагается, что такими функциями являются защита эпителиальных стенок от колонизации патогенной и условно-патогенной микробиотой, поступающей из ЖКТ, и предотвращение распространения вирусных инфекций желчных путей.

Имеются обоснованные данные о связи нарушений в составе билиарной микробиоты с нозологическими характеристиками заболеваний желчных протоков. Патологии билиарной микробиоты могут представлять собой кофакторы в патогенезе некоторых холангиопатий, в том числе бактериального холангита, холецистита и, возможно, первичного склерозирующего холангита.

Существующие методы количественной оценки состава микробиоты с использованием метагеномного секвенирования, последующей биоинформатической обработки и анализа функционала микробиома билиарной системы позволяют выявлять разнообразие микробного

сообщества, населяющего желчные пути в норме, а также характерные микробиомные биомаркеры при наличии патологии. Такие результаты потенциально могут быть использованы для профилактики и терапии микробиотоассоциированных заболеваний желчевыводящей системы.

Все эти данные являются основой для рассмотрения влияния микробиоты на лечение заболеваний не только желчных протоков, но и других органов.

Источник финансирования

Настоящая работа выполнена при поддержке соглашения о субсидии № 14.604.21.0133 Минобрнауки РФ (уникальный идентификатор RFMEFI60414X0133) с использованием центра коллективного пользования «Регенеративная медицина» (ID310020).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am.* 2014;94(2):203–217. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.001.
2. Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Малахова Е.В., Мамедова Л.Д. Лечение хронических холециститов // *Лечащий врач.* — 2006. — №6 — С. 12–17. [Loranskaya ID, Rakitskaya LG, Malakhova EV, Mamedova LD. Management of chronic cholecystitis. *Practitioner.* 2006;(6):12–17. (In Russ).]
3. Merritt ME, Donaldson JR. Effect of bile salts on the DNA and membrane integrity of enteric bacteria. *J Med Microbiol.* 2009;58(12):1533–1541. doi: 10.1099/jmm.0.014092-0.
4. Ljungh A, Wadstrom T. The role of microorganisms in biliary tract disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(2):167–171. doi: 10.1007/s11894-002-0055-6.
5. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, et al. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg.* 1996;131(4):389–394. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430160047008.
6. Hardy J, Francis KP, DeBoer M, et al. Extracellular replication of *Listeria monocytogenes* in the murine gall bladder. *Science.* 2004;303(5659):851–853. doi: 10.1126/science.1092712.
7. Wu T, Zhang Z, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics.* 2013;14:669. doi: 10.1186/1471-2164-14-669.
8. Liang T, Su W, Zhang Q, et al. Roles of sphincter of oddi laxity in bile duct microenvironment in patients with cholangiolithiasis: from the perspective of the microbiome and metabolome. *J Am Coll Surg.* 2016;222(3):269–280 e210. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.009.
9. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(9):591–592. doi: 10.1038/nrmicro2859.
10. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology.* 2014;14(10):667–685.
11. Verdier J, Luedde T, Sellge G. Biliary mucosal barrier and microbiome. *Viszeralmedizin.* 2015;31(3):156–161. doi: 10.1159/000431071.
12. Hazrah P, Oahn KT, Tewari M, et al. The frequency of live bacteria in gallstones. *HPB (Oxford).* 2004;6(1):28–32. doi: 10.1080/13651820310025192.
13. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):599–608. doi: 10.1038/nrgastro.2012.152.
14. Zhao LP. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology.* 2013;11(9):639–647. doi: 10.1038/nrmicro3089.
15. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
16. Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol.* 2014;10(11):766. doi: 10.15252/msb.20145645.
17. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148(6):1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
18. Lu LJ, Liu J. Human microbiota and ophthalmic disease. *Yale J Biol Med.* 2016;89(3):325–330.
19. Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature.* 2012;482(7385):395–399. doi: 10.1038/nature10772.
20. Zhang FM, Yu CH, Chen HT, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with gallstones: epidemiological survey in China. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8912–8919. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8912.
21. Marieb EN, Hoehn K. *Human anatomy and physiology.* 7th ed. Pearson; 2007. P. 498–499.
22. Balemba OB, Salter MJ, Mawe GM. Innervation of the extrahepatic biliary tract. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004;280(1):836–847. doi: 10.1002/ar.a.20089.
23. Hendrickx AP, Top J, Bayjanov JR, et al. Antibiotic-driven dysbiosis mediates intraluminal agglutination and alternative segregation of *Enterococcus faecium* from the intestinal epithelium. *MBio.* 2015;6(6):e01346–01345. doi: 10.1128/mBio.01346-15.
24. Li H, Limenitakis JP, Fuhrer T, et al. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Nat Commun.* 2015;6:8292. doi: 10.1038/ncomms9292.

25. Savage DC, Dubos R, Schaedler RW. The gastrointestinal epithelium and its autochthonous bacterial flora. *J Exp Med.* 1968;127(1):67–76. doi: 10.1084/jem.127.1.67.
26. McFarland LV. Update on the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(1):40–48. doi: 10.1038/ncpgasthep1029.
27. Cohen MB. Clostridium difficile infections: emerging epidemiology and new treatments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 Suppl 2:S63–65. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a118c6.
28. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11(8):1131–1140. doi: 10.3748/wjg.v11.i8.1131.
29. Limoli DH, Jones CJ, Wozniak DJ. Bacterial extracellular polysaccharides in biofilm formation and function. *Microbiol Spectr.* 2015;3(3). doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014.
30. de Vos WM. Microbial biofilms and the human intestinal microbiome. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2015;1(1):15005. doi: 10.1038/npjbiofilms.2015.5.
31. Chen WG, Liu FL, Ling ZX, et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One.* 2012;7(6):e39743. doi: 10.1371/journal.pone.0039743.
32. Swidsinski A, Loening-Baucke V. *Functional structure of intestinal microbiota in health and disease.* In: Fredricks DN, editor. *Human microbiota: how microbial communities affect health and disease.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2013. P. 211–253. doi: 10.1002/9781118409855.
33. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci.* 1992;37(5):689–696. doi: 10.1007/Bf01296423.
34. Robinson CM, Pfeiffer JK. Viruses and the Microbiota. *Annu Rev Virol.* 2014;1:55–69. doi: 10.1146/annurev-virology-031413-085550.
35. Mueller T, Beutler C, Pico AH, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int.* 2011;31(10):1574–1588. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02635.x.
36. Ye F, Shen H, Li Z, et al. Influence of the biliary system on biliary bacteria revealed by bacterial communities of the human biliary and upper digestive tracts. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150519. doi: 10.1371/journal.pone.0150519.
37. Gunn JS. Mechanisms of bacterial resistance and response to bile. *Microbes Infect.* 2000;2(8):907–913. doi: 10.1016/s1286-4579(00)00392-0.
38. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16795–16810. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16795.
39. Miyake Y, Yamamoto K. Role of gut microbiota in liver diseases. *Hepatol Res.* 2013;43(2):139–146. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01088.x.
40. Govorun VM, Momynaliev KT, Chelishcheva VV, Isakov VA. Helicobacter spp. found in gallbladder stones. *Gut.* 2002;51(Suppl 2):A74.
41. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):382–392. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
42. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:99–122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421.
43. Markland SM, LeStrange KJ, Sharma M, Knierl KE. Old friends in new places: exploring the role of extraintestinal E. coli in intestinal disease and foodborne illness. *Zoonoses Public Health.* 2015;62(7):491–496. doi: 10.1111/zph.12194.
44. Lozupone CA, Li M, Campbell TB, et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host Microbe.* 2013;14(3):329–339. doi: 10.1016/j.chom.2013.08.006.
45. Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al. Gut-liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(6):471–476. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.007.
46. Hoban A, Stilling R, Desbonnet L, et al. Regulation of myelination in the prefrontal cortex by the gut microbiota: implications for health and disease. *FASEB J.* 2015;29(1 Suppl):672.4.
47. Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12(5):611–622. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
48. Varyukhina S, Freitas M, Bardin S, et al. Glycan-modifying bacteria-derived soluble factors from Bacteroides thetaiotaomicron and Lactobacillus casei inhibit rotavirus infection in human intestinal cells. *Microbes Infect.* 2012;14(3):273–278. doi: 10.1016/j.micinf.2011.10.007.
49. Kuss SK, Best GT, Etheredge CA, et al. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science.* 2011;334(6053):249–252. doi: 10.1126/science.1211057.
50. Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В. Диагностические аспекты хронического холангита после холецистэктомии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2011. — №6 — С. 68–72. [Gibadulina IO, Gibadulin NV. Diagnostic aspects of chronic cholangitis after cholecystectomy. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(6):68–72. (In Russ).]
51. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(2):132–140. doi: 10.1007/s11894-005-0051-8.
52. Nakanuma Y. Tutorial review for understanding of cholangiopathy. *Int J Hepatol.* 2012;2012:547840. doi: 10.1155/2012/547840.
53. Welch RA, Burland V, Plunkett G 3rd, et al. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic Escherichia coli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(26):17020–17024. doi: 10.1073/pnas.252529799.
54. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
55. Simon C, Daniel R. Metagenomic analyses: past and future trends. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(4):1153–1161. doi: 10.1128/AEM.02345-10.
56. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J.* 2013;27(3):1012–1022. doi: 10.1096/fj.12-220806.
57. Dubinkina VB, Ischenko DS, Ulyantsev VI, et al. Assessment of k-mer spectrum applicability for metagenomic dissimilarity analysis. *BMC Bioinformatics.* 2016;17:38. doi: 10.1186/s12859-015-0875-7.
58. Scott AJ, Khan GA. Origin of bacteria in bile duct bile. *Lancet.* 1967;2(7520):790–792. doi: 10.1016/S0140-6736(67)92231-3.
59. Hov JR. *The microbiome and human disease: a new organ of interest in biliary disease.* In: Hirschfield G, Adams D, Liaskou E, editors. *Biliary disease: from science to clinic.* Cham: Springer International Publishing; 2017. P. 85–96. doi: 10.1007/978-3-319-50168-0_5.
60. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014;8(12):1569–1581. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
61. Bolan S, Seshadri B, Talley NJ, Naidu R. Bio-banking gut microbiome samples. *EMBO Rep.* 2016;17(7):929–930. doi: 10.15252/embr.201642572.
62. Tabibian JH, O'Hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(8):901–908. doi: 10.3109/00365521.2014.913189.

63. Mattner J. Impact of microbes on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1864. doi: 10.3390/ijms17111864.
64. Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(2):122–129. doi: 10.1016/j.clinre.2011.08.010.
65. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):157–169. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.003.
66. Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. *Environ Microbiol Rep.* 2015;7(6):874–880. doi: 10.1111/1758-2229.12319.
67. Krastev Z, Vladimirov B, Mateva L, Alexiev A. Quantitative assessment of severity of biliary tract infection. *Hepatogastroenterology.* 1996;43(10):792–795.
68. Darkahi B, Sandblom G, Liljeholm H, et al. Biliary microflora in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(3):262–265. doi: 10.1089/sur.2012.125.
69. Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. The impact of antibiotics on the gut microbiota as revealed by high throughput DNA sequencing. *Discov Med.* 2012;13(70):193–199.
70. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4212–4218. doi: 10.1172/Jci72333.
71. Ecological modeling from time-series inference: insight into dynamics and stability of intestinal microbiota. *PLoS Comput Biol.* 2013;9(12):e1003388. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003388.
72. Глебов К.Г., Котовский А.Е., Дюжева Т.Г. Критерии выбора конструкции эндопротеза для эндоскопического стентирования желчных протоков // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2014. — Т.19. — №2 — С. 55–65. [Glebov KG, Kotovskiy AE, Dyuzheva TG. Criteria for the choice of construction of endoprosthesis for endoscopic biliary stenting. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii.* 2014;19(2):55–65. (In Russ.)]
73. Swidsinski A, Schlien P, Perntaler A, et al. Bacterial biofilm within diseased pancreatic and biliary tracts. *Gut.* 2005;54(3):388–395. doi: 10.1136/gut.2004.043059.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Клабуков Илья Дмитриевич, научный сотрудник отдела передовых клеточных технологий Института регенеративной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** ilya.klabukov@gmail.com, **SPIN-код:** 3388-8859, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-7999>

Людуп Алексей Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом передовых клеточных технологий Института регенеративной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** lyundup@gmail.com, **SPIN-код:** 4954-3004, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-0102-5491>

Дюжева Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом регенеративной хирургии печени и поджелудочной железы Института регенеративной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** dtg679@gmail.com, **SPIN-код:** 7325-2086, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Тягт Александр Викторович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биоинформатики Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА России
Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, **тел.:** +7 (499) 245-94-59, **e-mail:** a.tyakht@gmail.com, **SPIN-код:** 6183-5445, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-7358-2537>

DOI: 10.15690/vramn830

А.А. Баранов^{1, 2}, В.Р. Кучма^{1, 2, 3}, Е.В. Ануфриева⁴, С.Б. Соколова^{1, 3},
Н.А. Скоблина^{1, 3}, А.Р. Вирабова^{2, 3}, А.Ю. Макарова², Е.В. Трофименко^{1, 5},
П.Н. Квилинский⁵, Н.О. Сапунова⁶

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

³ Всероссийское общество развития школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ),
Москва, Российская Федерация

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ Химкинская детская городская поликлиника, Химки, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница»,
Долгопрудный, Российская Федерация

Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях

180

Обоснование. Качество оказания медицинской помощи детям в школах является основой формирования здорового образа жизни и охраны здоровья подрастающего поколения страны. **Цель исследования:** оценка качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях. **Методы.** В статье обсуждаются результаты аудита медицинской помощи в школах разных регионов Российской Федерации. Оценка качества медицинской помощи детям с помощью гармонизированного инструментария Всемирной организации здравоохранения была проведена в 21 школе. **Результаты.** Во всех обследованных школах регионов выявлены похожие, определяющие недостаточное качество медицинской помощи детям проблемы: отсутствие современной региональной нормативно-правовой базы; дефицит кадров и низкая оплата их труда; недостаточное оснащение медицинских блоков школ; неадекватный потребностям детей и общества перечень медицинских услуг, оказываемых в школах; низкая информатизация школьных служб здравоохранения. **Заключение.** Схожесть проблем в разных регионах страны свидетельствует о необходимости наличия общей стратегии их преодоления, которая должна включать образование медицинских работников в сфере охраны и укрепления здоровья обучающихся; определение основных видов медицинской помощи, оказываемых в школах; развитие материально-технической базы медицинских блоков школ и усиление экспертно-аналитической работы в медицинских и педагогических организациях.

Ключевые слова: оценка качества медицинской помощи в школе, школьные службы здравоохранения, Европейская концепция стандартов качества школьных медицинских услуг, критерий качества.

(Для цитирования: Баранов А.А., Кучма В.Р., Ануфриева Е.В., Соколова С.Б., Скоблина Н.А., Вирабова А.Р., Макарова А.Ю., Трофименко Е.В., Квилинский П.Н., Сапунова Н.О. Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях. Вестник РАМН. 2017; 72 (3):180–194. doi: 10.15690/vramn830)

Обоснование

Здоровье и образование органически связаны между собой: здоровые школьники более успешно учатся, добиваются социальных целей, экономического благополучия и хорошего физического состояния в более отдаленные периоды жизни [1, 2]. Системный подход к укреплению здоровья обеспечивают школьные службы здравоохранения (ШСЗ), обладающие широкими возможностями в плане воздействия на многие показатели здоровья и развития детей и подростков [3–5].

Доклад (2010 г.) по результатам опроса, проведенного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), подтвердил доступность услуг ШСЗ в странах-участницах европейского региона. Однако были выявлены и некоторые общие проблемы, с которыми сталкиваются европейские службы: нехватка исследований и доказательств эффективной работы ШСЗ, международных сравнений; большинство стран Евросоюза сообщают о нехватке персонала, неадекватности его обучения; отсутствии четкого разделения профессиональных обязанностей и задач между школьной медсестрой, школьным врачом и семейными врачами; структура и содержание ШСЗ несоизмеримы с потребностями школьников

в отношении здоровья. Это подтолкнуло Европейское региональное бюро ВОЗ в сотрудничестве с Европейским союзом школьной и университетской медицины и здоровья (European Union for School and University Health and Medicine, EUSUHM) к разработке в 2014 г. Европейской концепции стандартов качества школьных медицинских услуг и компетенций для специалистов школьного здравоохранения [6].

Европейская концепция не рекомендует какого-либо конкретного способа организации школьных медицинских услуг, не предписывает единого процесса организации работы медицинских работников или создания фиксированного перечня количественных стандартов: она позволяет странам адаптировать их к своим конкретным потребностям. Основное внимание сосредоточено на характеристике стандартов и должностных обязанностях, навыках и умениях, необходимых для предоставления медицинских услуг в образовательных организациях.

В 2014–2016 гг. Всероссийским обществом развития школьной и университетской медицины и здоровья были гармонизированы европейские и российские подходы к теории и практике оценки оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях, разработаны национальная концепция оценки качества

медицинской помощи обучающимся, а также алгоритм оценки качества организации медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях [7]. Концепция оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях была утверждена на V Национальном конгрессе с международным участием по школьной и университетской медицине (Москва, 10–11 октября 2016 г.) [8].

Оценке качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации посвящены лишь единичные работы [9].

Цель работы — оценка качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях разных регионов Российской Федерации.

Методы

Дизайн исследования

Неконтролируемое исследование качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях в четырех регионах РФ. Выбор регионов для проведения аудита медицинской помощи в школах определялся заинтересованностью местных органов здравоохранения в этой работе. Инициаторами проведения исследования выступили эксперты ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России (далее ННПЦЗД), органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации.

Критерии соответствия

Выбор медицинских и образовательных организаций для аудита осуществлялся региональными структурами на основании наличия медицинских кабинетов в школах и лицензии на осуществление медицинской деятельности в них.

Условия проведения

Оценка качества медицинского обеспечения обучающихся в образовательных учреждениях России согласно подходам ЕвроВОЗ

Для достижения поставленной цели были использованы критерии ВОЗ к оценке медицинских услуг и компетенций для школьного здравоохранения. Ранее оценка качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях России не проводилась.

В основе Концепции лежат критерии качества медицинской помощи обучающимся — показатели, определяющие желаемый или требуемый уровень качества (эффективности) медицинской помощи. Вместе они составляют средства для измерения эффективности работы отделения медицинской помощи обучающимся (ОМПО).

Критерий качества 1. Наличие региональной нормативной базы в сфере здравоохранения и образования, основанной на правах ребенка и определяющей содержание и условия предоставления медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях.

Критерий качества 2. ОМПО благожелательны по отношению к детям и подросткам: обеспечивают социальную справедливость, доступность, доброжелательность, адекватность и эффективность медицинской помощи. Во взаимодействии с родителями ОМПО также благожелательны и доступны.

Критерий качества 3. ОМПО располагают помещениями, оснащением, кадрами на уровне не ниже рекомендованного Минздравом России¹. Организация и управление работой ОМПО позволяют достигать поставленных целей.

¹ Приказ Минздрава России от 5 ноября 2013 г. № 822н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях».

A.A. Baranov¹, V.R. Kuchma^{1, 2, 3}, E.V. Anufrieva⁴,
S.B. Sokolova^{1, 3}, N.A. Skoblina¹, A.R. Virabova², A.Yu. Makarova², E.V. Trofimenko^{1, 5},
P.N. Kvilinskiy⁵, N.O. Sapunova⁶

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health,
Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Russian Society of School and University Health and Medicine,
Moscow, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁵ Khimki City Children's Clinic, Khimki, Russian Federation

⁶ Dolgoprudny Central City Hospital, Dolgoprudny, Russian Federation

Quality Evaluation of Healthcare Services in Schools

Background: School healthcare service standards and quality are the crucial factors for a development of a healthy lifestyle health of younger generation of the country. The goal of the study is an evaluation of the health care quality in schools. **Methods:** The paper discusses the evaluation of the quality of health care which is provided for school children in different parts of Russia. Assessment of the school health services is performed using the unified WHO recommendations in 21 schools. **Results:** The study revealed the similar pattern of problems concerning health services in schools located in different regions of the country, specifically: the absence of modern federal rules; shortage of medical professionals and their low salary; insufficient medical equipment; inadequate list of medical services. **Conclusions:** This study gives the evidence for the necessity to develop a general strategy of measures to be implemented to solve the problems. The measures should include the regular trainings of medical professionals, determination of the list of basic services to be provided in schools, improvement of the medical equipment.

Key words: school health services; health care department for students; European framework of quality standards of school health services and competences for school health professionals; quality indicator.

(For citation: Baranov AA, Kuchma VR, Anufrieva EV, Sokolova SB, Skoblina NA, Virabova AR, Makarova AYU, Trofimenko EV, Kvilinskiy PN, Sapunova NO. Quality Evaluation of Healthcare Services in Schools. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (3):180–194. doi: 10.15690/vramn830)

Критерий качества 4. Сотрудничество ОМПО с учителями, администрацией школы, родителями и детьми, медицинскими организациями по месту жительства детей, а также с членами местных общественных организаций и отдельными заинтересованными лицами, территориальными отделениями РОШУМЗ на основе четко определенных соответствующих полномочий.

Критерий качества 5. Работники ОМПО имеют четко обозначенные должностные обязанности, адекватные знания и умения, а также приверженность обеспечению качества оказания медицинской помощи обучающимся.

Критерий качества 6. Определен перечень услуг ОМПО, основанный на приоритетных задачах общественного здравоохранения, подкрепленный научными знаниями, охватывающий как популяционные, так и индивидуальные потребности обучающихся.

Критерий качества 7. Существует система безопасного хранения, управления и использования индивидуальных медицинских данных, мониторинга тенденций в состоянии здоровья детей, оценки качества работы ОМПО, в т.ч. структуры отделения, и возможность исследовательской (научной) деятельности.

Оценка качества медицинской помощи обучающимся в школе является важным этапом в работе по ее совершенствованию, разработке дорожных карт медицинских организаций по медицинскому обеспечению детей в образовательных организациях.

Продолжительность исследования

Аудит медицинской помощи обучающимся был проведен в медицинских и образовательных организациях Москвы, Московской области, Нового Уренгоя и Свердловской области в период с февраля по декабрь 2016 г.

Описание методики исследования

Аудит качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях

Аудит во всех включенных в проект медицинских и образовательных организациях был проведен непосредственно в образовательных организациях при помощи инструментария РОШУМЗ «Протокол оценки качества медицинской помощи обучающимся», предложенного Минздраву России РОШУМЗ [7].

Аудит осуществлялся экспертами ННПЦЗД и главными специалистами по школьной медицине, гигиене детей и подростков субъектов Российской Федерации. Начало исследований предусматривало тренинги экспертов по методикам работы с протоколом и интервьюирование персонала и родителей в школах.

Аудит предполагает работу эксперта в школе в течение не менее 1 дня. В начале исследования представителям администрации школы и медицинской организации, всем заинтересованным сотрудникам (заведующие ОМПО, завучи школ, классные руководители и т.д.) были разъяснены цели предстоящей работы и отсутствие каких-либо административных последствий по результатам аудита. По протоколу, эксперты оценивают наличие и использование необходимого оборудования в медицинском блоке школы. Основным принципом работы является доброжелательность. Проведение аудита при помощи протокола подразумевает оценку следующих сфер деятельности ОМПО:

- 1) наличие региональной нормативной базы в сфере здравоохранения и образования (1 критерий);
- 2) ОМПО благожелательны по отношению к детям и подросткам: обеспечивают социальную справедливость, доступность, доброжелательность, адекват-

ность и эффективность медицинской помощи. Во взаимодействии с родителями ОМПО также благожелательны и доступны (23 критерия);

- 3) ОМПО располагают помещениями, оснащением, кадрами на уровне, не ниже рекомендованного Минздравом России. Организация и управление работой ОМПО позволяют достигать поставленных целей (62 критерия);
- 4) сотрудничество ОМПО с учителями, администрацией школы, родителями и детьми, медицинскими организациями по месту жительства детей, а также с членами местных общественных организаций и отдельными заинтересованными лицами, территориальными отделениями РОШУМЗ на основе четко определенных соответствующих полномочий (18 критериев);
- 5) работники ОМПО имеют четко обозначенные должностные обязанности, адекватные знания и умения, а также приверженность обеспечению качества оказания медицинской помощи обучающимся (17 критериев);
- 6) определен перечень услуг ОМПО, основанный на приоритетных задачах общественного здравоохранения, подкрепленный научными знаниями, охватывающий как популяционные, так и индивидуальные потребности обучающихся (24 критерия);
- 7) существует система безопасного хранения, управления и использования индивидуальных медицинских данных, мониторинга тенденций в состоянии здоровья детей, оценки качества работы ОМПО, в т.ч. структуры отделения, и возможность исследовательской (научной) деятельности (6 критериев).

Перечень изучаемых критериев представлен в Приложении.

По каждой из 7 групп критериев определяется балл — 0, 1, 2 и 3, где:

- 0 — полное отсутствие соответствующих показателей;
- 1 — установлено наличие менее 1/4 показателей;
- 2 — установлено наличие от 1/4 до 3/4 показателей, содержащихся в стандарте качества;
- 3 — установлено наличие 3/4 и более показателей, содержащихся в стандарте качества.

Баллы по 7 группам суммируются, и вычисляется средний балл по обследованной образовательной организации.

Средний балл менее 1 (единицы) свидетельствует практически об отсутствии системы оказания медицинской помощи в образовательной организации.

Оценка со средним баллом от 1 до 1,5 требует оперативного вмешательства и устранения выявленных отрицательных показателей качества медицинской помощи обучающимся.

Два и более балла позволяют в плановом порядке работать над повышением качества медицинской помощи учащимся в образовательной организации.

По результатам аудита в каждом образовательном учреждении и каждой медицинской организации составляется конкретный план действий со сроками выполнения и ответственными лицами, персонал максимально позитивно мотивируется на выполнение дорожной карты.

Этическая экспертиза

Протокол проведения оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях был разработан экспертами РОШУМЗ и ННПЦЗД на основании рекомендаций ЕвроВОЗ и EUSUNM. Исследование выполнено в полном соответствии с Хельсинской

декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и одобрено Локальным комитетом по биомедицинской этике. Проведение исследования «Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях» одобрено Независимым этическим комитетом РОШУМЗ 14 февраля 2016 г., протокол № 1.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 корпорации StatSoft Inc. (США). Характеристика качественных показателей представлена средним, минимальным и максимальным значениями; для количественных показателей вычисляли среднюю величину. Исследование не являлось сравнительным, и значимость различий не определялась.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Оценка качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях была проведена в 21 школе четырех регионов РФ:

- регион 1 (в г. Москве) — 2 школы;
- регион 2 (Московская область) — 8 школ;
- регион 3 (Свердловская область) — 10 школ;
- регион 4 (Новый Уренгой) — 1 школа.

Число обучающихся в обследованных школах составило 13 802 человека.

Основные результаты исследования

Оценка качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях свидетельствует о практически идентичной ситуации во всех школах вне зависимости от региона их расположения (табл.).

Национальная нормативная база в сфере здравоохранения и образования основана на правах ребенка и определяет содержание и условия предоставления медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях, опирается на государственную политику в интересах детей. Начало ее формированию положено Указом Президента Российской Федерации от 1 июня 1992 г. № 543 «О первоочередных мерах по реализации Всемирной декларации об обеспечении выживания, защиты и развития детей в 90-е гг.» и Постановлением Совета Министров Правительства Российской Федерации от 23.08.1993 № 848 «О реализации Конвенции ООН о правах ребенка и Всемирной декларации об обеспечении выживания, защиты и развития детей». Правовой

Таблица. Результаты оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях: средний балл по каждой группе критериев и суммарный средний балл для всех школ, шкала 0–3 балла

Критерии качества медицинской помощи	Регион				Средний балл по всем регионам
	1 n=2	2 n=8	3 n=10	4 n=1	
Наличие региональной нормативной базы в сфере здравоохранения и образования	0	0	3	0	0,75
ОМПО благожелательны по отношению к детям и подросткам: обеспечивают социальную справедливость, доступность, доброжелательность, адекватность и эффективность медицинской помощи. Во взаимодействии с родителями ОМПО также благожелательны и доступны	2,5	2,6	2,75	2	2,47
ОМПО располагают помещениями, оснащением, кадрами на уровне не ниже рекомендованного Минздравом России. Организация и управление работой ОМПО позволяют достигать поставленных целей	2,5	2	2,75	2	2,32
Сотрудничество ОМПО с учителями, администрацией школы, родителями и детьми, медицинскими организациями по месту жительства детей, а также с членами местных общественных организаций и отдельными заинтересованными лицами	2,5	2	2,8	2	2,33
Работники ОМПО имеют четко обозначенные должностные обязанности, адекватные знания и умения, а также приверженность обеспечению качества оказания медицинской помощи обучающимся	2,5	2,3	2,5	1	2,08
Определен перечень услуг ОМПО, основанный на приоритетных задачах общественного здравоохранения, подкрепленный научными знаниями, охватывающий как популяционные, так и индивидуальные потребности обучающихся	3	2,5	2,5	2	2,5
Существует система безопасного хранения, управления и использования индивидуальных медицинских данных, мониторинга тенденций в состоянии здоровья детей, оценки качества работы ОМПО, в т.ч. структуры отделения, и возможность исследовательской (научной) деятельности	1	1	1	1	1
Средний балл по региону	2,0	1,92	2,48	1,43	1,93

Примечание. n — число школ в регионе, где был проведен аудит. Индикаторы, выделенные полужирным шрифтом, имеют средний балл < 1,5. ОМПО — отделение медицинской помощи обучающимся.

основой обеспечения охраны и укрепления здоровья детей школьного возраста в России являются Конституция Российской Федерации, законы Российской Федерации, указы Президента Российской Федерации, постановления Правительства Российской Федерации, законодательные акты субъектов Российской Федерации, ведомственные нормативно-правовые документы, постановления глав администрации и местного самоуправления.

Лишь в Свердловской области сформирована региональная нормативно-правовая база для оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях. В 2009 г. Правительством Свердловской области утверждена Концепция «Совершенствование организации медицинской помощи учащимся общеобразовательных учреждений в Свердловской области на период до 2025 года» от 26.06.2009 № 737-ПП. Налажено эффективное межведомственное взаимодействие Министерства здравоохранения, Министерства общего и профессионального образования, Роспотребнадзора по Свердловской области. Разработаны и внедрены совместные приказы, направленные на улучшение координации деятельности и согласованности проводимых мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья школьников.

В настоящее время во всех регионах все медицинские работники образовательных организаций переведены в штат детских поликлиник и работают в медицинских кабинетах школ, прошедших процедуру лицензирования.

ОМПО благожелательны по отношению к детям и подросткам, обеспечивают социальную справедливость, доступность, доброжелательность, адекватность и эффективность медицинской помощи. Во взаимодействии с родителями ОМПО также благожелательны и доступны.

По результатам проведенного аудита установлено, что в 40% школ помещения для оказания медицинской помощи расположены не на первом этаже, располагаются не единым блоком, отсутствуют помещения для хранения уборочного инвентаря, туалет. Это обусловлено проектами существующих зданий школ. Оснащение медицинских кабинетов в целом соответствует требованиям стандарта, однако в 10% случаев в медицинских кабинетах отсутствует персональный компьютер, в 20% — принтер, в 40% нет доступа к сети Интернет с рабочего места для получения новой информации, а также к нормативно-правовой базе, в т.ч. федеральным рекомендациям оказания медицинской помощи обучающимся.

Не отрегулированы вопросы лекарственного обеспечения медицинских блоков школ: отсутствуют перечни посиндромной укладки медикаментов и перевязочных материалов для оказания неотложной медицинской помощи детям в образовательных организациях; аптечки для пищеблока, физкультурных залов, кабинетов технологий; аптечки для спортивных соревнований и турпоходов школьников. Педагогические и медицинские работники не имеют навыков оказания экстренной и неотложной помощи.

В Свердловской области и Новом Уренгое закуплены переносные аппаратно-программные комплексы для скрининговой оценки уровня психофизиологического и соматического здоровья (АКДО, АСПОН, АРМИС): данные комплексы находятся в поликлиниках и могут быть использованы при необходимости медицинскими работниками ОМПО. Недостаточное их использование до недавнего времени было обусловлено нерешенным во-

просом оплаты данных осмотров, однако с 2017 г. этот вид осмотров подлежит оплате за счет средств обязательного медицинского страхования.

Практически во всех школах недостаточно наглядных печатных учебных материалов по сохранению и укреплению здоровья, комплектов для пропаганды здорового образа жизни. В этой связи областным центрам медицинской профилактики рекомендовано оказывать методическую поддержку ОМПО в данном направлении и активизировать работу по подготовке материалов по сохранению и укреплению здоровья школьников.

В 20% школ, подлежащих аудиту, дополнительно организованы стоматологические кабинеты, которые оказывают помощь не только учащимся образовательного учреждения, на базе которого они размещены, но и ученикам близлежащих школ и воспитанникам детских садов. Медицинская помощь оказывается врачами-стоматологами детской больницы в ежедневном режиме.

Особое место в профилактической работе образовательных организаций, на наш взгляд, должно отводиться кабинетам здоровья в школах. В настоящее время в Свердловской области реализуется совместный с Министерством общего и профессионального образования проект по работе кабинетов здоровья в школах. Результаты аудита показали, что в тех школах, где работают кабинеты здоровья в образовательных организациях, лучше организована профилактическая работа со школьниками, медицинский и педагогический персонал в должной мере обеспечен современными печатными материалами для осуществления профилактической работы.

Свой вклад вносит и активное взаимодействие с клиникой, дружественной к молодежи, кабинетами медико-социальной помощи детской поликлиники. В муниципальном образовании, где есть клиника, дружественная к молодежи, сотрудники клиники сами активно выходят в школы для работы с детьми, также привлекают заинтересованных подростков в клинику, организуют работу по профориентации школьников, работу с волонтерами. Для учеников и родителей на стендах школ размещена информация о работе клиники, дружественной к молодежи. Медицинские работники ОМПО привлекают врачей-специалистов поликлиники для проведения уроков здоровья, бесед со школьниками. Наиболее активное взаимодействие выстроено с врачами гинекологами, стоматологами; привлекаются работники центра СПИД. Несмотря на наличие во всех обследованных школах психолога, медицинские работники ОМПО сотрудничают с психологами кабинетов медико-социальной помощи детских поликлиник. На базе одной из школ работает психолого-медико-педагогическая комиссия.

По результатам проведенной оценки качества организации и оказания медицинской помощи в школах установлено, что в 70% образовательных учреждений налажено эффективное взаимодействие медицинских работников ОМПО с администрацией школы и педагогическим персоналом. Во всех образовательных организациях разрабатываются совместные планы мероприятий по охране и укреплению здоровья обучающихся, пропаганде здорового образа жизни; медицинским работникам выделяется время для предоставления услуг ОМПО, педагоги осуществляют помощь при информировании родителей о проводимых медицинских осмотрах.

На сайтах школ размещается информация о медицинском работнике, времени работы медицинского кабинета. Также на сайтах 30% проверенных школ есть

специальные разделы для учеников и родителей, где медицинский работник размещает актуальную информацию по вопросам сохранения и укрепления здоровья, профилактике инфекционных заболеваний, памятки для родителей; существует отдельный раздел для учителей с информацией для проведения лекций, уроков здоровья. Однако не всегда медицинские работники дают рекомендации и консультируют педагогов при подготовке занятий по вопросам сохранения и укрепления здоровья. Только 70% педагогов довольны взаимодействием с медицинским работником по данному разделу работы.

Родители в целом положительно оценивают качество оказываемой медицинской помощи в школах, однако 20% из них не устраивает время работы медицинского кабинета, около 30% не имеют полной информации об оказываемой медицинской помощи обучающимся, столько же родителей отметили, что медицинские работники не сотрудничают с ними в решении вопросов планирования мероприятий по укреплению здоровья обучающихся, при этом более 40% не заинтересованы в таком сотрудничестве.

Одной из актуальных проблем качества оказания медицинской помощи обучающимся является отсутствие преемственности в работе и обмена информацией о здоровье несовершеннолетних с участковыми врачами-педиатрами. Так, зачастую медицинский работник школы не имеет актуальной информации о состоянии здоровья ребенка (перенесенных заболеваниях, травмах, операциях, госпитализации), так как родители часто не предоставляют эту информацию в школу. В свою очередь, участковый педиатр не всегда своевременно получает сведения о результатах проведенного профилактического медицинского осмотра, необходимости направления ребенка на дополнительные обследования и консультации узких специалистов.

Для решения данной проблемы в Свердловской области с 2017 г. отрабатывается пилотный проект по организации медицинского электронного документооборота между медицинскими организациями и медицинскими кабинетами на базе общеобразовательных учреждений Свердловской области на основе ведения единой электронной медицинской карты. Реализация данного проекта, по нашему мнению, позволит значительно улучшить взаимодействие между медицинскими работниками ОМПО и участковыми врачами-педиатрами медицинских организаций, на обслуживании которых находится несовершеннолетний.

Четко обозначенные должностные обязанности работников ОМПО, их адекватные знания и умения, а также приверженность обеспечению качества оказания медицинской помощи обучающимся — важный критерий качества медицинской помощи.

Перечень услуг ОМПО, основанный на приоритетных задачах общественного здравоохранения, подкрепленный научными знаниями, охватывающий как популяционные, так и индивидуальные потребности обучающихся, позволяет судить о качестве оказания медицинской помощи и является одним из важных критериев.

Минимальный перечень услуг должен включать:

- информирование о правах детей в сфере охраны и укрепления здоровья;
- укрепление здоровья и обеспечение успешного обучения на индивидуальном и групповом уровнях в таких областях, как вопросы физического, социального и эмоционального развития детей и подростков;

питание и физическая активность; гигиена полости рта; употребление алкоголя, табакокурение и употребление наркотиков; сексуальное и репродуктивное здоровье; психическое здоровье и благополучие; профилактика травматизма и насилия;

- защиту ребенка (в т.ч. от противоправных действий);
- деятельность, направленную на повышение уровня санитарно-эпидемиологического благополучия образовательных организаций;
- противоинфекционные мероприятия, в т.ч. контроль за индивидуальной и массовой иммунизацией;
- раннее выявление медицинских и социальных проблем, в т.ч. состояний, которые оказывают влияние на обучение;
- услуги для детей с хроническими состояниями и особыми медицинскими потребностями с предоставлением консультирования на индивидуальном и школьном уровнях;
- осведомленность о потребностях наиболее уязвимых детей;
- раннее выявление проблем с гигиеной ротовой полости и своевременное направление к специалистам.

Во всех муниципальных образованиях, в детских поликлиниках созданы отделения организации медицинской помощи несовершеннолетним. В каждом отделении утверждены должностные инструкции персонала ОМПО, однако по ряду позиций они нуждаются в уточнении и корректировке. Так, например, в связи с часто возникающими вопросами контроля за питанием как со стороны медицинских работников ОМПО, так и со стороны администрации образовательных организаций разработан совместный приказ Министерства здравоохранения, Министерства общего и профессионального образования, Роспотребнадзора по Свердловской области, которым внедряется Алгоритм контроля пищеблока образовательной (оздоровительной) организации медицинским работником с целью профилактики инфекционных заболеваний и пищевых отравлений и Порядок межведомственного взаимодействия при выявлении нарушений санитарно-гигиенических требований к организации питания в образовательных организациях.

Ситуация с обеспеченностью медицинскими кадрами в целом соответствует таковой по регионам. Оказание медицинской помощи в проверяемых образовательных организациях осуществляется фельдшерами и медицинскими сестрами. При этом укомплектованность фельдшерами составляет 87%, а медицинскими сестрами — только 28%, что значительно ниже рекомендуемого Минздравом норматива (Приказ Министерства здравоохранения № 822-н от 05.11.2013). В обследованных регионах в штатах медицинских организаций отсутствуют врачи по гигиене детей и подростков, что существенно влияет на качество профилактической работы в школах.

Уровень оплаты труда медицинских работников ОМПО значительно разнится в зависимости от медицинской организации и уступает заработной плате медицинских работников участковой службы что, несомненно, сказывается и на обеспеченности кадрами. Только в одном муниципальном образовании руководитель медицинской организации реализует различные мероприятия, направленные на привлечение и удержание кадров для работы в ОМПО. В целом руководители медицинских организаций ожидают в 2017 г. большой приток врачей первичного звена и готовы принимать

молодых специалистов не только в участковую службу, но и в ОМПО. Также ожидается высвобождение фельдшеров, ранее замещавших должности участковых врачей-педиатров, что должно изменить в лучшую сторону кадровую ситуацию в ОМПО.

Медицинские работники имеют возможность повышать свой профессиональный уровень, однако в регионах не были разработаны специальные программы для врачей-педиатров и фельдшеров по вопросам организации и оказания медицинской помощи в образовательных организациях и охраны здоровья обучающихся.

Заведующие отделениями ОМПО осуществляют кураторскую деятельность персонала ОМПО, результаты доводятся до сведения сотрудников, однако стоит отметить, что в целом в медицинских организациях отсутствует выстроенная система внутреннего контроля качества оказания медицинской помощи обучающимся, отсутствуют критерии оценки. Необходимо разработать систему внутреннего контроля качества и критерии оценки работы медицинского персонала ОМПО.

Во всех проверяемых образовательных организациях отсутствуют системы безопасного хранения, управления и использования индивидуальных медицинских данных, мониторинга тенденций состояния здоровья. Необходимо обеспечить защищенный доступ к электронным медицинским картам медицинским работникам ОМПО с рабочих мест в образовательных организациях, что, несомненно, приведет к улучшению взаимодействия между медицинскими работниками и повышению качества оказываемой медицинской помощи обучающимся.

В целом система оказания медицинской помощи обучающимся в обследованных образовательных организациях оценивается как удовлетворительная и позволяет в плановом порядке работать над повышением качества оказываемой медицинской помощи обучающимся.

Обсуждение

Результаты аудита качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях в четырех регионах страны свидетельствуют о проблемах, определяющих недостаточное качество медицинской помощи детям в школах. В обсуждении целесообразно сконцентрироваться на основных проблемах, разрешение которых будет содействовать развитию и совершенствованию школьных служб здравоохранения.

1. Отсутствие региональной нормативно-правовой базы оказания медицинской помощи детям в период их пребывания в образовательных организациях

Большинство территорий пользуется нормативно-правовыми документами Министерства здравоохранения Российской Федерации, которые имеют рекомендательный характер. Это не только позволяет органам исполнительной власти субъектов в сфере здравоохранения, ссылаясь на объективные трудности, не принимать действенных мер по развитию школьного здравоохранения, но и затрудняет контроль работы в этой сфере. Наличие региональной, да и муниципальной нормативно-правовой базы чрезвычайно важно в виду комплексности проблем оказания медицинской помощи обучающимся, необходимости тесного взаимодействия представителей различных секторов (здравоохранения, образования, социальной защиты, физической культуры и спорта, культуры, средств массовой информации и др.).

2. Дефицит медицинских работников ОМПО, низкая оплата их труда и недостаточное оснащение медицинских блоков школ

Во всех субъектах Российской Федерации отмечается дефицит медицинских работников ОМПО, явное преобладание среди них специалистов со средним медицинским образованием. В большинстве субъектов врачи-педиатры вынуждены работать со значительной нагрузкой, нередко выполняя в различных организациях работу на 1,5–3 ставки. Соотношение числа врачей и медицинских сестер в образовательных учреждениях свидетельствует о сохраняющейся негативной тенденции сокращения числа врачей-педиатров по отношению к среднему медицинскому персоналу. Уровень заработной платы врачей и медицинских сестер не адекватен выполняемой работе и резко уступает зарплатам коллег, работающих на участках. До настоящего времени врачи по гигиене детей и подростков так и не стали реальными участниками команд школьного здравоохранения.

Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения следует решить вопросы лекарственного обеспечения медицинских блоков школ (аптечки для медицинских кабинетов, пищеблоков, физкультурных залов, кабинетов технологий, а также на время спортивных соревнований и турпоходов) в соответствии с перечнями посиндромных упадков медикаментов и перевязочных материалов для оказания неотложной медицинской помощи детям, во всех образовательных организациях.

Медицинские работники ОМПО имеют недостаточный уровень профессиональной подготовки по использованию новых технологий ранней диагностики и профилактики заболеваний, распространенных среди обучающихся, отклонений в их физическом и психическом развитии, знаний и навыков по оказанию экстренной и неотложной помощи.

Переподготовка медицинских кадров по вопросам оказания медицинской помощи обучающимся предполагает, прежде всего, обучение преподавательского состава кафедр, занятых постоянным профессиональным образованием школьных врачей по новой современной учебной программе, а также использование дистанционных форм обучения.

3. Неадекватный потребностям детей и общества перечень медицинских услуг, оказываемых в школах

Перечень медицинских услуг, оказываемых в образовательных учреждениях, весьма ограничен и не нацелен:

- на выявление и мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (табакокурение, повышенное артериальное давление, нерациональное питание, потребление алкоголя, низкая физическая активность, избыточная масса тела и ожирение);
- скрининг-диагностику с целью раннего выявления нарушений физического развития, зрения, слуха, осанки, уплощения стоп и плоскостопия, невротических расстройств и расстройств поведения, артериальной гипертензии у обучающихся;
- организацию ежегодных профилактических медицинских осмотров обучающихся; анализ с использованием Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) полученных по результатам профилактических медицинских осмотров данных и организацию профилактики заболеваний и оздоровления обучающихся;
- гигиеническую диагностику условий и организации воспитания и обучения (микроклимат, освещенность,

соответствие мебели росту обучающихся, расписание занятий и внеурочной деятельности); гигиеническую оценку организации питания, физического воспитания, трудового обучения;

- информирование обучающихся и их родителей о факторах риска для их здоровья, формирование мотивации к ведению здорового образа жизни.

4. Низкая информатизация школьных служб здравоохранения

Отделения медицинской помощи обучающимся не имеют систем безопасного хранения, управления и использования индивидуальных медицинских данных, что делает невозможным мониторинг тенденции в состоянии здоровья детей, оценку качества работы ОМПО, в т.ч. структуры отделения, и исследовательскую деятельность.

Ограничение исследования

Проведение исследования по единому протоколу и алгоритму оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях четырех регионов РФ явилось определяющим фактором отсутствия ограничений исследования, способных существенным образом повлиять на выводы и заключение данной работы.

Заключение

Анализ оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях в разных регионах страны показал идентичные проблемы, определяющие недостаточное качество оказания медицинской помощи детям в школах. К ним относятся отсутствие современной региональной нормативно-правовой базы; дефицит кадров и низкая оплата их труда, недостаточное оснащение медицинских блоков школ, неадекватный потребностям детей и общества перечень медицинских услуг, оказываемых в школах; низкая информатизация школьных служб здравоохранения. Схожесть проблем в различных регионах страны свидетельствует о необходимости наличия общей стратегии их преодоления, которая должна включать образование медицинских работников, определение основных видов медицинской помощи, оказываемых в школах, развитие материально-технической базы медицинских блоков школ и усиление экспертно-аналитической работы в медицинских и педагогических организациях.

Алгоритм и технологии оценки качества оказания медицинской помощи обучающимся могут использоваться как непосредственно медицинскими организациями и учреждениями, так и в форме независимого аудита качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях².

Для совершенствования оказания медицинской помощи обучающимся в условиях реформирования школьного здравоохранения и усиления межведомственного взаимодействия необходимы актуализация законов Российской Федерации «Об образовании в Российской Федерации» (№ 273-ФЗ) и «Об охране здоровья граждан» (№ 323-ФЗ), реальное претворение в жизнь отечественной концепции единого профилактического пространства для детей и подростков.

Источник финансирования

Аудит медицинской помощи детям в образовательных организациях проведен по инициативе экспертов ННПЦЗД и членов Профильной комиссии Минздрава России по школьной медицине, гигиене детей и подростков. Подготовка публикации осуществлена на личные средства авторов.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

О вкладе каждого автора в данную публикацию

Работа обобщает труд коллективов медицинских и образовательных организаций. Проведение аудитов и последующая образовательная деятельность в регионах как медицинскими, так и педагогическими работниками, контроль за выполнением дорожных карт предполагают участие многих специалистов в каждой из заинтересованных территорий. В список авторов публикации включены только те специалисты, которые непосредственно участвовали в осуществлении проекта, начиная от его организации и заканчивая последующим мониторингом.

А.А. Баранов, В.Р. Кучма — руководители и непосредственные координаторы проекта, разработчики концепции и алгоритма аудитов медицинской помощи детям в школе; **Е.В. Ануфриева** — инициатор и основной координатор региональной части проекта, непосредственный участник аудитов в Свердловской области; **С.Б. Соколова** — инициатор и основной координатор региональной части проекта, непосредственный разработчик концепции и алгоритма аудитов медицинской помощи детям в школе; **Н.А. Скоблина** — непосредственный участник аудитов в Московской области; **А.Р. Вирабова** — непосредственный участник аудитов в Москве; **А.Ю. Макарова** — разработчик концепции оценки качества медицинской помощи детям в школе, непосредственный участник аудитов в Москве; **Е.В. Трофименко** — инициатор и координатор региональной части проекта, непосредственный участник аудитов в Московской области; **П.Н. Квилинский** — инициатор и основной координатор региональной части проекта в Московской области; **Н.О. Сапунова** — непосредственный участник аудитов в Московской области.

Выражение признательности

Настоящая публикация представляет первые результаты аудита качества медицинской помощи детям в школах РФ, целью которого является совершенствование школьного здравоохранения, приведение его в соответствие с международными нормами и принципами доказательной медицины. Авторы выражают признательность и благодарность за сотрудничество и административную поддержку департаментам здравоохранения регионов, где был проведен аудит, а также врачам и педагогам образовательных организаций, участвовавшим в работе.

2 Приказ Минздрава России от 3 марта 2016 г. № 136 «Об организации работ по независимой оценке качества оказания услуг медицинскими организациями».

ЛИТЕРАТУРА

1. schools-for-health.eu [интернет]. Школы содействия здоровью: факты для эффективных действий. Информационный бюллетень. [Shkoly sodeistviya zdorov'yu: fakty dlya effektivnykh deistvii. Informatsionnyi byulleten'. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.schools-for-health.eu/uploads/files/SHE-Factsheet2%20RU-v2.pdf>. Ссылка активна на 15.05.2017.
2. Школы здоровья в России: принципы и организация работы. Мониторинг развития и эффективность. / Под ред. Кучмы В.Р. — М.: Просвещение; 2012. — 253 с. [Shkoly zdorov'ya v Rossii: printsipy i organizatsiya raboty. Monitoring razvitiya i effektivnost'. Ed by Kuchma VR. Moscow: Prosveshchenie; 2012. 253 p. (In Russ.)]
3. Соколова С.Б. Европейские школьные службы здравоохранения // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. — 2016. — №1 — С. 53–60. [Sokolova SB. School health services in Europe. *Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya*. 2016;1:53–60. (In Russ.)]
4. Кучма В.Р. Модель организации медицинской помощи обучающимся // *Российский педиатрический журнал*. — 2014. — Т.17. — №6 — С. 40–44. [Kuchma VR. Model for the organization of health care for students. *Russian journal of pediatrics*. 2014;17(6):40–44. (In Russ.)]
5. Кучма В.Р. Роль гигиенической науки в профилактике болезней и состояний детей, обусловленных обучением и воспитанием // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. — 2015. — №3 — С. 4–9. [Kuchma VR. The role of hygienic science in prevention of diseases and children's states due to training and education. *Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya*. 2015;(3):4–9. (In Russ.)]
6. euro.who.int [интернет]. Европейская концепция стандартов качества школьных медицинских услуг и компетенций для специалистов школьного здравоохранения. [European framework for quality standards in school health services and competences for school health professionals. (In Russ.)] Доступно по: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/261890/European-framework-for-quality-standards-in-school-health-services-and-competences-for-school-health-professionals-Rus.pdf. Ссылка активна на 15.05.2017.
7. Гармонизация европейских и российских подходов к теории и практике оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях. Концепция оценки качества медицинской помощи обучающимся: Руководство. / Под ред. Кучмы В.Р. — М.: ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России; 2016. — 85 с. [Garmonizatsiya evropeiskikh i rossiiskikh podkhodov k teorii i praktike otsenki kachestva meditsinskoi pomoshchi obuchayushchimsya v obrazovatel'nykh organizatsiyakh. Kontseptsiya otsenki kachestva meditsinskoi pomoshchi obuchayushchimsya: Rukovodstvo. Ed by Kuchma VR. Moscow: FGAU «NCZD» Minzdrava Rossii; 2016. 85 p. (In Russ.)]
8. Соколова С.Б., Кучма В.Р. Концепция оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2016. — №8 — С. 8–12. [Sokolova SB, Kuchma VR. Framework for quality of the health care in educational organization. *ZNiSO*. 2016;(8):8–12. (In Russ.)]
9. Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т.71. — №3 — С. 214–223. [Baybarina EN, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn688.

188

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баранов Александр Александрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, почетный заведующий кафедрой педиатрии с курсом детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-70-01, e-mail: Baranov@nczd.ru, SPIN-код: 3570-1806, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Кучма Владислав Ремирович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАУ «ННПЦЗД», директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «ННПЦЗД», заведующий кафедрой гигиены детей и подростков педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 917-48-31, e-mail: vrkuchma@mail.ru, SPIN-код: 7260-7620, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1410-5546>

Ануфриева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Релина, д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-61, e-mail: elena@list.ru, SPIN-код: 9572-7395, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2727-2412>

Соколова Светлана Борисовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «ННПЦЗД»
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 917-48-31, e-mail: s-s-b@mail.ru, SPIN-код: 3344-9601, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5895-4577>

Скоблина Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «ННПЦЗД»
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 917-48-31, e-mail: mailto:skoblina_dom@mail.ru, SPIN-код: 4269-6361, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7348-9984>

Виравова Анна Рафаиловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены детей и подростков педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
 Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5, стр. 5, тел.: +7 (495) 917-77-87, e-mail: annaviravova@yandex.ru, SPIN-код: 5125-0129, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7508-9159>

Макарова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гигиены детей и подростков педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
 Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5, стр. 5, тел.: +7 (495) 917-77-87, e-mail: mau.kaf@yandex.ru, SPIN-код: 1781-6051, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0178-0574>

Трофименко Елена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «ННПЦЗД», заместитель главного врача ГБУЗ МО «Химкинская детская городская поликлиника»
 Адрес: 141400, Химки, ул. Парковая, д. 11, тел.: +7 (495) 571-74-64, e-mail: lena.trofimenko2014@yandex.ru, SPIN-код: 3865-9678, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9595-7109>

Кеилинский Павел Николаевич, главный врач ГБУЗ МО «Химкинская детская городская поликлиника»
 Адрес: 141400, Химки, ул. Парковая, д. 11, тел.: +7 (495) 571-74-64, e-mail: hdgp@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3477-0519>

Сапунова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, заведующая Центром медицинской профилактики ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница»
 Адрес: 141707, Московская область, Долгопрудный, ул. Спортивная, д. 5, корп. 1, тел.: +7 (495) 576-73-55, e-mail: cmp_sapunova@mail.ru, SPIN-код: 7459-1872, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0178-0574>

Перечень изучаемых критериев качества медицинской помощи обучающимся
в образовательных организациях

№	Критерий качества
1.1	Критерий качества 1 Наличие региональной нормативной базы в сфере здравоохранения и образования, основанной на правах ребенка и определяющей содержание и условия предоставления медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях
	Критерий качества 2 ОМПО благожелательны по отношению к детям и подросткам: обеспечивают социальную справедливость, доступность, доброжелательность, адекватность и эффективность медицинской помощи. Во взаимодействии с родителями ОМПО также благожелательны и доступны
2.1	Социальная справедливость Медицинская помощь, предоставляемая ОМПО, оказывается всем обучающимся вне зависимости от их социального статуса
2.2	Медицинский персонал ОМПО относится ко всем детям и подросткам с одинаковой заботой и уважением, независимо от их социального положения ³
2.3	Другой персонал ОМПО относится ко всем детям и подросткам с одинаковой заботой и уважением, независимо от их социального положения
2.4	Доступность Медицинская помощь, оказываемая персоналом ОМПО, бесплатна
2.5	ОМПО предлагают удобные часы работы ³
2.6	Обеспечено ежедневное присутствие медицинского персонала в образовательных организациях
2.7	Обучающиеся хорошо информированы о медицинских услугах, доступных для них, и процедурах доступа к ним ³
2.8	Родители осведомлены о тех преимуществах, которые дети и подростки получают, имея доступ к школьным медицинским услугам, и поддерживают оказание этих услуг ³
2.9	Медицинская помощь обучающимся может оказываться выездными бригадами медицинских работников
2.10	Доброжелательность ОМПО декларирует и обеспечивает конфиденциальность ³
2.11	ОМПО обеспечивают проведение медицинских осмотров и процедур в специально отведенном для этого помещении
2.12	Медицинские работники ОМПО относятся к обучающимся без осуждения, деликатно, доброжелательно, с должным вниманием; способны с ними легко установить контакт
2.13	Работники ОМПО обеспечивают краткий период ожидания консультации медицинским работником по предварительной записи ³
2.14	Работники ОМПО обеспечивают краткий период ожидания консультации медицинским работником при непосредственном обращении учащихся ³
2.15	Работники ОМПО обеспечивают оперативное направление на оказание специализированной медицинской помощи в случае необходимости ³
2.16	Помещения медицинского блока образовательных организаций соответствуют установленным санитарно-эпидемиологическим нормам и правилам и установленным требованиям для осуществления медицинской деятельности
2.17	ОМПО имеет и использует различные пути и средства для проведения просветительской работы, гигиенического воспитания обучающихся
2.18	Обучающиеся подростки активно привлекаются к разработке и оценке медицинских услуг в образовательных организациях ³
2.19	Адекватность медицинских услуг Медицинская помощь обучающимся удовлетворяет потребности всех обучающихся либо в ОМПО, либо врачами-специалистами, к которым учащиеся направляются
2.20	Эффективность Медицинский персонал ОМПО обладает необходимой компетентностью для работы с детьми, подростками и их семьями, а также для предоставления им медицинской помощи, в которой они реально нуждаются
2.21	ОМПО использует рекомендации оказания медицинской помощи обучающимся, разработанные и утвержденные в соответствии с российским законодательством и приказами Минздрава России ⁴
2.22	Персонал ОМПО способен уделять достаточно времени для эффективной работы с детьми и подростками ³
2.23	ОМПО располагают необходимым оснащением, расходными материалами и основными ресурсами для оказания необходимых услуг

Перечень изучаемых критериев качества медицинской помощи обучающимся
в образовательных организациях (Продолжение)

№	Критерий качества
	Критерий качества 3 ОМПО располагают помещениями, оснащением, кадрами на уровне не ниже рекомендованного Минздравом России. Организация и управление работой ОМПО позволяют достигать поставленных целей
	Помещения и оснащение Медицинский блок соответствует требованиям СанПиН 2.4.2.2821-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям и организации обучения, содержания в общеобразовательных организациях» ⁵ :
3.1	Помещения медицинского назначения размещены на первом этаже
3.2	Кабинет врача длиной 7 м, площадью не менее 21 м ²
3.3	Процедурный кабинет площадью не менее 14 м ²
3.4	Прививочный кабинет площадью не менее 14 м ²
3.5	Помещение для приготовления дезинфицирующих растворов и хранения уборочного инвентаря площадью не менее 4 м ²
3.6	Туалет
3.7	При оборудовании стоматологического кабинета его площадь должна быть не менее 12 м ²
3.8	Кабинет педагога-психолога
3.9	Кабинет учителя-логопеда
	Оснащение медицинского кабинета соответствует «Стандарту оснащения медицинского блока отделения организации медицинской помощи несовершеннолетним в образовательных организациях» (Приложение № 3 к Порядку оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в т.ч. в период обучения и воспитания в образовательных организациях, утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 05.11.2013 № 822н):
3.10	Весы медицинские, 1 шт.
3.11	Ростомер или антропометр, 1 шт.
3.12	Тонометр с возрастными манжетами, 2 шт.
3.13	Стетофонендоскоп, 2 шт.
3.14	Секундомер, 2 шт.
3.15	Динамометр кистевой 2 видов (для детей разных возрастных групп), 4 шт.
3.16	Плантограф, 1 шт.
3.17	Оториноскоп с набором воронок, 1 шт.
3.18	Смокелайзер, 1 комплект
3.19	Аппаратно-программный комплекс для скрининг-оценки уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов организма, 1 комплект
3.20	Холодильник, 2 шт.
3.21	Бактерицидный облучатель воздуха
3.22	Бактерицидный облучатель воздуха (переносной), 1 шт.
3.23	Аппарат Рота с таблицей Сивцева-Орловой, 1 шт.
3.24	Комплект воздухопроводов для искусственного дыхания «рот в рот», 1 шт.
3.25	Аппарат искусственной вентиляции легких Амбу (мешок Амбу), 1 шт.
3.26	Жгут кровоостанавливающий резиновый, 2 шт.
3.27	Носилки, 2 шт.
3.28	Травматологическая укладка, 1 комплект
3.29	Зонды желудочные разных размеров, 4 шт.
3.30	Термоконтейнер для транспортировки медицинских иммунобиологических препаратов, 1 шт.
3.31	Посиндромная укладка медикаментов и перевязочных материалов для оказания неотложной медицинской помощи, 1 комплект
3.32	Стол рабочий, 2 шт.
3.33	Стул, 6 шт.
3.34	Кушетка, 2 шт.
3.35	Ширма медицинская, 2 шт.
3.36	Шкаф медицинский для хранения лекарств, 1 шт.
3.37	Шкаф для хранения медицинской документации, 1 шт.
3.38	Стол медицинский, 1 шт.

Перечень изучаемых критериев качества медицинской помощи обучающимся
в образовательных организациях (Продолжение)

№	Критерий качества
3.39	Столик инструментальный, 1 шт.
3.40	Столик манипуляционный, 1 шт.
3.41	Лампа настольная, 2 шт.
3.42	Бикс большой, 2 шт.
3.43	Бикс малый, 2 шт.
3.44	Пинцет, 4 шт.
3.45	Корцанг, 4 шт.
3.46	Ножницы, 2 шт.
3.47	Персональный компьютер, 1 шт.
3.48	Доступ персонального компьютера к Интернету
3.49	Принтер, 1 комплект
3.50	Калькулятор, 2 шт.
3.51	Сейф для хранения медикаментов, 1 шт.
3.52	Комплект оборудования для наглядной пропаганды здорового образа жизни (по числу классов)
3.53	Комнаты медицинского блока расположены таким образом, чтобы обеспечить право учащихся на личное пространство и конфиденциальность
3.54	Лекарственные средства экстренного назначения хранятся и расходуются надлежащим образом
3.55	Другое оборудование (указать какое и сколько единиц)
3.56	Укомплектованность кадрами Укомплектование кадрами ОМПО происходит в соответствии с числом несовершеннолетних обучающихся во всех образовательных организациях и объемом работы, обозначенным в перечне услуг медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях
3.57	Прием на работу персонала производится непосредственно для предоставления услуг, обозначенных в перечне услуг медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях
3.58	Персоналу предоставляется время для собственного профессионального развития, клинического наблюдения и исследовательской (научной) работы
3.59	Персонал ОМПО обеспечивается адекватной оплатой труда
3.60	Система управления данными На базе персонального компьютера с обязательным подключением к Интернету имеются легкодоступные, удобные в обращении электронные средства для ведения и хранения медицинских записей, способствующие эффективной коммуникации
3.61	Прочее В распоряжении учащихся имеются современные печатные учебные материалы по сохранению и укреплению здоровья
3.62	В распоряжении родителей имеются современные печатные учебные материалы по сохранению и укреплению здоровья
	Критерий качества 4 Сотрудничество ОМПО с учителями, администрацией школы, родителями и детьми, медицинскими организациями по месту жительства детей, а также с членами местных общественных организаций и отдельными заинтересованными лицами, территориальными отделениями РОШУМЗ на основе четко определенных соответствующих полномочий
	Сотрудничество с учителями, администрацией школы Руководство школы и педагогический персонал оказывают поддержку в работе персонала ОМПО:
4.1	• выделяет в школьном расписании время для предоставления услуг ОМПО
4.2	• проводит информационную работу с родителями и обучающимися по вопросам сохранения и укрепления здоровья и медицинской помощи обучающимся
4.3	• информация о персонале ОМПО размещена на доске объявлений школы
4.4	• при организации медицинских осмотров (скринингов) и оказании обучающимся медицинской помощи в плановом порядке оказывает содействие в информировании несовершеннолетних или их родителей (законных представителей) в оформлении информированных добровольных согласий на медицинское вмешательство или их отказов от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинского вмешательства
4.5	Работники ОМПО участвуют в разработке учебных планов для учащихся с медицинскими проблемами, оказывающими влияние на их школьную успеваемость ³

**Перечень изучаемых критериев качества медицинской помощи обучающимся
в образовательных организациях (Продолжение)**

№	Критерий качества
4.6	Работники ОМПО принимают участие в разработке мер политики школы в сфере охраны здоровья и мероприятий, направленных на укрепление здоровья детей ³
4.7	Медицинские работники ОМПО дают рекомендации, консультации для учителей, которые в рамках школьной программы проводят с обучающимися занятия по вопросам сохранения и укрепления здоровья ³
4.8	Медицинские работники ОМПО сами проводят с обучающимися занятия по вопросам сохранения и укрепления здоровья ³
4.9	Работники ОМПО привлекаются к участию в решении санитарно-гигиенических вопросов в школе
4.10	Сотрудничество с родителями и детьми Работники ОМПО информируют родителей о медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях ³
4.11	Работники ОМПО информируют детей о медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях ³
4.12	Работники ОМПО разрабатывают и имеют планы мероприятий по укреплению здоровья обучающихся
4.13	Работники ОМПО при сотрудничестве с родителями разрабатывают планы мероприятий по укреплению здоровья обучающихся ³
4.14	Работники ОМПО при сотрудничестве с детьми разрабатывают планы мероприятий по укреплению здоровья обучающихся ³
4.15	Работники ОМПО при сотрудничестве с администрацией школы разрабатывают планы мероприятий по укреплению здоровья обучающихся ³
4.16	Сотрудничество с местными организациями Медицинские работники ОМПО проводят работу по определению партнеров (медицинские, образовательные, спортивные, общественные организации, в т.ч. отделения РОШУМЗ, волонтерские организации, органы надзора, некоммерческие и частные организации, фонды), оказывающие влияние на здоровье и благополучие детей
4.17	Работники ОМПО разрабатывают планы сотрудничества с партнерами с обозначением круга полномочий там, где это необходимо
4.18	Медицинские сотрудники ОМПО при наличии показаний, обеспечивая преемственность оказания медицинской помощи, направляют обучающегося в медицинскую организацию, на медицинском обслуживании которой находится несовершеннолетний
	Критерий качества 5
5.1	Работники ОМПО имеют четко обозначенные должностные обязанности по обеспечению качества оказания медицинской помощи обучающимся
5.2	Работники ОМПО имеют адекватные знания и умения по обеспечению качества оказания медицинской помощи обучающимся
5.3	Работники ОМПО имеют приверженность обеспечению качества оказания медицинской помощи обучающимся
5.4	Механизмы, ресурсы и возможности Имеются регламенты приема на работу в ОМПО обученного персонала, компетентного в сфере предоставления качественной медицинской помощи обучающимся
5.5	Наличие механизмов для привлечения медицинских кадров к работе в ОМПО
5.6	Наличие механизмов для сохранения и повышения мотивации медицинских кадров к работе в ОМПО
5.7	Наличие сопоставимой с оплатой труда участковых педиатров
5.8	Наличие сопоставимой с оплатой труда медицинских сестер педиатрических участков
5.9	Организовано постдипломное (включая последующую медицинскую специализацию) и непрерывное профессиональное обучение в области охраны здоровья обучающихся
5.10	Доступно постдипломное (включая последующую медицинскую специализацию) и непрерывное профессиональное обучение в области охраны здоровья обучающихся
5.11	Разработаны и внедряются учебные планы и программы последипломного профессионального образования медицинских работников ОМПО
5.12	Регулярно обновляются учебные планы и программы последипломного профессионального образования медицинских работников ОМПО
5.13	Разработаны и внедряются специализированные учебные планы и программы последипломного профессионального образования медицинских работников ОМПО в связи с изменяющимися потребностями обучающихся, приоритетов региона, муниципалитета

Перечень изучаемых критериев качества медицинской помощи обучающимся
в образовательных организациях (Продолжение)

№	Критерий качества
5.14	Регулярно обновляются специализированные учебные планы и программы последипломного профессионального образования медицинских работников ОМПО в связи с изменяющимися потребностями обучающихся, приоритетов региона, муниципалитета
5.15	Работники ОМПО имеют доступ к новейшей информации
5.16	Осуществляется курация деятельности персонала ОМПО
5.17	Персонал ОМПО информируется о результатах наблюдения (курации) деятельности ОМПО
	Критерий качества 6 Определен перечень услуг ОМПО, основанный на приоритетных задачах общественного здравоохранения, подкрепленный научными знаниями, охватывающий как популяционные, так и индивидуальные потребности обучающихся
	Медицинское обеспечение обучающихся включает, как минимум, следующие аспекты Укрепление здоровья на индивидуальном и групповом/популяционном уровнях в таких областях, как:
6.1	• вопросы физического развития детей и подростков
6.2	• вопросы социального развития детей и подростков
6.3	• вопросы психоэмоционального развития детей и подростков
6.4	• питание детей
6.5	• физическая активность детей
6.6	• гигиена полости рта
6.7	• употребление алкоголя
6.8	• табакокурение
6.9	• употребление наркотиков
6.10	• сексуальное и репродуктивное здоровье
6.11	• психическое здоровье и благополучие
6.12	• профилактика травматизма и насилия
6.13	• защита ребенка, в т.ч. от противоправных действий в отношении ребенка
6.14	• деятельность, направленная на повышение уровня санитарно-эпидемиологического благополучия образовательных организаций, в т.ч. связанного с состоянием внутришкольной среды, гигиены, санитарии, питания, вентиляции, освещения и состояния школьных помещений
	Противоинфекционные мероприятия, в т.ч.:
6.15	• допуск к занятиям после перенесенного заболевания при наличии справки врача-педиатра
6.16	• регулярное выявление педикулеза (4 раза в год после каждой каникул и ежемесячно) ⁶
6.17	• текущая дезинфекция при выявлении чесотки
6.18	• контроль за индивидуальной и массовой иммунизацией
6.19	• профессиональная гигиеническая подготовка и аттестация педагогических работников при трудоустройстве
6.20	• медицинские книжки работников образовательных организаций установленного образца
6.21	• раннее выявление медицинских и социальных проблем, в т.ч. состояний, которые оказывают влияние на обучение
6.22	• услуги для детей с хроническими состояниями и особыми медицинскими потребностями с предоставлением консультирования на индивидуальном и школьном уровнях
6.23	• осведомленность о потребностях наиболее уязвимых детей
6.24	• раннее выявление проблем с гигиеной ротовой полости и своевременное направление к специалистам
	Критерий качества 7 Существует система безопасного хранения, управления и использования индивидуальных медицинских данных, мониторинга тенденций в состоянии здоровья детей, оценки качества работы ОМПО, в т.ч. структуры отделения, и возможность исследовательской (научной) деятельности

Перечень изучаемых критериев качества медицинской помощи обучающимся
в образовательных организациях (Окончание)

№	Критерий качества
	Система управления данными
7.1	• находится в соответствии с нормами защиты данных
7.2	• позволяет осуществлять регулярный доступ к амбулаторным картам учащихся, в т.ч. электронным
7.3	• обеспечивает доступ к информации, которая необходима в экстренном порядке, в т.ч. относительно иммунизации
7.4	• способствует функционированию системы направления и преемственности оказания медицинской помощи, в т.ч. совместима с системами, используемыми в системе регионального здравоохранения
7.5	• способствует на национальном, региональном и местном уровне определению того, по каким именно индикаторам необходимо направлять отчетность для содействия процессу принятия решений в сфере медицинской обеспечения обучающихся
7.6	• способствует вкладу ОМПО в национальные и региональные научные исследования в сфере общественного здравоохранения

³ Здесь и далее — показатель, о котором необходимо спросить обучающихся, их родителей и медицинских работников.

⁴ Указать, сколько федеральных рекомендаций РОШУМЗ есть и используются в ОМПО.

⁵ Ранее построенные образовательные организации эксплуатируются в соответствии с проектом.

⁶ Проводится выборочно (четыре-пять классов).

DOI: 10.15690/vramn806

А.В. Сертакова¹, О.Л. Морозова², С.А. Рубашкин¹, М.Х. Тимаев¹, И.А. Норкин¹¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Перспективы молекулярной диагностики дисплазии тазобедренных суставов у детей

Дисплазия тазобедренных суставов является наиболее частой формой патологии в детской ортопедии, требующей поиска новых методов диагностики в связи со сложностью раннего распознавания начальных диспластических изменений. Ограниченность использования диагностических инструментальных методов у детей раннего возраста, отсутствие единых стандартов лечебной тактики в пределах схожей клиники приводит к увеличению затрат на лечение пациента и продолжительности реабилитации. Несмотря на большое внимание специалистов к проблеме дисплазии тазобедренных суставов в детском возрасте, до настоящего времени не разработаны методы ее ранней диагностики, профилактики развития тяжелых форм и осложнений. В данном обзоре освещены молекулярные механизмы формирования патологии. Рассмотрены возможности инструментальных и молекулярных методов ее диагностики. Уделено внимание потенциальным биомаркерам и цитокинам, которые могут быть использованы для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: дисплазия тазобедренных суставов, детский возраст, биомаркеры, цитокины.

(Для цитирования: Сертакова А.В., Морозова О.Л., Рубашкин С.А., Тимаев М.Х., Норкин И.А. Перспективы молекулярной диагностики дисплазии тазобедренных суставов у детей. *Вестник РАМН.* 2017;72 (3):195–202. doi: 10.15690/vramn806)

195

Введение

Дисплазия тазобедренных суставов (ДТС) у детей представляет собой комплекс различных структурных нарушений тканей, образующих тазобедренный сустав, и возникает в период его формирования [1, 2]. Частота распространения патологии составляет от 1,7 до 20% (в среднем 3–5%) [3, 4] и значима для отдельных стран. Так, самый высокий уровень заболеваемости отмечают в Финляндии, Хорватии и Канаде (500–19 500 на 100 000), самый низкий — в некоторых странах Африки и Гонконге (100:100 000) [5]. Некоторые авторы уточняют, что частота возникновения вывиха бедра (тяжелая форма дисплазии) составляет 1:100 000 детей, в то время как другие формы патологии (подвывих, просто дисплазия) —

100–500:100 000, подтверждая свои выводы результатами масштабного ультразвукового скрининга суставов у новорожденных ряда стран [6].

Детская инвалидность, вызванная осложненными формами ДТС, в среднем составляет 2–5,8%, занимая третье место в структуре первичной инвалидности среди болезней органов и систем (костно-мышечная система). Дисплазия занимает лидирующую позицию по частоте возникновения диспластического коксартроза у людей молодого и среднего возраста (до 50 лет), инвалидность достигает 60% и занимает 4–5-е место в структуре инвалидности взрослого населения [7]. Проведенные статистические исследования общемирового рынка эндопротезов констатировали, что в 48,4% случаев установка имплантата происходит именно по причине дисплазии

A.V. Sertakova¹, O.L. Morozova², S.A. Rubashkin¹, M.Ch. Timaev¹, I.A. Norkin¹¹ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky,
Saratov, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Challenges of Molecular-Based Diagnosis Developmental Dysplasia of the Hip in Childhood

Developmental dysplasia of the hip (DDH) is a vital and most frequently diagnosed disorder in pediatric requiring development and implementation of new diagnostic methods because of failure in detection of early dysplastic changes. Limitation in applying the diagnostic instrumental methods in infants and lack of uniform standards of clinical practice and management results in the increase in treatment cost and duration of rehabilitation. The purpose of this study was the search for new sensitive methods of diagnostics and treatment of DDH and profound study of pathogenic mechanisms. Despite the great attention of international pediatric specialists to the problem of DDH in children, the methods for early diagnostics, prevention of severe forms and complications are not still developed. The current study identifies the molecular mechanisms of DDH pathology and analyses the opportunities of instrumental and non-instrumental methods for its diagnosis. The authors presented the promising biomarkers and cytokines for the diagnosis and prediction of DDH.

Key words: developmental dysplasia of hip, childhood, biomarkers, cytokines.

(For citation: Sertakova AV, Morozova OL, Rubashkin SA, Timaev MC, Norkin IA. Challenges of Molecular-Based Diagnosis Developmental Dysplasia of the Hip in Childhood. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(3):195–202. doi: 10.15690/vramn806)

тазобедренного сустава в детском возрасте [8]. ДТС отличается сложностью распознавания начальных изменений, ограниченными возможностями использования современного арсенала методов диагностики у детей, отсутствием единых лечебных тактик. В связи с этим многие ортопеды именуют дисплазию «многоликой, мистической и загадочной» проблемой.

Поисково-информационные источники

Онлайн-поиск литературы был проведен с использованием следующих источников:

- научная поисковая система PubMed по базам Medline, издательским описаниям (Elsevier Science, Springer);
- поисковые системы PubMed Central, BioMed Central, Free Medical Journals;
- поисковая база научных изданий Open Access;
- специализированные русско- и англоязычные руководства по проблемам костно-мышечной системы и дисплазии соединительной ткани, русскоязычные журналы свободного доступа.

Поиск осуществлялся по ключевым словам «дисплазия тазобедренных суставов детского возраста (developmental hip dysplasia)», «роль цитокинов в развитии костно-мышечной системы у детей и взрослых (role of cytokines in development musculoskeletal system at adult/children)». Критерием исключения отобранных материалов явились случаи рассмотрения ДТС на фоне нейромышечных заболеваний (нейрофиброматоз, церебральный паралич и др.), имеющих отношение больше к тератологическим проблемам.

Основные факторы риска и теории возникновения ДТС

Анализ данных, посвященных поиску факторов риска, запускающих механизмы дисплазии, показал их теоретическое допущение и отсутствие полноценной доказательной базы вклада в развитие патологического процесса [9]. Итак, к предрасполагающим причинам относят:

- 1) эпидемиологические условия: со стороны матери к ним относят возраст, состояние родовой деятельности, этническую принадлежность, сезонное время оплодотворения, маловодие; со стороны ребенка — срок гестации, порядок рождения (в случае многоплодной беременности), пол, сезонное время рождения;
- 2) нутритивные факторы: со стороны матери оценивают вес, рост, индекс массы тела, разнообразие режима питания, вредные привычки, обеспечение рациона витаминами С, D и Ca, а также микроэлементами Zn, Se, Cu. У ребенка отмечают массу при рождении, рост, время прекращения грудного вскармливания, достаточное поступление с пищей витаминов С, D и Ca;
- 3) генетические, гормональные и биомеханические условия: взаимосвязанные и прямокоррелирующие факторы развития ДТС: наличие гормональной контрацепции на период вскармливания, генетические особенности соединительной ткани в данной семье и у ребенка; биомеханически — тазовое предлежание, момент начала и паттерн ходьбы малыша [9].

Работы отдельных авторов указывают на закономерность увеличения числа случаев ДТС у детей, рожденных в середине марта и октября [10, 11].

Таким образом, основной теорией происхождения ДТС является представление о генетической предрасположенности к структурным изменениям опорных соединительных тканей и особенностях микроокружения матки в период вынашивания.

Современные представления о патогенезе дисплазии тазобедренных суставов

На данный момент экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что дисплазия тканей тазобедренного сустава морфологически даже на ранних стадиях представляет собой проявления классического остеоартроза с первичной альтерацией гиалинового хряща. Этому способствует ряд физических (биомеханических) факторов и генетических предпосылок: дефицит покрытия вертлужной впадины и головки бедра создают аномальное распределение сил напряжения в суставе (моменты силы тяжести, движения окружающих мышц и др.), локальные участки перегрузки с разрушением связей нормальных волокон коллагена хряща, протеогликанов и высокогидрофильного матрикса [12, 13]. Внешний вид и толщина хряща при дисплазии не изменены, однако гистологическое исследование фиксирует утрату фибриллярной структуры, поверхностной бесклеточной оболочки, изменение фенотипа хондроцитов с переходом в веретенообразную форму. По мере прогрессирования процесса хрящ начинает утрачивать свою целостность, обнаруживаются микротрещины, и начинается распад агрегановых агрегатов [14, 15]. Растрескивание приводит к изъязвлению и попаданию фрагментов гиалиновой хрящевой ткани в полость сустава с активацией иммунных механизмов (преимущественно клеточных) и цитокинового ответа [13, 15]. Подобные изменения суставного покрытия головки бедра приводят к срыву адаптации в условиях нагрузки на тазобедренный сустав и его дальнейшему разрушению [15].

Некоторые ученые предполагают, что за раннюю деградацию гиалинового хряща могут отвечать генетические предпосылки и ненормальные концентрации ростовых факторов, постоянно присутствующих в тканях как продукт жизнедеятельности и регуляции тканеобразующих клеток и клеток микроокружения [16, 17]. В настоящее время изучен ряд мутаций в генах коллагена I–II типов (*COL2A1*, *COL1A1*, *HOXB9*), протеогликанов, которые изначально формируют ткани со сниженными возможностями прочности, опорности, дифференцировки и пролиферации, гидрофильности, способности к обратной деформации [17, 18]. Другие исследования уделяют особое внимание патологическим уровням содержания ростовых факторов, их отрицательному воздействию на ремоделирование хрящевой ткани. Ростовые факторы — семейство митогенных факторов, которое способствует процессу регенерации в условиях повреждения различных органов и тканей, однако в нефизиологических концентрациях вызывает обратные эффекты. В частности, доказано разрушающее действие на хрящ β -катенина, матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase, MMP), β -актина. Другие факторы из семейства TNF, IFN, VEGF, FGF активируют деградацию хряща при потере иммунологического барьера (сжатый хрящ теряет иммунотолерантный поверхностный слой) с параллельной активацией синовиальных макрофагов и тканевых

антител [19, 20]. Изменения гиалинового хряща при ДТС подтверждаются диагностическими исследованиями тазобедренного сустава с помощью магнитно-резонансной томографии, где выявляют дефекты суставной губы, переходной зоны между губой и остальной поверхностью, кисты, дефекты по передней и передневерхней поверхности впадины и головки [21, 22].

Параллельно с изменениями в гиалиновом хряще наблюдается истончение субхондральной костной пластинки и подлежащих костных балок субхондральной кости, уменьшается их количество, контуры становятся «размытыми», т.е. появляется своеобразный локальный остеопороз. Такое течение патологического процесса, очевидно, является следствием постепенного «стирания» хряща и плавного увеличения нагрузки на субхондральную кость. Субхондральная кость, оставшаяся без хрящевого покрытия, подвергается дальнейшей деструкции с образованием кистозных полостей, новообразованием волокнистой соединительной ткани вместо остеонов [12, 13]. На периферии суставная поверхность головки образуется частично разрушенным гиалиновым хрящом и видоизмененной компактной костной тканью, от которой отходят утолщенные костные балки вглубь губчатой кости с постепенным уменьшением их толщины [23, 24]. Обнаружение признаков деструкции субхондральной кости при дисплазии детского возраста — крайне неблагоприятный признак быстроразвивающегося классического артроза сустава с последствиями в виде ограничения подвижности и инвалидности.

Современные возможности диагностики дисплазии тазобедренного сустава: инструментальные методы

Диагностику и лечение дисплазии важно проводить с первых дней жизни, поскольку именно от этого зависят дальнейшее протекание патологического состояния, появление осложнений и изменение качества жизни больного [1, 2]. В настоящее время в клинической практике используются различные современные методы диагностики патологии: традиционный физикальный осмотр, скрининговая ультрасонография, рентгенография в прямой и специальной проекциях, артрография, компьютерная и магнитно-резонансная томография [1, 25]. Однако каждый из методов имеет как достоинства, так и недостатки или ограничения, которые важно учитывать при обследовании пациентов детского возраста.

Физикальный осмотр врачом-ортопедом детей первого месяца жизни и до возраста 1 года направлен преимущественно на обнаружение симптомов, ассоциированных с высоким риском дисплазии. По достижению ребенком возраста 3 лет симптомы недиагностированной дисплазии становятся очевидными: преобладают нарушения походки и движений в суставах, появляются жалобы ребенка или его родителей на усталость при ходьбе, утомляемость [1]. К сожалению, малая информативность, плохой контакт «врач-пациент» с детьми до 3 лет, ассоциация с другими патологическими состояниями, явные признаки тяжелых форм заболевания накладывают ограничения на эффективность доказательства методики.

Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов у детей получило широкое распространение в качестве скринингового метода диагностики состояния костной и хрящевой ткани сустава благодаря скорости, безопасности, экономичности, простоте, возможности многократного проведения исследования в процессе наблю-

дения в связи с отсутствием лучевой нагрузки. Однако ультразвуковое исследование тазобедренных суставов выполняется только у детей до 1 года: технические возможности метода не позволяют четко визуализировать изменения костной ткани сустава в более позднем возрасте [1, 25].

Рентгенография тазобедренных суставов является «золотым стандартом» диагностики патологического процесса. В то же время метод не учитывает состояния гиалинового хряща сустава, не дает представления о характере кровоснабжения и позволяет «видеть» изменения лишь в субхондральной кости уже на поздних стадиях заболевания [26]. Ранняя диагностика с помощью рентгенографии эффективна лишь в отношении тератологических форм вывиха бедра, что позволяет использовать ее для дифференциальной диагностики.

Некоторые авторы предлагают **использование компьютерной томографии**, которая отличается высокой информативностью и точностью в диагностике изменений костной ткани [27]. Однако данный метод оказывает большую лучевую нагрузку на ребенка, не дает представления о детальном состоянии хрящевой ткани и сосудистом русле. **Магнитно-резонансная томография**, в свою очередь, предоставляет важные сведения о состоянии хряща, параартикулярных тканях и сосудах, но отличается продолжительностью проведения (до 40 мин) и строгим соблюдением неподвижности во время исследования, необходимостью медикаментозного сна для детей младше 4 лет [1, 2].

Таким образом, большинство методов в диагностике ДТС ориентированы на определение состояния костных компонентов сустава. Однако на ранних стадиях дисплазии легкой и средней степени тяжести изменения возникают в хрящевой ткани сустава при нормальном развитии костных элементов, что снижает ценность традиционного арсенала диагностики. Следует отметить, что анализ литературных данных показал, что, несмотря на внедрение новых высокотехнологичных методов, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы, касающиеся ранней диагностики степени тяжести заболевания и прогрессирования деформации сустава на фоне проводимого лечения.

Устоявшиеся клинические и инструментальные методы определения ДТС не всегда информативны, неоднозначны в своих возможностях, имеют трудности в оценке ранних этапов развития диспластических изменений у детей.

Перспективные биомаркеры для диагностики дисплазии тазобедренных суставов

Одним из направлений поиска чувствительных методов ранней диагностики ДТС в настоящее время стал отбор молекулярных биомаркеров, который позволит выявить повреждения тканей тазобедренного сустава на субклеточном уровне задолго до клинических проявлений патологии и применить дифференцированный метод лечения, раннюю профилактику возможных осложнений. Исследования биологических маркеров можно проводить в различных биологических жидкостях человеческого организма, в том числе сыворотке крови и моче, что делает данный метод малоинвазивным и доступным для детей, наблюдающихся даже на уровне поликлинического звена [28, 29]. В ряде работ, посвященных изучению диспластических изменений, рассматриваются реальные перспективы внедрения в клиническую диагностику та-

ких показателей, как фрагменты агрекана и гиалуронана, коллагена II типа (биомаркеры хрящевой деструкции), фрагменты коллагена I типа (биомаркер костной деструкции — N-телопептиды) [30]. В настоящее время исследуется диагностическая значимость цитокинов семейства VEGF и FGF-факторов, регулирующих метаболизм [31–33], ангиогенез, ремоделирование костной и хрящевой ткани в норме и при различной патологии, в том числе дисплазии тазобедренных суставов [30]. Клинические работы, посвященные изучению роли цитокинов в развитии костно-мышечной системы у детей, единичны. С точки зрения персонифицированной и превентивной медицины, именно определение содержания комплекса различных биомаркеров со знанием оказываемых ими эффектов позволило бы детализировать динамический процесс ремоделирования костной и хрящевой тканей, а также условия ангиогенеза у детей разных возрастных групп в норме и при патологии. Таким образом, с помощью исследования биомаркеров костной и хрящевой ткани могут быть выявлены даже первоначальные нарушения структуры компонентов тазобедренного сустава.

Коллаген II типа, агрекан и гиалуронан — молекулярный уровень ранней деструкции гиалинового хряща

Классический коллаген II типа — ключевой компонент нормального хряща — составляет до 80–95% органической массы хряща. Отличается узкой специфичностью именно для хрящевой ткани, хотя и содержится в ничтожных количествах в белочной оболочке и стекловидном теле глаза, пульпозном ядре межпозвоночных дисков. Доказано, что индикатором специфических явлений деструкции хрящей при дистрофических поражениях суставов служат компоненты дегградации коллагена II типа [12, 13]. В частности, G. Sowa и соавт. обнаружили высокое содержание продуктов распада коллагена II типа при деструкции хрящей суставов позвоночника в отсутствии рентгенологических изменений [34]. Кроме того, его структура характеризуется идентичностью α -цепей, высокой концентрацией гидроксисилина, многочисленными внутримолекулярными поперечными связями, малой толщиной волокон с большей площадью их расположения. За счет этих особенностей коллаген II типа обладает высокой механической прочностью при меньшей толщине волокон в сравнении с коллагеном I типа. Это позволяет предположить нарушение базовой структуры гиалинового хряща [13].

Важнейшим в функционально-биомеханическом отношении компонентом экстрацеллюлярного матрикса являются протеогликаны — агрекан и гиалуронан, которые составляют около 10% его объема. В экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща агрекан не существует в свободном состоянии, он образует агрегаты из нескольких субъединиц. Основу же агрегатов обеспечивает гиалуронан, практически весь задействованный в этом процессе, причем замены ему не существует [13, 19]. Только в хряще агрегаты из агрекана и гиалуронана объединяют большинство молекул остальных протеогликанов и достигают больших размеров. Этот «феномен агрегации» для структурной организации хрящевого матрикса свидетельствует об их большой функциональной значимости, а также о высокой специфичности в качестве маркера повреждения ткани [13]. Резистентность хряща к сжатию, обратимость формы при деформациях, защита коллагеновых волокон от действия специфиче-

ских протеаз — основные и важнейшие функции этих протеогликанов.

В многочисленных работах по изучению морфологии и биомеханики хряща была отмечена зависимость запуска деструктивных его изменений от первичности разрушений связей этих протеогликанов. Поэтому считают, что появление повышенных концентраций продуктов распада агрекана и гиалуронана совпадает, а может быть и предшествует началу дегенерации сустава. Следует отметить, что при дисплазии суставов тесты на определение уровня агрекана и гиалуронана в сыворотке крови обладают высокой специфичностью и диагностической ценностью [28–30]. Р. Jayabalan в своем обзоре приводит ссылки на 6 исследований, доказывающих повышение содержания агрекана у лиц с начальной стадией остеоартроза без жалоб и видимых рентгенологических изменений (присутствовали лишь признаки гипертрофии хряща и синовиита на магнитно-резонансной томографии) [35].

Коллаген I типа — основной маркер костной деструкции

Коллаген I типа относится к «классическому» семейству фибриллярных коллагенов с наибольшей массой. В его макромолекулах содержатся большие специфические домены, которые построены из полипептидных цепей, имеющих конформацию спиральных α -цепей, состоящих из трипептидов (остаток глицина—остаток пролина—любая аминокислота) и гидроксисилина. В свою очередь, макромолекулы коллагена I типа создают фибриллы, волокна и пучки, которые отличаются структурной и механической стабильностью из-за развитой системы внутри- и межмолекулярных поперечных связей [12]. Благодаря фундаментальности связей структур коллагена, пространственному своеобразие «упаковки» костная ткань обеспечивается прочностью в отношении растяжения и разрыва, безопасного распределения сил напряжения в ее структуре без нарушения архитектоники [13]. При детальном изучении процессов ремоделирования костной ткани констатировано, что основным показателем распада зрелого коллагена I типа является высвобождение производных пиридина, которые являются «молекулярными шивками», стабилизирующими структуру его фибрилл, так называемых особых специфических пептидных фрагментов — поперечно сшитых телопептидов коллагена типа I, которые носят название C-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов. Пиридиновые телопептиды-шивки коллагена I обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью как маркеры костного метаболизма у детей [36].

Таким образом, наличие продуктов распада коллагена I типа свидетельствует о тяжелой стадии патологического процесса, когда процесс повреждения распространяется с хряща на костные структуры.

Ростовые факторы FGF и VEGF — регуляторы ремоделирования костной и хрящевой тканей, ангиогенеза и гипоксии

В настоящее время доказано, что семейства различных ростовых факторов определяют вектор ремоделирования костной и хрящевой тканей, отвечая за миграцию, дифференциацию и активацию клеток, а также контролируют полноценность их васкуляризации в процессе ан-

гиогенеза на протяжении всей жизни человека. Одними из наиболее важных ростовых факторов являются фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и фактор роста фибробластов (Fibroblast growth factor, FGF). Всякое нарушение процесса их экспрессии и регуляторной роли вызывает явления остеонекроза, остеопороза и остеоартрита в любом возрасте [31, 32]. Указанные ростовые факторы имеют полипептидную природу и реализуют свои эффекты через специальные рецепторы на поверхности клеток. Присутствие и влияние фактора-регулятора ангиогенеза VEGF на костно-мышечную систему было открыто недавно [31, 33]. Именно доказанное ключевое участие VEGF/FGF не только в процессах ангиогенеза, но и в процессах ремоделирования диспластически измененных костной и хрящевой тканей позволяет рассматривать их в качестве перспективных маркеров диагностики ДТС у детей.

Реализуют свои эффекты ростовые факторы интракринно (путем внутриклеточного синтеза без экспрессии и секреции, экстрацеллюлярно), аутокринно (секреция цитокина клеткой и влиянием на эту же клетку через поверхность специфических рецепторов), паракринно (клеточный синтез экстрацеллюлярно с влиянием на микроокружение) и эндокринно (в качестве гормоноподобного вещества).

В 1973 г. путем экстракции из гипофиза был выделен митогенный белок, названный FGF. На данный момент идентифицировано 24 различных подтипа FGF. Наиболее хорошо изученными считаются кислотный FGF (a-FGF, или FGF1) и основной FGF (b-FGF, или FGF2). b-FGF продуцируется клетками большого количества тканей — фибробластами, моноцитами, макрофагами, хондроцитами, остеобластами и эндотелиальными клетками [32]. Доказанное участие в метаболизме костно-мышечной системы принимают 5 форм FGF (FGF2, FGF4, FGF8, FGF9 и FGF18).

При нормальном содержании FGF реализует положительные влияния на костную, хрящевую ткани и ангиогенез. В большом количестве экспериментальных работ показано, что его наиболее важные функции в отношении хрящевой ткани — усиление дифференцировки и пролиферации различных клеток хондрона, стимуляция положительных метаболических процессов взрослых хондроцитов, поддержание нормальной толщины прослойки гиалинового хряща, а также стабилизация активности агреканиз, MMP и протеаз ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase) [37, 38].

Введение избыточного количества ростовых факторов в суставы лабораторных животных приводило к развитию воспаления в полости, повышению вязкости синовиальной жидкости, бурному росту остеоцитов и гипертрофии гиалинового хряща с дальнейшими остеоартритическими изменениями. Эти же процессы наблюдаются и при ДТС детского возраста. Исследователи также выяснили, что искусственно вызванный дефицит FGF в культуре хондроцитов приводил к реакции быстрого развития дегенерации хряща за счет супериндукции MMP/ADAMTS-комплексов и агреканиз [38].

FGF участвует и в ремоделировании костной ткани, регулируя количественный баланс зрелых остеобластов и остеокластов, состояние архитектоники костной ткани, минеральной плотности костной массы. Значимость влияния FGF на метаболизм костной ткани доказывает наличие FGF-патологии в молекулярной патогенетической классификации генетических заболеваний скелета. Так, с генетическими нарушениями природы или сигнальной активности FGF-факторов связана 4-я группа

заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования — гипофосфатемический рахит, краниосинозоз Крузона, Аперта, Пфайфера, танатотрофическая дисплазия, ахондроплазия [30]. В то же время избыток FGF индуцирует остеокластогенез и стимулирует деятельность остеокластов через систему RANKL-протеинов (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора), способствуя образованию резорбтивных очагов, т.е. усиливает дегенерацию субхондральной кости при различных патологических состояниях [38].

Неотъемлемой частью развития любого органа является полноценная микроциркуляция. Доказано участие FGF в инициации ранней фазы ангиогенеза путем индукции протеолиза компонентов базальной эндотелиальной мембраны, миграции эндотелиоцитов. Позднее он индуцирует их пролиферацию и пространственную организацию в тубулярные структуры. Кроме того, FGF влияет на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндотелиальной ткани, потенцируя синтез коллагена, фибронектина и протеогликанов эндотелиоцитами. Фактор прочно связан с белками матрикса, оказывает свои эффекты локально, он гораздо сильнее влияет на ангиогенез, нежели VEGF или PDGF (тромбоцитарный фактор роста), однако их эффекты синергичны и взаимосвязаны [38].

Класс VEGF-факторов включает 7 типов — VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F и плацентарный ростовой фактор (PVEGF). Среди всех типов цитокинов VEGF-A обладает наибольшей активностью в отношении метаболизма костной и хрящевой тканей, ремоделирования эндотелия сосудов. VEGF-факторы продуцируют различные клетки, в том числе макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты и клетки остеона [39, 40]. VEGF связывается с поверхностью клеток-мишеней посредством специфических рецепторов VEGF1 (VEGFR1/Flt-1) и -2 (VEGFR2/KDR/Flk-1), реализуя в большей степени аутокринный механизм. Указанные рецепторы экспрессируются на поверхностях эндотелиоцитов, макрофагов/моноцитов, фибро- и миоцитов, поверхностных синовиоцитов, остеобластов и остеокластов [41, 42]. Это семейство цитокинов играет ключевые роли в таких процессах, как положительное ремоделирование кости и репарация костной ткани, ангиогенез и клеточная гипоксия, также доказано их влияние и на хрящевую ткань [40].

VEGF вовлечен в процесс нормальной оссификации в эмбриональный период, а также в процесс регенерации при переломах и повреждениях. Экспериментальное блокирование его влияния у мышей показало потерю костной массы с обеднением трабекулярной сети, запускание сосудов метаэпифизарной пластинки роста и развитие остеонекроза. Ряд работ демонстрировал эффекты в отношении стимуляции эндотелиоцитов микроокружения костной ткани для продукции остеогенных факторов [41, 42].

Факторы влияют на костное ремоделирование благодаря активации дифференциации клеток остеобластического ряда, ингибирования апоптоза остеобластов и привлечения эндотелиоцитов в очаг костеобразования [40, 41]. Примечательно, что VEGF может стимулировать остеобласты напрямую и независимо от состояния сосудистого микроокружения кости. Некоторые экспериментальные исследования продемонстрировали симулянтное воздействие VEGF на ангиогенез и новообразование кости, пропорционально регулируя активность сосудеобразования в зависимости от остеобластической активности [42, 43]. VEGF оказывает значимое влияние на остеокластическую активность, стимулируя пролифе-

рацию камбиальных клеток этого ряда, дифференцировку и хемотаксис.

В отношении хрящевой ткани эксперименты показали, что блокирование эффектов воздействия цитокинов вызывает активацию программы апоптоза хондроцитов с предварительной гипертрофией хрящевой пластинки. Однако избыток VEGF провоцирует васкуляризацию гиалинового хряща, ускоряя процессы скорой деградации путем избыточной миграции макрофагов, фибробластов и других клеток-фагоцитов синовии и выбросом провоспалительных медиаторов [44]. Локализация VEGF в поверхностном слое, который отделен от глубже лежащего VEGF-негативного слоя хрящевой ткани, позволяет говорить об уникальной роли данного фактора именно в развитии суставного хряща, ведь поверхностный слой суставного хряща обладает наивысшей пролиферативной активностью и служит основным материалом для регенерации хряща при повреждениях гипоксического, травматического и диспластического характера, а также отвечает за оппозиционный рост хрящевой ткани при ее дефектах [40, 44].

В отношении сосудистого русла этот цитокин — мощнейший ангиогенный фактор роста, который контролирует пролиферацию, проницаемость, инвазию, миграцию, жизненный цикл эндотелиоцитов. Кроме того, VEGF усиливает сосудистую проницаемость и фенестрацию на разных стадиях ангиогенеза, усиливает миграцию эндотелиоцитов с помощью механизма активации системы синтеза оксида азота. VEGF отвечает и за формирование анатомически правильных капилляров, более крупных сосудов, их функциональную активность в ростовых зонах различных тканей [40, 41]. В то же время работы по изучению состояния микроциркуляторного русла при ДТС демонстрировали патологию сосудов — удлиненность и патологическую извитость, уменьшение их количества и несостоятельность отдельных капилляров.

Таким образом, изучение уровня содержания FGF и VEGF в сыворотке крови в качестве маркеров ремоделирования костной и хрящевой ткани (констатация факта преобладания отрицательного или положительного ремоделирования), состояния ангиогенеза, наличия гипоксии, предикторов остеофитоза тазобедренного сустава представляется весьма перспективным.

Обсуждение

Несмотря на достигнутые успехи в понимании молекулярных механизмов развития дисплазии тазобедренных суставов, требуется дальнейшее изучение перспектив использования биомаркеров в диагностике, мониторинге течения болезни, оценке эффективности лечения у пациентов ортопедического профиля [28]. Предприняты попытки анализа возможности применения биомаркеров при диагностике заболеваний костно-мышечной системы. Например, уровень N- и C-терминальных телопептидов-сшивок коллагена I типа имеет диагностическое значение в определении риска развития переломов, остеопороза, некоторых костных опухолей и метастазов в кость, а FGF — для диагностики синдромов краниосиностоза (Аперта, Крузона, Пфайфера), гипофосфатемии и ахондроплазии [30]. T. Mabey и S. Honsawek опубликовали результаты анализа 20 исследований различных цитокинов при остеоартрозе, в том числе VEGF, TNF, FGF (2008–2014 гг.) [45]. M. Attur и соавт. проанализировали 25 работ, изучающих

цитокиновый профиль при дистрофических заболеваниях суставов [46]. Потенциал биомаркеров, отражающих ремоделирование костной и хрящевой тканей, изучают врачи различных специальностей. Известны работы, посвященные изучению цитокинов при патологии почек, крови, пищеварения, мукополисахаридах и т.п. Отдельные работы посвящены исследованию биомаркеров у детей с ортопедической патологией — наследственными и приобретенными дефектами роста кости и хряща, переломами, остеопенией, ювенильным ревматоидным артритом и ранним идиопатическим остеоартрозом [47–49]. Перспектива их использования в диагностике дисплазии тазобедренных суставов различной степени тяжести высока. Однако требуются проведение ряда фундаментальных исследований, консолидация усилий специалистов различного профиля и достижение консенсуса.

Необходимо решение следующих задач:

- 1) детальное исследование основных молекулярных механизмов ДТС и доказательство взаимосвязи изменений содержания биомаркеров с течением патологического процесса;
- 2) подтверждение специфичности изменений концентрации данного биомаркера по отношению к костной, хрящевой тканям сустава, а также процессам ангиогенеза;
- 3) разработка методов калибровки и стандартизации выбранных маркеров;
- 4) создание диагностической тест-панели заболевания;
- 5) анализ возможности использования биомаркеров для определения тактики ведения пациентов и оценки эффективности проводимого лечения.

Одним из достоинств применения биомаркеров является их диагностическая ценность в отношении доклинической стадии заболевания, способность отразить прогрессирование патологического процесса и возможные направления его развития (по характеру с преимущественной альтерацией, экссудацией, смешанному), что должно быть подтверждено разработанной доказательной базой [50, 51]. Создание панели специфических биомаркеров, отражающих процессы ремоделирования (синтез и деградация) кости и хряща, ангиогенеза и гипоксии, с возможной комбинацией других методов (магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и др.) наиболее перспективно в диагностике дисплазии тазобедренных суставов у детей. Ее применение позволит персонализировать лечебную тактику, сократить расходы на общие лечебные схемы. В этом плане показателен пример большого когортного исследования пациентов с ранним остеоартрозом, где авторы анализируют диагностическую тест-систему из 14 биомаркеров, в том числе коллагена I и II типов, агрекана, ростовых факторов, и затрагивают проблему создания кластеров биомаркеров, отражающих единый патологический процесс (ремоделирование хряща, воспаление, состояние синовии и др.) [52]. К сожалению, в настоящее время существует ряд ограничений использования биомаркеров в широкой клинической практике, а именно: преобладание экспериментальных работ по изучению биологической роли различных маркеров; потенциальные ошибки, связанные с отбором проб, формата анализа и отобранных параметров; особенностями метаболизма у детей и др. Несмотря на существующие проблемы, интерес исследователей обращен к разработке и внедрению неинвазивных и высокочувствительных методов регистрации начальных этапов дисплазии тазобедренного сустава.

Заклучение

Диагностика дисплазии тазобедренных суставов на ранних стадиях затруднена. Это обусловлено развитием патологических изменений в период формирования и роста как сустава в частности, так и детского организма в целом, разнонаправленностью анатомо-функциональных изменений различных органов и систем. Кроме того, современные диагностические инструментальные методы имеют ограничения применения у детей раннего возраста на начальных этапах развития диспластических процессов. В сложившейся ситуации поиск чувствительных методов ранней диагностики заболевания актуален. Исследование специфических

биомаркеров, отражающих процессы ремоделирования костной и хрящевой ткани, состояние ангиогенеза представляется наиболее перспективным в этом отношении. Альтерация тканей тазобедренного сустава на субклеточном уровне в доклинической стадии позволяет не только выявить дисплазию, но и персонализируя лечение каждого ребенка, проводить своевременную профилактику осложнений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Kotlarsky P, Haber R, Bialik V, Eidelman M. Developmental dysplasia of the hip: What has changed in the last 20 years? *World J Orthop.* 2015;6(11):886–901. doi: 10.5312/wjo.v6.i11.886.
- Musieliak B, Idzior M, Jozwiak M. Evolution of the term and definition of dysplasia of the hip — a review of the literature. *Arch Med Sci.* 2015;11(5):1052–1057. doi: 10.5114/aoms.2015.52734.
- Ortiz-Neira CL, Paolucci EO, Donnon T. A meta-analysis of common risk factors associated with the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. *Eur J Radiol.* 2012;81(3):e344–351. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.003.
- Engesaeter IO, Laborie LB, Lehmann TG, et al. Prevalence of radiographic findings associated with hip dysplasia in a population-based cohort of 2081 19-year-old Norwegians. *Bone Joint J.* 2013;95B(2):279–285. doi: 10.1302/0301-620X.95B2.30744.
- Mitchell PD, Redfern RC. The prevalence of dislocation in developmental dysplasia of the hip in Britain over the past thousand years. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(8):890–892. doi: 10.1097/bpo.0b013e31815a6091.
- Schwend RM, Shaw BA, Segal LS. Evaluation and treatment of developmental hip dysplasia in the newborn and infant. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(6):1095–1107. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.008.
- Грицань И.И. *Организационная технология семейно-ориентированной реабилитации детей с врожденными заболеваниями опорно-двигательного аппарата:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск; 2015. — 209 с. [Gritsan' II. *Organizatsionnaya tekhnologiya semeino-orientirovannoi reabilitatsii detei s vrozhdannymi zabolovaniyami oporno-dvigatel'nogo apparata.* [dissertation] Chelyabinsk; 2015. 209 p. (In Russ).]
- Загородний Н.В. *Эндопротезирование крупных суставов в Российской Федерации:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 1998. — 32 с. [Zagorodnii NV. *Endoprotezirovaniye krupnykh sustavov v Rossiiskoi Federatsii.* [dissertation abstract] Moscow; 1998. 32 p. (In Russ).] Доступно по: <http://vredenreadings.org/arc/28/Zagorodny.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2017.
- Rhodes AM, Clarke NM. A review of environmental factors implicated in human developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop.* 2014;8(5):375–379. doi: 10.1007/s11832-014-0615-y.
- Soran N, Altindag O, Aksoy N, et al. The association of serum prolydase activity with developmental dysplasia of the hip. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):1939–1942. doi: 10.1007/s00296-013-2672-9.
- Loder RT, Shafer C. Seasonal variation in children with developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop.* 2014;8(1):11–22. doi: 10.1007/s11832-014-0558-3.
- Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. *Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия).* — М.: Известия; 2009. — Т.1. — 380 с. [Omel'yanenko NP, Slutskii LI. *Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya).* Vol. I. Moscow: Izvestiya; 2009. 380 p. (In Russ).]
- Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. *Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение.* — М.: МИА; 2011. — 552 с. [Pavlova VN, Pavlov GG, Shostak NA, Slutskii LI. *Sustav: morfologiya, klinika, diagnostika, lechenie.* Moscow: MIA; 2011. 552 p. (In Russ).]
- Zhang X, Meng Q, Ma R, et al. Early acetabular cartilage degeneration in a rabbit model of developmental dysplasia of the hip. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):14505–14512.
- Ning B, Sun J, Yuan Y, et al. Early articular cartilage degeneration in a developmental dislocation of the hip model results from activation of beta-catenin. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(4):1369–1378.
- Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res.* 2001;3(2):107–113. doi: 10.1186/ar148.
- Lengsjö TK. *Collagen network of the articular cartilage: dissertations in health sciences.* Number 157. Kuopio: University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences; 2013. 64 p.
- Rouault K, Scotet V, Autret S, et al. Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in a Caucasian population. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(8):1099–1105. doi: 10.1016/j.joca.2008.12.012.
- Umlauf D, Frank S, Pap T, Bertrand J. Cartilage biology, pathology, and repair. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(24):4197–4211. doi: 10.1007/s00018-010-0498-0.
- Болевич С.Б., Войнов В.А. *Молекулярные механизмы в патологии человека. Руководство для врачей.* — М.: МИА; 2012. — 206 с. [Bolevich SB, Voinov VA. *Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: MIA; 2012. 206 p. (In Russ).]
- Tamura S, Nishii T, Shiomi T, et al. Three-dimensional patterns of early acetabular cartilage damage in hip dysplasia; a high-resolution CT arthrography study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(7):646–652. doi: 10.1016/j.joca.2012.03.015.
- Teichtahl AJ, Wang Y, Smith S, et al. Structural changes of hip osteoarthritis using magnetic resonance imaging. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):466. doi: 10.1186/s13075-014-0466-4.
- Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *Osteoporos Int.* 2012;23 Suppl 8:S847–S851. doi: 10.1007/s00198-012-2162-z.
- Li G, Yin J, Gao J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):223. doi: 10.1186/ar4405.
- Gulati V, Eeseonu K, Sayani J, et al. Developmental dysplasia of the hip in the newborn: A systematic review. *World J Orthop.* 2013;4(2):32–41. doi: 10.5312/wjo.v4.i2.32.
- Clohisy JC, Dobson MA, Robison JF, et al. Radiographic structural abnormalities associated with premature, natural hip-joint failure. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93 Suppl 2:3–9. doi: 10.2106/Jbjs.J.01734.

27. Крестьяшин В.М., Лозовая Ю.И., Гуревич А.И., и др. Современный взгляд на отдаленные результаты лечения дисплазии тазобедренного сустава // *Детская хирургия*. — 2011. — №2. — С. 44–48. [Krest'yashin VM, Lozovaya YuI, Gurevich AI, et al. The modern view of the long-term outcome of the treatment of hip dysplasia. *Pediatric surgery*. 2011;(2):44–48. (In Russ).]
28. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1756–1763. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726.
29. Blanco FJ. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(12):2025–2032. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.009.
30. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(2):189–202. doi: 10.1177/0004563213515190.
31. Garcia-Ramirez M, Toran N, Andaluz P, et al. Vascular endothelial growth factor is expressed in human fetal growth cartilage. *J Bone Miner Res*. 2000;15(3):534–540. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.534.
32. Vincent TL. Fibroblast growth factor 2: good or bad guy in the joint? *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):127. doi: 10.1186/ar3447.
33. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J Clin Invest*. 2016;126(2):509–526. doi: 10.1172/Jci82585.
34. Sowa G, Westrick E, Rajasekhar AG, et al. Identification of candidate serum biomarkers for intervertebral disk degeneration in an animal model. *Pm&R*. 2009;1(6):536–540. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.03.016.
35. Jayabalan P, Sowa GA. The development of biomarkers for degenerative musculoskeletal conditions. *Discov Med*. 2014;17(92):59–66.
36. Eapen E, Grey V, Don-Wauchope A, Atkinson SA. Bone health in childhood: usefulness of biochemical biomarkers. *EJIFCC*. 2008;19(2):123–136.
37. Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):216. doi: 10.1186/ar3117.
38. Yun YR, Won JE, Jeon E, et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng*. 2010;2010:218142. doi: 10.4061/2010/218142.
39. Ludin A, Sela JJ, Schroeder A, et al. Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(3):491–497. doi: 10.1016/j.joca.2012.12.003.
40. Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):441. doi: 10.1186/s13075-014-0441-0.
41. Yamairi F, Utsumi H, Ono Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with histopathological changes in rodent models of osteoarthritis. *J Toxicol Pathol*. 2011;24(2):137–142. doi: 10.1293/tox.24.137.
42. Jansen H, Meffert RH, Birkenfeld F, et al. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in moderate osteoarthritis in a rabbit model. *Ann Anat*. 2012;194(5):452–456. doi: 10.1016/j.aanat.2012.01.006.
43. Beamer B, Hettrich C, Lane J. Vascular endothelial growth factor: an essential component of angiogenesis and fracture healing. *HSS J*. 2010;6(1):85–94. doi: 10.1007/s11420-009-9129-4.
44. Chen XY, Hao YR, Wang Z, et al. The effect of vascular endothelial growth factor on aggrecan and type II collagen expression in rat articular chondrocytes. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3359–3364. doi: 10.1007/s00296-011-2178-2.
45. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015;6(1):95–105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
46. Attur M, Krasnokutsky-Samuels S, Samuels J, Abramson SB. Prognostic biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):136–144. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9381.
47. Huang Y, Eapen E, Steele S, Grey V. Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents. *Clin Biochem*. 2011;44(10–11):771–778. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.04.008.
48. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(5):515–542. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.019.
49. Wang Y, Li D, Xu N, et al. Follistatin-like protein 1: a serum biochemical marker reflecting the severity of joint damage in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R193. doi: 10.1186/ar3522.
50. Mobasheri A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1451–1464. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.009.
51. Rousseau JCh, Garnerio P. Biological markers in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51(2):265–277. doi: 10.1016/j.bone.2012.04.001.
52. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(7):745–754. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.004.

202

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сертакова Анастасия Владимировна, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отдела организационно-методической и научно-образовательной деятельности НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-31-99, **e-mail:** anastasiya-sertakova@yandex.ru, **SPIN-код:** 8243-8811, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4375-0405>

Морозова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, **e-mail:** morozova_ol@list.ru, **SPIN-код:** 1567-4113

Рубашкин Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения детской ортопедии НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-30-71, **e-mail:** docs@mail.ru, **SPIN-код:** 8243-8811

Тимаев Муса Хамзатович, врач травматолог-ортопед отделения детской ортопедии НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-30-71, **e-mail:** mustim@mail.ru, **SPIN-код:** 7796-3876

Норкин Игорь Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-31-91, **e-mail:** norkin@sarniito.com, **SPIN-код:** 9253-7993

DOI: 10.15690/vramn620

В.А. Черешнев^{1,2}, В.Г. Баранников¹, Л.Е. Леонова¹,
Л.В. Кириченко¹, Ю.Н. Маслов¹, Г.А. Павлова¹, Е.А. Рязанова¹, Л.В. Омарова¹,
С.А. Селиванова¹, В.П. Хохрякова¹, С.В. Дементьев³

¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,
Пермь, Российская Федерация

² Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук,
Екатеринбург, Российская Федерация

³ Научно-производственная компания «Лечебный климат», Пермский край,
Чайковский, Российская Федерация

Обоснование применения лечебных факторов внутренней среды современных устройств из природного минерала сильвинита в стоматологии

Обоснование. Одним из способов комплексного лечебного воздействия на организм человека является сильвинитотерапия, которая до настоящего времени не использовалась в терапии воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. **Цель исследования:** гигиеническая и клиническая оценка возможности применения лечебных факторов сильвинитовых устройств в стоматологии. **Методы.** Осуществляли гигиенические исследования основных физических факторов внутренней среды современных сооружений из калийных солей (радиационный фон, аэроионизационная и аэрозольная среды, микроклимат). Определяли содержание в сильвините минералов сильвина и галита с помощью разработанной нами компьютерной программы. Выполняли микробиологические исследования воздействия минерала сильвинита на ростовые показатели бактериальной культуры. Проводили рандомизированное проспективное исследование с участием 79 пациентов в возрасте 20–25 лет с диагнозом хронического генерализованного катарального гингивита, из них 36 человек проходили курс лечения в соляном сооружении. Оценивали стоматологический статус и состояние пародонта с использованием гигиенических и пародонтологических индексов. Продолжительность исследования составила 4 года. **Результаты.** Все участники, вступившие в исследование, завершили его. В экспериментальном сильвинитовом помещении формируется биопозитивная внутренняя среда (радиационный фон $0,18 \pm 0,0027$ мкЗв/ч; содержание легких отрицательных аэроионов — $802,33 \pm 62,69$ ион/см³, легких положительных аэроионов — $509,33 \pm 37,17$ ион/см³; стабильный микроклимат). Доказано наличие ингибирующего влияния сильвинита на *Staphylococcus aureus*. Применение комплексной стоматологической программы способствовало улучшению состояния тканей пародонта и повышению кариесрезистентности эмали зубов: индексы гингивита и кровоточивости десневой борозды снизились на 80,8 и 75,5% соответственно; редукция уровня интенсивности кариеса (по индексу КПУ) составила 67,7%; структурно-функциональная резистентность эмали увеличилась на 37%. **Заключение.** Включение сильвинитотерапии в комплексное лечение больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом оказывало выраженное положительное воздействие на состояние тканей пародонта и местный иммунитет полости рта.

Ключевые слова: сильвинитотерапия, хронический катаральный гингивит.

(Для цитирования: Черешнев В.А., Баранников В.Г., Леонова Л.Е., Кириченко Л.В., Маслов Ю.Н., Павлова Г.А., Рязанова Е.А., Омарова Л.В., Селиванова С.А., Хохрякова В.П., Дементьев С.В. Обоснование применения лечебных факторов внутренней среды современных устройств из природного минерала сильвинита в стоматологии. *Вестник РАМН.* 2017; 72 (3):203–209. doi: 10.15690/vramn620)

Обоснование

Современная медицина, включающая физиотерапевтические методы, направлена на активизацию защитных, адаптивных реакций организма и повышение эффективности действия лекарственных средств, уменьшение медикаментозной нагрузки [1]. Одним из способов комплексного лечебного воздействия на организм человека является сильвинитотерапия (использование природных свойств минерала сильвинита). Многие годы гигиенисты, горные инженеры, клиницисты изучали естественные факторы калийных солей Верхнекамского месторождения (Западный Урал) и возможность их использования в практическом здравоохранении. В результате в одном из действующих рудников был построен и эффективно функционировал подземный стационар, что послужило основанием для разработки наземных сильвинитовых сооружений, воспроизводящих его внутреннюю среду

[2]. В данных устройствах на организм пациентов воздействует комплекс естественных природных факторов: несколько повышенный относительно естественного радиоактивный фон; высокое содержание легких отрицательных аэроионов; соляной аэрозоль; пониженное количество микроорганизмов; отсутствие аллергенов, звуковых и световых раздражителей; стабильный микроклимат. Сооружения из природных калийных солей получили широкое распространение по всей России в организациях, осуществляющих лечебную деятельность (профилактории, санатории, пансионаты, курорты, больницы), для лечения и профилактики бронхолегочной, сердечно-сосудистой патологии, заболеваний аллергенной природы, дерматологического и акушерского профиля, а также иммуносупрессивных состояний [2].

В укреплении общего здоровья актуальна концепция стоматологического здоровья, включающая применение современных методов профилактики и лечения

стоматологических заболеваний [3]. В структуре стоматологической патологии взрослого населения Пермского края ведущее место занимают кариес зубов и воспалительные заболевания пародонта с преобладанием гингивита у лиц молодого возраста [4], в лечении которых до настоящего времени сальвинитотерапия не применялась.

Цель исследования: гигиеническая и клиническая оценка использования лечебных факторов сальвинитовых устройств в стоматологии.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено экспериментальное проспективное мониторинговое контролируемое рандомизированное исследование с участием пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Обследование пациентов выполняли на 1, 9 и 17-е сут, а также через 1 и 12 мес после проведения процедуры.

Критерии соответствия

При отборе пациентов для формирования однородных групп были определены критерии включения, не-включения и исключения.

Критериями включения стали возраст от 20 до 25 лет; наличие диагноза хронического генерализованного катарального гингивита; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не-включения: возраст младше 20 или старше 25 лет; отсутствие диагноза хронического генерализован-

ного катарального гингивита; наличие противопоказаний для назначения сальвинитотерапии (злокачественные образования, туберкулез, острые воспалительные заболевания); участие в другом исследовании, препятствующем соблюдению протокола данного наблюдения; отказ от участия в обследовании.

Критерии исключения: появление аллергической реакции; диагностирование в ходе наблюдения злокачественных образований, туберкулеза, острых воспалительных заболеваний; систематический пропуск или нарушение протокола процедур; отказ от участия в обследовании.

Условия проведения

Исследование выполнены в Центре солетерапии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (далее ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2012 по 2015 г. Оценку результатов осуществляли на 1, 9 и 17-е сут и далее через 1 мес и 1 год.

Описание медицинского вмешательства и анализ в подгруппах

Обследованы и получили комплексное лечение 79 пациентов с диагнозом «Хронический генерализованный катаральный гингивит». Пациенты были разделены на две репрезентативные группы — наблюдения и сравнения. Рандомизация пациентов проводилась по таблице случайных чисел.

Группа наблюдения (n=36). Пациентам проводили санацию полости рта, которая включала лечение кариеса

V.A. Chereshnev^{1, 2}, V.G. Barannikov¹, L.E. Leonova¹,
L.V. Kirichenko¹, Yu.N. Maslov¹, G.A. Pavlova¹, E.A. Riazanova¹, L.V. Omarova¹,
S.A. Selivanova¹, V.P. Khokhryakova¹, S.V. Dementiev³

¹ Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

² Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Medical Climate Ltd., Chaikovsky, Russian Federation

The Justification for the Use of the Therapeutic Factors of the Internal Environment of Modern Devices Made of Natural Sylvinite in Dentistry

Background: One of the methods of comprehensive therapeutic effects on the human body is sylvinitic therapy which has not been used in the treatment of inflammatory periodontal diseases at young age. **Aims:** Hygienic and clinical evaluation of the possible application of therapeutic factors of sylvinitic devices in dentistry. **Materials and methods:** We conducted hygienic study of the basic physical factors of the internal environment of modern sylvinitic structures (radiation background, aeroionization and aerosol environment, climate). The percentage of sylvine and halite in the sylvinitic minerals was determined using color image analysis of the salt screen. The microbiological studies of the impact of the mineral sylvinitic on the growth parameters of bacterial culture were performed. We examined 79 patients aged 20–25 years diagnosed with chronic generalized catarrhal gingivitis, 36 persons underwent treatment course in the salt structure. The evaluation of the dental status and the periodontal status was conducted using hygienic and periodontal indices. The duration of study was 4 years. **Results:** All participants who entered the study completed it. In the experimental sylvinitic room formed food-grade, biodegradable internal environment (background radiation — $0,18 \pm 0,0027 \mu\text{sv/h}$; LOA — $802,33 \pm 62,69 \text{ ion/cm}^2$; RO — $509,33 \pm 37,17 \text{ ion/cm}^2$; stable microclimate). We detected evidence of an inhibitory effect of the combination on *Staphylococcus aureus*. The use of a comprehensive dental program has improved the condition of periodontal tissues and career advantage tooth enamel (PMA and SBI fell of 80.8% and 75.5%; the reduction of the CPU — 67.7%; fuel and energy resources increased by 37%). **Conclusions:** The inclusion of sylvinitic therapy in the complex treatment of patients with chronic generalized catarrhal gingivitis had a marked positive impact on the state of periodontal tissues and local immunity of the oral cavity.

Key words: physical therapy modalities, gingivitis.

(For citation: Chereshnev VA, Barannikov VG, Leonova LE, Kirichenko LV, Maslov YuN, Pavlova GA, Riazanova EA, Omarova LV, Selivanova SA, Khokhryakova VP, Dementiev SV. The Justification for the Use of the Therapeutic Factors of the Internal Environment of Modern Devices Made of Natural Sylvinitic in Dentistry. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (3):203–209. doi: 10.15690/vramn620)

зубов, удаление зубного камня и зубного налета. В течение 17 дней они проходили курс сальвинитотерапии с продолжительностью сеанса 4 ч. Во время процедуры прием воды и пищи не осуществлялся; дыхание было произвольное. В середине сеанса была организована подача аэрозоля сальвина.

Сальвинитотерапию проводили в сальвинитовом физиотерапевтическом помещении (СФП), не являющимся медицинским изделием, разработанном и запатентованном нами [патент РФ № 146206]. Оно оборудовано устройствами, включающими блоки сальвинита общей площадью реакционной поверхности 9 м², соляными фильтрами, заполненными специальными пластинами с осколками минерала и снабженными воздуховодами (рис. 1). В СФП имеется устройство для приготовления и дополнительной подачи аэрозоля сальвина. Общая площадь соляного помещения 23,6 м² (объем 69,8 м³) рассчитана на одновременное пребывание 4 человек с одинаковой стоматологической патологией.

Группа сравнения (n=43). Пациентам проводили только санацию полости рта.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В качестве оцениваемых результатов рассматривали:

- 1) формирование гигиенически благоприятной внутренней среды в сальвинитовом сооружении;
- 2) снижение ростовых показателей культур *S. aureus*;
- 3) изменение клинических показателей состояния тканей зубов и пародонта;
- 4) динамику физико-химических свойств ротовой жидкости и оптимизацию показателей локального иммунного статуса полости рта.

Дополнительные исходы исследования не изучались.

Методы регистрации исходов

Для оценки внутренней среды соляного физиотерапевтического помещения проводили гигиенические исследования физических факторов в динамике сеансов (5304 замера), определяли процентное соотношение

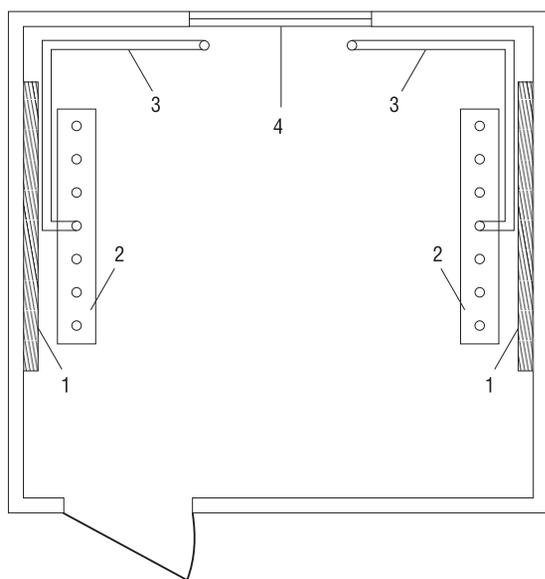


Рис. 1. Схема сальвинитового физиотерапевтического кабинета

Примечание. 1 — соляные экраны, выполненные из плиток природного сальвинита, 2 — соляные фильтры, 3 — воздуховоды, 4 — фрамуга с закрылками для забора атмосферного и удаления отработанного воздуха.

сальвина и галита, а также анализировали влияние сальвинита на *Staphylococcus aureus*.

Исследования факторов внутрисалвинитовой среды в СФП проводили гигиеническими методами с помощью современной аппаратуры, прошедшей метрологическую поверку. Радиационный фон изучали прибором РД-1503 (Радэкс, Россия). Для измерения эквивалентной равновесной объемной активности радона использовали аэрозольный альфа-радиометр РАА-3-01 «АльфаАЭРО» (НТЦ «Амплитуда», Россия). Результаты сопоставляли с СанПиН 2.6.1.2523-09 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Аэроионизацию воздушной среды регистрировали с помощью малогабаритного счетчика аэроионов МАС-01 в соответствии с Методическими указаниями 4.3.1517-03 «Санитарно-эпидемиологическая оценка и эксплуатация аэроионизирующего оборудования» и Методическими указаниями по методам контроля 4.3.1675-03 «Общие требования к проведению контроля аэроионного состава воздуха». Многокомпонентный мелкодисперсный соляной аэрозоль определяли с помощью прибора «Аэрокон» (НПО «ЭКО-ИНТЕХ», Россия). Показатели микроклимата измеряли электронным прибором Center-311 (Center, Тайвань), температуру ограждающих поверхностей — съемным датчиком (К-тип) данного прибора. Оценка параметров микроклимата проводили согласно СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».

Определение процентного соотношения в сальвините минералов сальвина и галита реализовывали с помощью программы цветового анализа изображения сальвинитового экрана.

Серию микробиологических экспериментов проводили с использованием оригинальной модели из калийных солей, внутри которой размещали чашки Петри с посевами культур *S. aureus*.

Комплексное стоматологическое обследование пациентов включало определение показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов (индекс кариес-пломба-удаление, КПУ), тест структурно-функциональной резистентности эмали (ТЭР). Для оценки состояния гигиены полости рта и тканей пародонта применяли индекс ОНН-С (Oral Hygiene Indices-Simplified), кровоточивости десневой борозды — SBI (Sulcus Bleeding Index), гингивита — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА (Papillary-Marginal-Alveolar Index), пародонтальный индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта СРITN (Community Periodontal Index of treatment Needs). Для изучения состояния ротовой жидкости использовали определение скорости спонтанной продукции слюны, водородного показателя активности ионов — рН, тип микрокристаллизации слюны. Местный иммунитет полости рта оценивали по содержанию в смешанной слюне лизоцима, цитокинов и иммуноглобулинов.

Этическая экспертиза

Работа одобрена Локальным этическим комитетом при ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 5 от 25.11.2015). Все участники исследования получили необходимую информацию и добровольно подписали письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа: Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В первую очередь проверяли распределение выборки на нормальность, затем рассчитывали средние величины и ошибку средней величины. При нормальном распределении вариационных рядов оценку значимости различия средних значений показателей в динамике проводили с помощью двухвыборочного *t*-теста и критерия Вилкоксона для зависимых выборок, для независимых использовали *t*-критерий Стьюдента. Если закон нормального распределения не выполнялся, то для сравнения средних двух выборок применяли непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Для установления причинно-следственных связей между факторами использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона. Разницу величин признавали значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В качестве объектов гигиенического и клинического изучения были выбраны силивинитовое физиотерапевтическое помещение и 79 пациентов с диагнозом хронического генерализованного катарального гингивита для проспективного исследования. После контрольной чистки зубов и профессиональной гигиены полости рта осуществляли лечение кариеса и гингивита с использованием современных материалов и препаратов, местную реминерализующую терапию; проводили беседы по вопросам гигиены полости рта и рациональному питанию. В зависимости от методов лечения были сформированы две репрезентативные группы больных. Основную группу составили 36 человек, которым наряду с санацией полости рта в течение 17 дней ежедневно по 4 ч проводили курс силивинитотерапии в СФП. В группе сравнения (43 человека) получали только санацию полости рта. Изучаемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Основные результаты исследования

В состав минерала силивинита входит радиоактивный изотоп К-40, который является источником слабого внешнего ионизирующего излучения. В период исследований радиационный фон в соляном помещении находился на уровне $0,18 \pm 0,0027$ мкЗв/ч и не превышал допустимых значений [СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)»]. Гигиеническая оценка сопутствующего радона в воздухе физиотерапевтического сооружения не выявила его превышения.

В воздухе СФП под влиянием ионизирующего излучения продуцировались легкие и тяжелые отрицательные, а также положительные аэроионы. Действующим фактором отрицательных ионов является ионизированный кислород, снижающий количество серотонина в тканях, ускоряя его ферментативное расщепление [5, 6]. Среднее количество легких отрицательных аэроионов до начала сеанса солелечения составляло $802,33 \pm 62,69$ ион/см³, легких положительных — $509,33 \pm 37,17$ ион/см³. Расчетный коэффициент униполярности равнялся $0,63 \pm 0,001$ и свидетельствовал о благоприятной аэроионизационной среде в СФП. К середине физиотерапевтической процедуры наблюдалось достоверное снижение отрицательных и положительных аэроионов ($423,66 \pm 20,06$ и $381,15 \pm 30,35$ ион/см³ соответственно), приводящее к возрастанию коэф-

фициента униполярности до $0,9 \pm 0,001$. К концу сеанса солелечения концентрация легких отрицательных аэроионов уменьшалась на 62,6%, число легких положительных ионов увеличивалось незначительно ($p > 0,05$), коэффициент униполярности превышал единицу ($1,3 \pm 0,002$). Проведенные исследования аэроионизации в СФП выявили, что наиболее эффективное воздействие аэроионотерапии отмечалось в первой половине сеанса (2 ч). Для поддержания благоприятного терапевтического эффекта силивинитотерапии во второй половине физиотерапевтической процедуры дополнительно проводилось распыление соляного аэрозоля (патент РФ № 44500). Многокомпонентный мелкодисперсный соляной аэрозоль с размером частиц до 0,5 мкм, содержащий хлориды калия, магния, натрия и микропримеси меди, железа, титана, марганца, лития, бора, никеля, кобальта, лантана, бария, цинка, хрома, оказывает на организм пациентов саногенное, муколитическое, бронходренажное, противовоспалительное, десенсибилизирующее и иммуномодулирующее действие [2]. Дополнительное распыление соляного аэрозоля в середине сеанса позволило поддерживать его постоянный уровень на протяжении всех сеансов и курсов солелечения в пределах $0,6–0,62$ мг/м³ (ПДК силивинита 5,0 мг/м³).

Гигиенические исследования, проведенные в силивинитовом сооружении, выявили стабильные показатели микроклимата в холодное и теплое время года, их соответствие оптимальным гигиеническим параметрам. В утренние часы температура воздуха составляла $21,5 \pm 0,27^\circ\text{C}$, днем — $22,6 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$). Относительная влажность воздуха утром находилась в пределах 44,6–44,8%, а в дневное время — 47,5–47,7%. Статистически достоверных изменений скорости движения воздуха в течение суток не происходило. В динамике всего курса силивинитотерапии температура ограждающих соляных поверхностей повышалась к концу каждого сеанса с $19,10 \pm 0,75$ до $22,0 \pm 0,37^\circ\text{C}$. Формированию стабильного микроклимата способствовали специфические массообменные и хемосорбционные процессы, происходящие в калийной породе [2].

При изучении процентного содержания силивина с помощью компьютерной программы, попиксельно обрабатывающей снимок экрана и в зависимости от цвета пикселя относящей его либо к группе белых солей (галит), либо к группе красных солей (силивин), было установлено, что содержание минерала силивина в СФП варьировало от 29,51 до 32,78% [7]. Полученные результаты позволяют отнести силивинитовое помещение к устройству со средней терапевтической активностью.

В процессе микробиологического эксперимента одновременно две чашки с кровяным агаром засеивали равными количествами суточной культуры золотистого стафилококка. Затем опытную чашку помещали внутрь соляной модели и ставили в термостат при температуре 37°C . Вместе с опытной в термостате инкубировали и контрольную чашку. По истечении суток проводили количественную оценку культуральных свойств (размер колоний и диаметр зон гемолиза). Проведенный морфометрический анализ показал достоверное уменьшение размера колоний, находившихся в контакте с силивинитом, по сравнению с контрольными. Опытные колонии имели средний размер $1,48 \pm 0,07$ мм, в то время как диаметр колоний, выросших в обычных условиях, был равен $1,98 \pm 0,03$ мм ($p \leq 0,01$). Аналогичные изменения происходили и в размерах зон гемолиза вокруг колоний *S. aureus*. В опытных чашках их диаметр составлял $4,39 \pm 0,11$ мм, а в контрольных — $5,72 \pm 0,21$ мм ($p \leq 0,01$). Проведенная серия микробиологических экспериментов с использова-

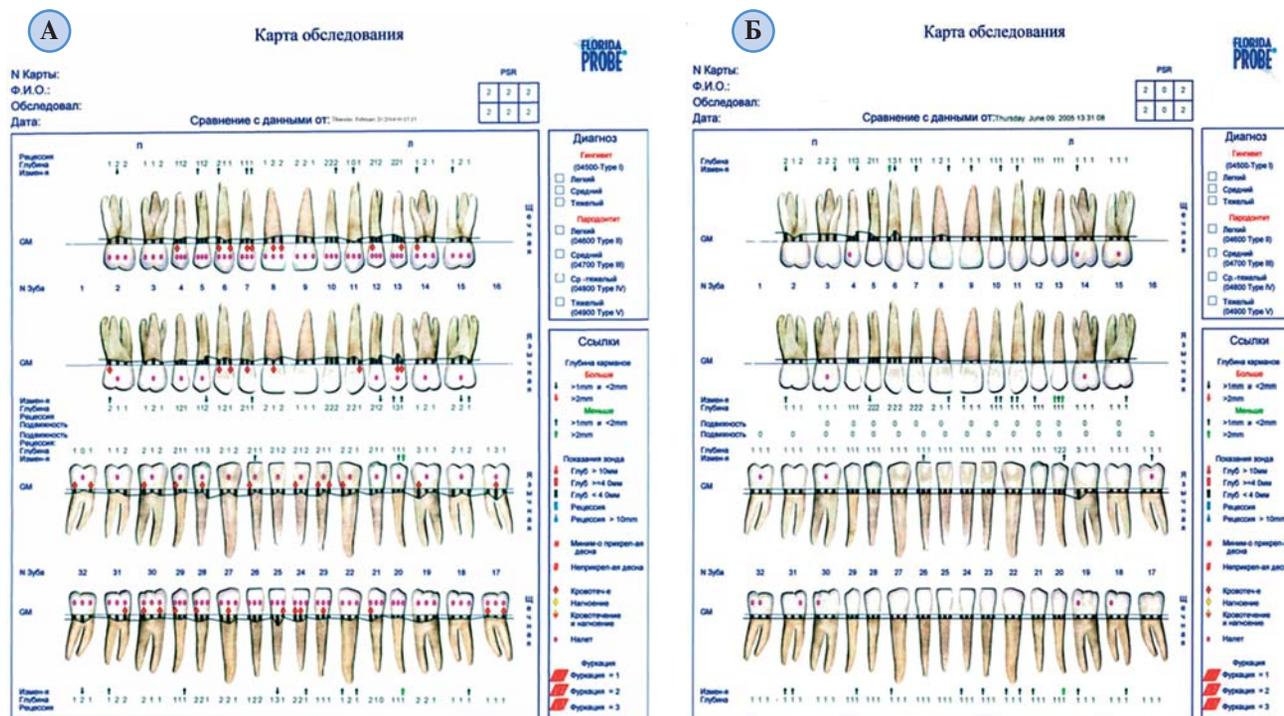


Рис. 2. Результаты обследования пациентки Л., 23 года, с диагнозом «Хронический генерализованный катаральный гингивит»: данные компьютерного обследования тканей пародонта до (А) и после (Б) лечения

207

нием оригинальной модели силивинитового сооружения позволила экспериментально доказать наличие ингибирующего влияния физических свойств минерала силивинита на бактериальные культуры *S. aureus* [8].

Таким образом, гигиенические и микробиологические исследования в СФП выявили специфичный комплекс биопозитивных факторов внутренней среды, способных оказывать положительное влияние на организм пациентов.

Исходный уровень стоматологического здоровья определяли при первичном обследовании пациентов. Больные предъявляли жалобы на кровоточивость, болезненность десен при чистке зубов и приеме жесткой пищи, наличие кариозных полостей, зубных отложений в области фронтальных зубов нижней челюсти. Распространенность кариеса среди обследованных — 98,6%, показатель его интенсивности достигал $10,2 \pm 1,05$. Исходные индивидуальные значения теста эмалевой резистентности находились в диапазоне от 6 до 8 условных баллов и отражали низкую степень кариесрезистентности эмали (рис. 2, А). В структуре индекса СРITN секстанты с интактным пародонтом составили 30%, секстанты с кровоточивостью — 33%, с зубным камнем — 37%. В 93,7% случаев диагностирован хронический генерализованный катаральный гингивит на фоне «плохого» уровня гигиены полости рта — ОНI-S $2,3 \pm 0,11$ (табл).

Повторное обследование, проведенное через 1 мес, показало отсутствие жалоб у всех пациентов группы наблюдения (рис. 2, Б). Среднее значение гигиенического индекса уменьшилось на 72,9%, а индекса кровоточивости — на 75,5%. У всех обследованных наблюдали бледно-розовую, плотную, правильную конфигурацию маргинальную десну, величина показателя РМА снизилась на 80,8%. В группе сравнения величина пародонтологических показателей была достоверно меньше исходных значений и существенно отличалась от аналогичных показателей группы наблюдения.

Редукция показателя СРITN в группе наблюдения составила 88%, в группе сравнения — 51%.

Информативными показателями иммунного гомеостаза полости рта являются параметры продукции интерлейкинов — IL4 и IL8, секреторный иммуноглобулин А (sIgA) и лизоцим (рис. 3). До лечения эти показатели в слюне пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом свидетельствовали о повышении активности противо- и провоспалительных цитокинов и уменьшении концентрации sIgA. После курса лечения динамика локальных иммунологических показателей в обеих группах была позитивной. В группе наблюдения происходило достоверное снижение величины противовоспалительного IL4 на 47,5% до нормаль-

Таблица. Динамика показателей гигиены и состояния тканей пародонта у обследуемых

Индексы, усл. ед.	Группа наблюдения n=36		Группа сравнения n=43	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОНI-S	2,4±0,10	0,65±0,03*	2,2±0,1	1,2±0,1*
РМА	28,3±0,10	5,4±0,30*	26,5±0,1	11,4±0,2*, **
SBI	1,39±0,09	0,34±0,05*	1,48±0,08	0,96±0,04*, **
СРITN	1,33±0,12	0,16±0,04*	1,16±0,12	0,57±0,03*, **

Примечание. * — достоверность различий показателей в группах до и после лечения; ** — достоверность различий показателей между группами.

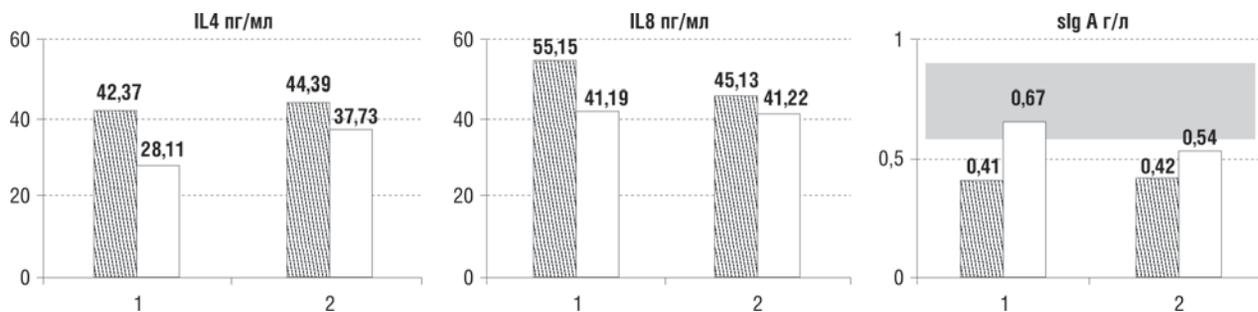


Рис. 3. Динамика показателей местного иммунитета полости рта обследуемых

Примечание. ■ — норма, ▨ — до лечения, □ — после лечения; 1 — основная группа, 2 — группа сравнения.

ных значений, показателя IL8 на 23,5%. Содержание лизоцима в слюне до лечения равнялось $225,49 \pm 10,95$ мкг/мл, а после лечения увеличивалось до $252,17 \pm 11,28$ мкг/мл. Увеличение концентрации sIgA на 63,4% свидетельствовало об улучшении состояния местного иммунитета и эффективности солелотерапии. В группе сравнения после проведенного лечения динамика иммунологических показателей характеризовалась достоверным снижением противовоспалительного цитокина IL4 на 15%, а также позитивными, но незначительными изменениями остальных параметров.

208

После комплексного лечения, включающего сальвинитотерапию, у обследуемых наблюдалось достоверное повышение скорости продукции слюны в среднем на 181%, отмечалась тенденция к нормализации показателя pH слюны, средняя величина которого составила $6,80 \pm 0,05$. В группе сравнения установлено менее выраженное увеличение скорости слюноотделения (на 53%), pH слюны составил $6,46 \pm 0,015$. У пациентов обеих групп, имеющих до лечения показатели скорости спонтанной продукции слюны в пределах нормальных значений, индивидуальные величины скорости слюноотделения оставались на прежнем уровне.

Через 1 год после клинических стоматологических исследований 98% пациентов жалоб не предъявляли. Величины показателя КПУ не имели достоверных отличий в обеих группах. В группе наблюдения отмечалось уменьшение среднего значения показателя ТЭР с 7,08 до 4,46 баллов (на 37%). В группе сравнения величина показателя ТЭР не отличалась от исходной и оставалась на уровне пониженной и умеренной кислотоустойчивости. При определении состояния гигиены и тканей маргинального пародонта у обследуемых наблюдалось улучшение гигиены полости рта, отсутствие воспаления и кровоточивости десны в группе наблюдения в 91,7% случаев, в группе сравнения — в 63%.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не зафиксировано.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Гигиеническая оценка условий внутренней среды современного сальвинитового устройства выявила комплекс основных лечебных факторов солелотерапии: несколько повышенный относительно естественного уровень радиационного фона, наличие в воздухе легких биполярных аэроионов и многокомпонентного сухого соляного аэрозоля, оптимальный микроклимат. Микробиологические эксперименты обнаружили способность

минерала сальвинита вызывать антибактериальный эффект (угнетение роста и понижение уровня экспрессии факторов патогенности). Применение метода определения процентного содержания минерала сальвина в сальвините с помощью специально разработанной компьютерной программы позволило отнести сальвинитовое физиотерапевтическое помещение к устройствам со средней терапевтической активностью. Механизм лечебного воздействия природных калийных солей на слизистую оболочку полости рта пациентов основан на противовоспалительном, анальгезирующем, десенсибилизирующем и иммуномодулирующем действии мелкодисперсного соляного аэрозоля и естественной аэроионизации. Результаты динамического наблюдения лиц молодого возраста свидетельствовали о существенном положительном влиянии сальвинитотерапии в программе профилактики и лечения хронического катарального гингивита, подтверждаемом улучшением клинического состояния тканей маргинального пародонта, оптимизацией показателей местного иммунитета полости рта и физико-химических свойств ротовой жидкости.

Заключение

В сальвинитовом физиотерапевтическом помещении из калийных солей Верхнекамского месторождения происходит формирование биопозитивных факторов внутренней среды, позволяющих рекомендовать применение данного метода в стоматологической практике для комплексного лечения хронического генерализованного катарального гингивита.

Источник финансирования

Исследования и оплата публикации проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: **Черешнев Валерий Александрович** — иммунологические исследования; **Баранников Владимир Григорьевич** — автор идеи, дизайн работы, постановка и обоснование цели исследования, определение совокупности задач исследования и их решения, редактирование; **Леонова Людмила Евгеньевна** — анализ результатов стоматологических исследований и их интерпретация; **Кириченко Лариса Викторовна** — анализ результатов, их интерпретация, редактирование; **Маслов Юрий Николае-**

вич — анализ результатов микробиологических исследований и их интерпретация; **Павлова Галина Адамовна** — анализ результатов стоматологических исследований и их интерпретация; **Рязанова Елизавета Андреевна** — гигиенические исследования, обобщение результатов, написание статьи; **Омарова Людмила Викторовна** — стоматологи-

ческие и иммунологические исследования, написание статьи; **Селиванова Светлана Алексеевна** — гигиенические исследования; **Хохрякова Вера Павловна** — микробиологические и гигиенические исследования; **Дементьев Сергей Васильевич** — выбор объектов и техническое обеспечение исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улащик В.С. Методы физиотерапии и устройства для их применения // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. — 2011. — №1 — С. 28–32. [Ulashchik VS. New methods of physical therapy and instruments for their application (based on developments in Belarus). *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2011;(1):28–32. (In Russ).]
2. Черешнев В.А., Баранников В.Г., Кириченко Л.В., Дементьев С.В. *Физиолого-гигиеническая концепция спелео- и соления. — Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2013. — 184 с.* [Chereshnev VA, Barannikov VG, Kirichenko LV, Dement'ev SV. *Fiziologo-gigienicheskaya kontseptsiya speleo- i solelecheniya*. Ekaterinburg: RIO UrO RAN; 2013. 184 p. (In Russ).]
3. Леонова Л.Е., Павлова Г.А., Омарова Л.В., и др. Комплексное лечение хронического генерализованного гингивита с использованием минералотерапии // *Стоматология*. — 2015. — Т.94. — №2 — С. 10–12. [Leonova LE, Pavlova GA, Omarova LV, et al. Complex treatment of generalized gingivitis with mineral therapy. *Stomatologiya (Mosk)*. 2015;94(2):10–12. (In Russ).] doi: 10.17116/stomat201594210-12.
4. Груздянов А.И., Фролова О.А. Заболевания пародонта и меры их профилактики // *Лечащий врач*. — 2001. — №4 — С. 56–60. [Gruzduyanov AI, Frolova OA. Zabolevaniya parodonta i mery ikh profilaktiki. *Practitioner*. 2001;(4):56–60. (In Russ).]
5. Полосин И.И., Лобанов Д.В. Оздоровление воздушной среды помещений путем озонирования и аэроионизации воздуха // *Научный вестник Воронежского государственного архитектурно-строительного университета. Серия: высокие технологии. Экология*. — 2012. — №1 — С. 15–20. [Polosin II, Lobanov DV. Recovery of air environment of a room by air ozonation and air ionization. *Nauchnyi vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo arkhitekturno-stroitel'nogo universiteta. Seriya: vysokie tekhnologii. Ekologiya*. 2012;(1):15–20. (In Russ).]
6. Waring MS, Siegel JA. The effect of an ion generator on indoor air quality in a residential room. *Indoor Air*. 2011;21(4):267–276. doi: 10.1111/j.1600-0668.2010.00696.x.
7. Черешнев В.А., Баранников В.Г., Кириченко Л.В., и др. Новые направления физиотерапевтического применения природных калийных солей Западного Урала // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. — 2016. — Т.93. — №6 — С. 21–26. [Chereshnev VA, Barannikov VG, Kirichenko LV, et al. The new directions in the physiotherapeutic applications of the natural potassium salts of the Western Ural. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2016;93(6):21–26. (In Russ).] doi: 10.17116/kurort2016621-26.
8. Хохрякова В.П., Маслов Ю.Н., Кириченко Л.В., и др. Влияние минерала сильвинита на ростовые показатели бактериальных культур в сооружениях для соления // *Пермский медицинский журнал*. — 2014. — Т.31. — №4 — С. 67–69. [Khokhryakova VP, Maslov YuN, Kirichenko LV, et al. Influence of mineral sylvinite on bacterial culture growth indices in salt-therapy units. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2014;31(4):67–69. (In Russ).]

209

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Черешнев Валерий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиотерапии» Уральского отделения Российской академии наук, заведующий кафедрой иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Екатерининская, д. 85, тел.: +7 (342) 236-42-98, e-mail: chereshnev@duma.gov.ru, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3765-1224

Баранников Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой коммунальной гигиены и гигиены труда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 28, тел.: +7 (342) 212-10-07, e-mail: barannikov41@mail.ru, SPIN-код: 9792-4245, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4840-7788

Леонова Людмила Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 30, тел.: +7 (342) 212-73-87, e-mail: stomatpsma@gmail.com, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4722-7272

Кириченко Лариса Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры коммунальной гигиены и гигиены труда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 28, тел.: +7 (342) 212-15-08, e-mail: lkv-7@yandex.ru, SPIN-код: 1554-9140, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6306-1757

Маслов Юрий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Екатерининская, д. 85, тел.: +7 (342) 212-73-87, e-mail: maslov_1@mail.ru, SPIN-код: 3728-5598, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0391-7335

Павлова Галина Адамовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 30, тел.: +7 (342) 212-73-87, e-mail: stomatpsma@gmail.com, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0004-2046

Рязанова Елизавета Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры коммунальной гигиены и гигиены труда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 28, тел.: +7 (342) 212-15-08, e-mail: Lisaveta08@mail.ru, SPIN-код: 4807-7708, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2263-5037

Омарова Людмила Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 30, тел.: +7 (342) 212-73-87, e-mail: stomatpsma@gmail.com, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6284-2401

Селиванова Светлана Алексеевна, аспирант кафедры коммунальной гигиены и гигиены труда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 28, тел.: +7 (342) 212-15-08, e-mail: varankina_88@mail.ru, SPIN-код: 4937-5506, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2558-1713

Хохрякова Вера Павловна, аспирант кафедры коммунальной гигиены и гигиены труда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 28, тел.: +7 (342) 212-15-08, e-mail: lady_bird_89@mail.ru, SPIN-код: 2596-5412, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1694-9192

Дементьев Сергей Васильевич, директор ООО НПК «Лечебный климат»
Адрес: 617763, Чайковский-3, а/я 1191, тел.: +7 (342) 412-20-90, e-mail: 22090@climat.ru, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4841-4523

Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE)

Рекомендации по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах

Предлагаем ознакомиться с русскоязычным переводом Единых требований ICMJE по проведению, представлению, редактированию и публикации рукописей, представляемых в биомедицинских журналах (Обновлено в декабре 2016 года). Перевод был подготовлен В. Деньгиным при поддержке Издательства «Медиа Сфера» (научный редактор Сайгитов Р. Т., технические редакторы Соловова М. Н., Шошина М. Н.). ICMJE не подтверждает и не одобряет содержание этого перевода. Официальная версия Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, размещена на сайте www.icmje.org. При цитировании документа пользователи должны ссылаться на официальную версию: ICMJE. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (Updated December 2016). Available from: <http://www.icmje.org/recommendations/>

I. О рекомендациях

- A. Цель разработки
- B. Целевая аудитория
- C. История разработки

D. Владельцы журналов и редакционная независимость

- 1. Владельцы журналов
- 2. Редакционная независимость
- E. Защита участников исследований

II. Роли и обязанности авторов, других участников научной работы, рецензентов, редакторов, издателей и владельцев журналов

- A. Определение роли авторов и других участников научной работы
 - 1. Значение вопросов авторства
 - 2. Определение термина «автор»
 - 3. Другие участники научной работы
- B. Обязанности автора — конфликты интересов
 - 1. Участники редакционного процесса
 - a. Авторы
 - b. Рецензенты
 - c. Редакторы и сотрудники журнала
 - 2. Сообщение о конфликтах интересов
- C. Обязанности в процессе представления и рецензирования рукописи
 - 1. Авторы
 - a. Псевдонаучные («хищные») журналы
 - 2. Журналы
 - a. Конфиденциальность
 - b. Своевременность
 - c. Рецензирование
 - d. Добросовестность
 - 3. Рецензенты

III. Издательские и редакционные вопросы

- публикации в медицинских журналах
- A. Исправления, отзыв статей, повторные публикации и контроль версий рукописей
- B. Недобросовестная научная практика, выражение обеспокоенности, отзыв статьи
- C. Авторское право
- D. Повторяющиеся публикации
 - 1. Множественная рассылка рукописи
 - 2. Множественная публикация
 - 3. Допустимая практика множественной публикации
 - 4. Рукописи, основанные на одной и той же базе данных
- E. Письма в редакцию
- F. Платные публикации
- G. Приложения, тематические выпуски и специальные выпуски
- H. Спонсорство
- I. Электронные публикации
- J. Реклама
- K. Журналы и средства массовой информации
- L. Регистрация клинических исследований

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals

This is a Russian language translation of the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated in December 2016. This translation was prepared by V. Dengin with support from Media Sfera Publishing Group (academic editor Saygitov R.T., technical editors Solovova M.N., Shoshina M.N.). The ICMJE has not endorsed nor approved the contents of this translation. The official version of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals is located at www.icmje.org. Users should cite this official version when citing the document: ICMJE. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (Updated December 2016). Available from: <http://www.icmje.org/recommendations/>

IV. Подготовка и подача рукописи

- A. Подготовка рукописи к представлению в медицинский журнал
 1. Общие принципы
 2. Руководства по описанию исследований
 3. Разделы рукописи
 - a. Титульная страница
 - b. Аннотация
 - c. Обоснование
 - d. Методы
 - i. Отбор и описание участников исследования
 - ii. Техническая информация
 - iii. Статистические методы
 - e. Результаты
 - f. Обсуждение
 - g. Список литературы
 - i. Общие положения
 - ii. Стиль и формат
 - h. Таблицы
 - i. Иллюстрации (рисунки)
 - j. Единицы измерения
 - k. Аббревиатуры и символы
- B. Отправка рукописи в редакцию журнала

I. О рекомендациях

A. Цель разработки

Международный комитет редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) разработал эти рекомендации, чтобы представить обзор наилучшей практики и этических стандартов в области проведения и описания исследований и других материалов, публикуемых в медицинских журналах, а также для оказания помощи авторам, редакторам и другим лицам, участвующим в рецензировании и публикации биомедицинских данных, в создании и распространении точных, ясных, воспроизводимых и объективных медицинских журнальных статей. Эти рекомендации могут также служить полезным источником информации о процессах редактирования и публикации в медицинских журналах представителям средств массовой информации (СМИ), пациентам и их семьям, и читателям в целом.

B. Целевая аудитория

Рекомендации предназначены в первую очередь для использования авторами, планирующими представить свою рукопись к публикации в журналах — участниках ICMJE. Многие журналы, не входящие в ICMJE, добровольно используют эти рекомендации (см. www.icmje.org/journals.html). ICMJE поощряет использование рекомендаций, но не контролирует и не обеспечивает их соблюдение. Во всех случаях авторы должны использовать эти рекомендации совместно с правилами для авторов конкретных журналов. Кроме того, авторам следует ознакомиться с рекомендациями по представлению результатов конкретных видов исследований (например, рекомендации CONSORT по представлению результатов рандомизированных клинических исследований); см. <http://equator-network.org>.

Журналам, следующим этим рекомендациям, предлагается включить их в свои инструкции для авторов и четко указать в этих инструкциях, что сами они следуют рекомендациям ICMJE. Журналы, желающие идентифицировать себя в качестве следующих этим рекомендациям и войти в соответствующий список на веб-сайте ICMJE, должны уведомить об этом секретариат ICMJE по элект-

ронной почте icmje@acponline.org. Журналы, которые ранее направляли такое уведомление, но больше не следуют рекомендациям ICMJE, должны по тому же адресу написать запрос на удаление из этого списка.

ICMJE поощряет широкое распространение этих рекомендаций и воспроизведение данного документа в полном объеме в образовательных и некоммерческих целях без указания авторских прав. Однако все виды использования этого документа должны содержать ссылку на адрес www.icmje.org, где находится последняя официальная версия рекомендаций, поскольку ICMJE периодически по мере необходимости их обновляет.

C. История разработки

ICMJE подготовил несколько выпусков этого документа, ранее называвшегося «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, URM). URM впервые были опубликованы в 1978 г. с целью стандартизации формата и процессов подготовки рукописи в различных медицинских журналах. С годами публикационные проблемы вышли далеко за пределы вопросов подготовки рукописей. В связи с этим был разработан ряд отдельных документов по редакционной политике. Полностью документ «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» был пересмотрен в 1997 г., отдельные разделы были обновлены в мае 1999 г. и в мае 2000 г. В мае 2001 г. ICMJE пересмотрел разделы, касающиеся потенциальных конфликтов интересов. В 2003 г. комитет полностью пересмотрел и реорганизовал документ, включив в текст отдельные положения, затем вновь пересмотрел его в 2010 г. Предыдущие версии этого документа можно найти в разделе «Архивы» на сайте www.icmje.org. В настоящее время документ переименован в «Рекомендации по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (Рекомендации ICMJE). Рекомендации были пересмотрены в 2013, 2014, 2015 гг., а последняя версия выпущена в 2016 г.

II. Роли и обязанности авторов, других участников научной работы, рецензентов, редакторов, издателей и владельцев журналов

A. Определение роли авторов и других участников научной работы

1. Значение вопросов авторства

Авторство обеспечивает получение признания и имеет важные академические, социальные и финансовые последствия. Авторство также подразумевает ответственность и отчетность за опубликованную работу. Представляемые рекомендации должны обеспечить лицам, внесшим существенный интеллектуальный вклад в подготовку статьи, признание в качестве авторов, а получившим признание в качестве авторов — понимание своей ответственности за публикуемые материалы.

Поскольку авторство не позволяет описать вклад данного автора в работу, некоторые журналы в настоящее время запрашивают и публикуют информацию о вкладе каждого из лиц, участвовавших в представлении (как правило, оригинальном) исследовании. Редакторам настоятельно рекомендуется разработать и внедрить политику по определению вклада отдельных лиц в подготовку статьи. Такая политика во многом устраняет неоднозначность, связанную с соавторством, но при этом остается откры-

тым вопрос о количестве и качестве совместной работы, необходимых для квалификации ее как авторства. Таким образом, ICMJE разработал критерии авторства, которые могут использовать все журналы, в том числе отличающие авторов от других участников подготовки рукописи.

2. Определение термина «автор»

ICMJE рекомендует, чтобы авторство основывалось на следующих 4 критериях:

1. Существенный вклад в разработку концепции или планирование научной работы либо в получение, анализ или интерпретацию данной работы; **и**
2. Составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; **и**
3. Окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; **и**
4. Согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Помимо ответственности за те части работы, которые автор выполнял сам, он должен иметь представление, какие соавторы несут ответственность за другие конкретные компоненты работы. Кроме того, авторы должны быть уверены в добросовестности вклада своих соавторов.

Все лица, обозначенные как авторы, должны отвечать всем четырем критериям, предъявляемым к авторам, и все лица, отвечающие этим четырем критериям, должны быть идентифицированы как авторы. Лица, не отвечающие всем четырем критериям, должны быть упомянуты в статье в разделе «**Благодарности**» — см. раздел П.А.3. Эти критерии призваны закрепить статус автора за лицами, заслуживающими признание и способными принять на себя ответственность за работу. Критерии не предназначены для того, чтобы, лишая возможности коллег соблюсти критерии № 2 или № 3, исключить их из числа авторов, если в остальном эти коллеги отвечают критериям авторства. Поэтому все лица, отвечающие критерию № 1, должны иметь возможность участвовать в написании и правке черновика и окончательном утверждении рукописи.

Лица, участвовавшие в выполнении научной работы, несут ответственность за идентификацию всех коллег, отвечающих критериям авторства, и в идеальном случае должны определиться в этом вопросе еще на этапе планирования работы, внося в ходе ее необходимые изменения в список. Авторы, а не журнал, в который представляется работа, несут коллективную ответственность за то, что все лица, названные в качестве авторов, отвечают всем четырем критериям. Редакторы журнала не играют роли в определении авторов или лиц, которые не могут претендовать на авторство, и не должны разрешать конфликты по вопросам авторства. Если не удается достичь согласия по вопросу авторства, решением этого вопроса следует заниматься учреждению, в котором была выполнена научная работа, а не редактору журнала. Если авторы запрашивают исключение или добавление автора после представления или публикации рукописи, редакторам журнала следует запросить объяснение и подписанное заявление о согласии в отношении запрошенного изменения у всех заявленных авторов и у автора, который должен быть исключен или добавлен.

Автор, ведущий переписку, — это лицо, отвечающее за общение с редакцией журнала во время представления рукописи, рецензирования и процесса публикации.

Именно он обеспечивает выполнение всех технических требований журнала, таких как предоставление подробных сведений об авторах, документов об одобрении от этического комитета, документации о регистрации клинических исследований, сборе форм и заявлений о конфликте интересов. Эти обязанности могут быть делегированы одному или нескольким соавторам. Автор, ведущий переписку, должен быть доступен на протяжении всего процесса представления и рецензирования рукописи, чтобы своевременно реагировать на запросы редакции. Он также должен быть доступен и после публикации, чтобы реагировать на критические замечания, запросы редакции журнала по предоставлению дополнительных данных или иной информации, если после публикации возникают вопросы к статье. Несмотря на то, что автор, ответственный за переписку, играет основную роль, ICMJE рекомендует редакторам рассылать копии корреспонденции всем авторам.

Когда работу проводит группа из большого числа авторов, в идеальном случае решение о будущем списке авторов группа должна принять до начала работы, а затем подтвердить этот список до представления рукописи для публикации. Все члены группы, названные авторами, должны отвечать всем четырем критериям авторства, включая утверждение окончательной версии рукописи; они должны принять на себя всю ответственность за публикуемую научную работу и быть уверены в точности и добросовестности работы других соавторов. Ожидается также, что все они будут индивидуально заполнять формы раскрытия информации о конфликте интересов.

Некоторые крупные группы обозначают авторство названием группы с указанием отдельных лиц или без такового. При представлении рукописи, созданной подобной группой, ведущему переписку автору следует указать название группы, если таковое имеется, и четко указать членов группы, которые могут быть признаны в качестве авторов и взять на себя ответственность за всю работу. Лица, непосредственно ответственные за рукопись, указывают в подписи под статьей, и в базе MEDLINE авторы будут представлены именно этим списком. Если в подписи под статьей указано название группы, в MEDLINE будет приведен список фамилий отдельных членов группы — авторов или сотрудников, иногда называемых участниками научной работы, если в подписи под статьей (или в примечании) четко указано, что фамилии отдельных авторов приведены в другом месте документа, и отмечено, кто из них является авторами или участниками научной работы.

3. Другие участники научной работы

Участники, удовлетворяющие менее четырем перечисленным критериям авторства, не должны быть указаны в качестве авторов, однако их следует назвать. Примеры вклада в работу, которые сами (без другого вклада) не позволяют претендовать на авторство: поиск финансирования; общий надзор за работой исследовательской группы или административная поддержка, помощь в написании, техническое редактирование, языковое редактирование и корректура. Если вклад участника недостаточен для признания автором, его можно упомянуть индивидуально или в составе группы в определенном разделе (например, «Клинические исследователи» или «Участвующие исследователи»), и указать его вклад (например, «выступал в качестве научного консультанта», «критически проанализировал план исследования», «собирал данные», «предоставил пациентов для участия в исследовании и проводил их

лечение», «участвовал в написании или техническом редактировании рукописи»).

Поскольку выражение благодарности может предполагать одобрение упоминаемыми лицами результатов и выводов исследования, редакторам рекомендуется требовать от автора, ответственного за переписку, письменного разрешения на выражение благодарности от всех упоминаемых лиц.

В. Обязанности автора — конфликт интересов

Общественное доверие к научному процессу и достоверность публикуемых статей отчасти зависят от прозрачности конфликта интересов на этапах планирования и проведения исследования, а также написания, рецензирования, редактирования и публикации статьи.

Конфликт интересов возникает в случаях, когда профессиональные суждения относительно основного из интересов (например, благополучия пациентов или достоверности научного исследования) могут быть подвержены влиянию второстепенного интереса (например, финансовой выгоды). Восприятие читателем информации о конфликте интересов столь же важно, как их реальное существование.

Финансовые взаимоотношения (например, работа по найму, консультирование, акционерная собственность или опционы, гонорары, патенты или оплачиваемые экспертные оценки) являются наиболее легко идентифицируемыми примерами конфликта интересов и могут подорвать доверие к журналу, отдельным авторам и науке в целом. Однако конфликт интересов возможен и по другим причинам, таким как личные отношения и соперничество, конкуренция в академической среде и интеллектуальные убеждения. Авторы должны избегать вступления в соглашения со спонсорами, как коммерческими, так и некоммерческими, которые мешают авторам получить доступ ко всем данным исследования или анализировать и интерпретировать данные, а также подготавливать и публиковать рукописи с независимым выбором времени и места публикации.

1. Участники редакционного процесса

Все участники процесса рецензирования и публикации — не только авторы, но и рецензенты, редакторы и члены редакционного совета журналов — при выполнении своих функций в процессе рассмотрения и публикации статей должны учитывать конфликт своих интересов и раскрывать все связи, которые могут рассматриваться как потенциальные источники конфликта интересов.

а. Авторы

Когда авторы представляют рукопись любого типа или формата, они обязаны раскрыть все финансовые и личные взаимоотношения, которые повлияли или могли повлиять на их работу. ICMJE разработал форму для раскрытия информации о конфликте интересов, чтобы упростить и стандартизировать раскрытие информации авторами. Журналы — члены ICMJE требуют, чтобы авторы использовали эту форму, и сам ICMJE поощряет другие журналы принять ее.

б. Рецензенты

Предлагая рецензентам критиковать рукопись, у них следует уточнить наличие конфликта интересов, который может повлиять на результаты рассмотрения рукописи. Рецензенты должны информировать редакторов о любом конфликте интересов, который может повлиять на их

мнение о рукописи, и они должны самостоятельно отказаться от рецензирования, если есть основания для предвзятости. Рецензенты не должны использовать информацию о рецензируемой работе в своих интересах до того, как она будет опубликована.

с. Редакторы и сотрудники журнала

Редакторы, принимающие окончательные решения в отношении рукописей, должны отказаться от редакционных решений при конфликте интересов или наличии отношений, которые могут создать конфликты, связанные с рассматриваемыми статьями. Другие сотрудники редакции, участвующие в принятии редакционных решений, должны проинформировать редакторов о своей текущей финансовой заинтересованности или других конфликтах интересов, и самостоятельно отказаться от принятия решений при наличии конфликта интересов. Сотрудники редакции не должны использовать информацию, полученную при работе с рукописями, для личных целей. Редакторы должны регулярно публиковать отчеты о потенциальном конфликте интересов, связанном с деятельностью сотрудников журнала. Приглашенные редакторы должны следовать этим же процедурам.

2. Сообщение о конфликте интересов

Статьи должны публиковаться с заявлениями или вспомогательными документами, такими как форма ICMJE о конфликте интересов, содержащая следующее заявление:

- Конфликт интересов у авторов; и
- Источники поддержки этой работы, включая спонсоров, а если таковые имеются, — также разъяснение их роли в разработке плана исследования; сборе, анализе и интерпретации данных; составлении отчета; принятии решения о представлении отчета для публикации; или заявление о том, что источник поддержки не принимал такого участия; и
- Имели ли авторы доступ к данным исследования, с объяснением характера и объема доступа, включая сохранение доступа на данный момент.

В поддержку изложенных заявлений редакторы могут потребовать, чтобы авторы исследований, финансируемых организациями с имущественной либо финансовой заинтересованностью в результатах работы, подписывали соответствующее заявление, например, таким образом: «У меня имелся полный доступ ко всем данным в этой работе, и я несу полную ответственность за целостность данных и точность их анализа».

С. Обязанности при представлении рукописи и рецензировании

1. Авторы

Авторы должны соблюдать все принципы авторства и заявления о конфликте интересов, подробно изложенные в разделах II.A и В настоящего документа.

а. Псевдонаучные («хищные») журналы

Появляется все больше изданий, позиционирующих себя как «медицинские журналы», но не соблюдающих требования к таким журналам (псевдонаучные журналы). Авторам необходимо ответственно подходить к оценке добросовестности, истории, практики и репутации журналов, в которые они представляют рукописи. Дополнительные рекомендации можно получить на сайте <http://www.wame.org/about/principles-of-transparency-and-best-practice>.

2. Журналы

а. Конфиденциальность

Рукописи, представляемые в журналы, обладают особым статусом в отношении соблюдения интеллектуальных и имущественных прав авторов. Это связано с тем, что при преждевременном разглашении содержания рукописи (полном или частичном) авторам может быть причинен ущерб.

Поэтому редакторы не должны никому, кроме авторов и рецензентов, предоставлять информацию о рукописях, в том числе о том, были ли они получены и находятся на стадии рассмотрения, об их содержании и статусе в процессе рецензирования, о критике рецензентов и об итоговой судьбе рукописей. Просьбы третьих сторон об использовании рукописей и рецензий для судебного разбирательства следует вежливо отклонять, и в случае получения судебной повестки редакторы должны сделать все возможное, чтобы не разглашать такие конфиденциальные материалы.

Редакторы должны также четко заявить, что рецензенты должны строго конфиденциально хранить рукописи, связанные с ними материалы и содержащиеся в них сведения. Рецензенты и сотрудники редакции не должны публично обсуждать работу авторов, а рецензенты не должны разглашать идеи авторов до публикации рукописи. Рецензенты не должны сохранять рукопись для личного пользования, и после представления рецензии должны уничтожить бумажные и удалить электронные копии рукописей.

При отклонении рукописи журналам рекомендуется удалить ее копии из своих редакционных систем, если только их не требуется сохранять в соответствии с местными законами. Журналы, сохраняющие копии отклоненных рукописей, должны указывать это правило своей работы в информации для авторов.

Когда рукопись публикуется, журналы должны хранить копии представленных оригиналов, обзоров, изменений и корреспонденции по крайней мере в течение трех лет и, возможно, без ограничения срока в зависимости от местных законов, чтобы иметь в будущем возможность отвечать на вопросы по научной работе, если они возникнут.

Редакторы не должны публиковать или распространять комментарии рецензентов без разрешения самого рецензента и автора. Если правила журнала предусматривают закрытое рецензирование, и комментарии представляются авторам неподписанными, эту информацию не следует раскрывать автору или любому другому лицу без письменного разрешения рецензента.

Конфиденциальность может быть снята в случае выявления нечестности или мошенничества, однако редакторы должны уведомить авторов или рецензентов об этом, в противном случае необходимо соблюдать конфиденциальность.

б. Своевременность

Редакторы должны делать все возможное для своевременной подготовки рукописей к опубликованию с привлечением всех имеющихся у них ресурсов. Если редакторы намереваются опубликовать рукопись, они должны стараться завершить работу с рукописью в отведенное для этого время, а любые запланированные задержки согласовывать с авторами. Если журнал не намерен продолжать работу с рукописью, редакторы должны постараться отклонить рукопись как можно скорее, чтобы авторы могли представить ее в другой журнал.

с. Рецензирование

Рецензирование — это критическая оценка представленных в журналы рукописей, которая обычно выполняется не входящими в штат редакции экспертами. Процесс рецензирования стал важным дополнением научного процесса, поскольку научная работа, в том числе научные исследования, совершенно невозможны без беспристрастной, независимой и критической оценки их результатов.

Фактическая ценность института рецензирования широко обсуждается, однако этот процесс позволяет привлечь к критическому анализу рукописи членов научного сообщества. Это полезно и с практической точки зрения, поскольку помогает редакторам лучше определять, какие рукописи приемлемы для их журналов. Рецензирование часто помогает авторам и редакторам повысить качество описания данных.

Журнал несет ответственность за функционирование систем выбора соответствующих рецензентов. В обязанности редактора входит обеспечение рецензентам доступа ко всем материалам, которые могут понадобиться для оценки рукописи, включая дополнительные материалы только для электронной публикации, а также обеспечение надлежащей оценки и интерпретации комментариев рецензента с точки зрения заявленного им конфликта интересов.

Рецензируемый журнал не обязан отправлять представленные рукописи на рецензирование и не обязан следовать рекомендациям рецензента, будь они положительными или отрицательными. В конечном итоге за отбор всего содержания журнала отвечает его редактор, и на редакционные решения могут повлиять в том числе вопросы, не связанные с качеством рукописи, например ее пригодность для тематики журнала. Если возникнут проблемы, связанные с добросовестностью научной работы, редактор может отклонить любую статью в любой момент до ее публикации, в том числе после принятия в печать.

Журналы могут направлять на рецензирование различное количество и типы рукописей, привлекать различное количество и типы рецензентов для каждой рукописи, независимо от того, является ли процесс обзора открытым или закрытым, и самостоятельно определять другие аспекты процесса рассмотрения рукописи. По этой причине и с целью помощи авторам журналы должны публиковать описание процесса рецензирования.

Журналы должны уведомлять рецензентов об окончательном решении принять или отклонить документ, а также должны отмечать вклад рецензентов в выпуск журнала. Редакторам рекомендуется сообщать замечания рецензентов их коллегам, рецензирующих тот же документ, что позволит рецензентам в процессе рецензирования обучаться друг у друга.

В рамках процесса рецензирования редакторам рекомендуется изучать протоколы исследований, планы проведения статистического анализа, если они представлены отдельно от протокола, и/или контракты, связанные с исследованиями по конкретным проектам. Прежде чем принимать результаты исследований для публикации, редакторы должны призвать авторов опубликовать перечисленные документы. Некоторые журналы могут потребовать публичного размещения этих документов в качестве условия принятия рукописи к рассмотрению.

Потребности журнала в независимом анализе данных и требования общедоступности данных в настоящее время находятся в постоянном развитии, отражая изменение мнений, насколько доступность данных важна для их рецензирования до и после публикации. Некоторые ре-

дакторы журналов в настоящее время до принятия исследований для публикации запрашивают статистический анализ данных клинического исследования независимым биостатистиком. Другие просят авторов сообщить, доступны ли данные об исследовании третьим сторонам для просмотра и/или использования/повторного анализа, поощряют или требуют от авторов предоставлять свои данные другим специалистам для рассмотрения или повторного анализа. Каждый журнал должен устанавливать и публиковать свои требования в отношении анализа и учета данных таким образом, чтобы потенциальные авторы могли легко их получить.

Некоторые специалисты считают, что истинный процесс научного рецензирования начинается только после опубликования результатов научной работы. В этом отношении медицинским журналам следует реализовать механизм, позволяющий читателям представлять комментарии, вопросы или критические замечания по опубликованным статьям, и авторы должны надлежащим образом реагировать и сотрудничать в ответ на все запросы к журналу о получении данных или дополнительной информации, если после опубликования статьи к ней возникнут вопросы (см. раздел III).

ICMJE считает, что исследователи обязаны хранить первичные данные и данные об аналитических процедурах, использованных для получения опубликованных результатов, по крайней мере 10 лет. ICMJE поощряет их сохранение в хранилище данных для обеспечения к ним долгосрочного доступа.

d. Добросовестность

Редакционные решения должны основываться на релевантности рукописи для журнала, а также на оригинальности, качестве и вкладе рукописи в доказательную базу по важным вопросам. На эти решения не должны влиять коммерческие интересы, личные отношения или повестки дня, а также отрицательные или убедительно противоречащие общепринятым взглядам данные. Кроме того, авторы должны представлять для публикации или иным образом обнародовать исследования, результаты которых не достигли уровня статистической значимости или содержат неоднозначные выводы, а редакторы не должны исключать их из рассмотрения для публикации. Такие исследования могут содержать доказательные данные, которые в сочетании с другими исследованиями в ходе метаанализа могут способствовать получению ответов на важные вопросы, а публичное сообщение о таких негативных или неубедительных выводах может предотвратить необоснованное дублирование усилий или иным образом помочь другим исследователям, рассматривающим проведение аналогичной работы.

В журналах должен быть четко описан принятый в них апелляционный процесс, и должна быть предусмотрена система реагирования на апелляции и жалобы.

3. Рецензенты

Рукописи, представляемые в журналы, обладают рядом привилегий перед другими видами сообщений, в том числе в отношении соблюдения приватности авторов и конфиденциальности прав на собственность, и при преждевременном разглашении данных рукописи (полном или частичном) авторам может быть причинен ущерб.

Поэтому рецензенты должны хранить рукописи и содержащиеся в них сведения строго конфиденциально. Рецензенты не должны публично обсуждать работу авторов и разглашать идеи авторов до публикации рукописи. Рецензенты не должны сохранять рукопись для личного

пользования, и после представления рецензии должны уничтожить копии рукописей.

Ожидается, что рецензенты будут оперативно откликаться на просьбы о рецензировании и представлять рецензии в установленные сроки. Комментарии рецензентов должны быть конструктивными, честными и вежливыми.

Рецензенты должны заявлять о своем конфликте интересов и при возникновении такого конфликта отказаться от рецензирования.

D. Владельцы журналов и редакционная независимость

1. Владельцы журналов

У владельцев и редакторов медицинских журналов общая цель, но разные сферы ответственности, и эти различия иногда приводят к конфликтам.

Владельцы медицинских журналов ответственны за назначение и увольнение редакторов. При назначении владельцы должны предоставлять редакторам контракт с четким описанием их прав и обязанностей, полномочий, общих условий их назначения, механизмов урегулирования конфликтов. Эффективность работы редактора можно оценить в том числе с использованием взаимно согласованных показателей, но не обязательно ограничиваясь размером читательской аудитории, количеством поступающих рукописей и временем их подготовки или другими показателями работы журнала.

Владельцы должны увольнять редакторов только по существенным причинам, таким как нарушения научной этики, несогласие с долгосрочными планами редакционной политики журнала, недостаточная эффективность работы по согласованным показателям эффективности редакционной деятельности или неприемлемое поведение, несовместимое с доверительным положением.

Назначения и увольнения следует проводить на основании оценки группой независимых экспертов, а не небольшого числа руководителей организации-собственника. Это особенно необходимо в случае увольнения по общественно крайне значимым вопросам права на свободу слова в науке, поскольку часто редакторам приходится выполнять свои этические обязанности и оспаривать статус-кво способами, которые могут противоречить интересам владельцев журнала.

В медицинском журнале следует четко обозначить его руководство и его связь с владельцем журнала (например, спонсирующим его научным обществом).

2. Редакционная независимость

ICMJE принимает определение редакционной независимости, данное Всемирной ассоциации медицинских редакторов, согласно которому главные редакторы обладают всеми полномочиями в отношении всего содержания своего журнала и сроков его публикации. Владельцы журналов не должны вмешиваться в отбор, оценку, определение очередности публикации материалов, а также редактирование отдельных статей ни напрямую, ни косвенно путем создания обстановки, влияющей на принятие соответствующего решения. Редакторы должны основывать редакционные решения на достоверности работы и ее важности для читателей журнала, а не на коммерческих последствиях для журнала. Причем редакторы должны иметь возможность свободно выражать критические, но ответственные взгляды по всем областям медицины, не опасаясь неблагоприятных последствий, даже если эти взгляды противоречат коммерческим целям издателя.

Главные редакторы должны также иметь право окончательного решения по принятию или отказу в публикации рекламы или спонсируемых материалов, включая приложения, по использованию торговой марки журнала и по общей политике в отношении коммерческого использования содержимого журнала.

Журналам рекомендуется создать независимый редакционный консультативный совет для помощи редактору в разработке и поддержании редакционной политики. Редакторы должны по мере необходимости обращаться за помощью к широкому кругу консультантов, например к рецензентам, редакционным сотрудникам, редакционному совету и читателям, за поддержкой редакционных решений и высказыванием потенциально противоречащих им мнений, и владельцы должны обеспечивать получение надлежащей страховки в случае юридического преследования редакторов и при необходимости юридических консультаций. В случае возникновения юридических проблем редактор должен как можно скорее сообщить о них своему юрисконсульту, владельцу и/или издателю. Согласно политике ICMJE (см. раздел Пс.2.a), редакторы должны защищать конфиденциальность авторов и рецензентов (в отношении имени и комментариев рецензентов). Редакторы должны принять все разумные меры для проверки фактов в журнальном комментарии, в том числе в разделах новостей и в публикациях социальных медиа (социальные сети, блоги и пр. — *Ред.*), и должны обеспечить соблюдение сотрудниками журнала правил надлежащей журналистской практики, включая публикацию срочных заметок и получение по возможности ответа от всех заинтересованных сторон до публикации. Такая практика, основанная на честности и учете общественных интересов, может оказаться особенно важной для защиты от юридических обвинений в клевете.

Чтобы сохранять редакционную независимость, редактор должен иметь возможность решать определенный круг вопросов непосредственно с владельцем журнала, а не с делегированным менеджером или административным сотрудником.

Редакторы и редакционные организации обязаны следовать принципам редакционной независимости, представляя на суд международной медицинской, академической и широкой общественности серьезные случаи посягательства на эту свободу.

Е. Защита участников исследований

При представлении результатов исследований с участием человека авторы должны указать, были ли проведены процедуры оценки протокола исследования официальным комитетом по этике (локальным и национальным) или, в его отсутствие, соответствует ли исследование требованиям Хельсинкской декларации пересмотра 2013 г. (www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html). Если есть основания полагать, что при проведении исследования могли быть нарушены нормы Хельсинкской декларации, авторы должны предоставить соответствующее разъяснение и привести свидетельство того, что спорные аспекты работы были однозначно одобрены локальным комитетом по этике. Одобрение ответственного комитета не исключает возможности редакторам высказать свое мнение о целесообразности проведения исследования.

Пациенты имеют право на защиту информации личного характера, которая не может быть раскрыта без информированного согласия. Персональная информация, включающая имена, инициалы или номера историй болезни, не должна публиковаться ни в письменном виде, ни в виде фотографий или родословных, если только она

не является необходимой для научных целей, и пациент (родитель или опекун) не предоставил письменное информированное согласие на подобную публикацию. При получении информированного согласия опознаваемому пациенту необходимо показать рукопись, которая будет публиковаться. Авторы должны сообщить пациенту, будут ли его персональные сведения доступны в Интернете или в печатных изданиях после публикации рукописи. С учетом соответствующих требований и законодательства письменное согласие пациента должно храниться в редакции журнала или у авторов, либо у тех и других. Журналам следует осуществлять свою политику конфиденциальности с учетом существующих различий законодательства. Поскольку архивирование информированного согласия подразумевает и сохранение идентификационных данных пациента, некоторые журналы могут принять решение делегировать обязательства по сохранению конфиденциальности пациента автору, который должен предоставить журналу письменное заявление о получении и архивировании письменного согласия пациента.

Несущественные персональные сведения следует опускать. В случаях каких-либо сомнений в сохранении анонимности пациентов необходимо получать их информированное согласие. В частности, для обеспечения анонимности недостаточно замаскировать на фотографии область глаз пациента. При сокрытии идентифицирующих признаков авторы должны гарантировать, а редакторы подтвердить, что такие изменения не искажают научное значение представляемых результатов.

Требование информированного согласия должно быть включено в журнальные инструкции для авторов. Получение информированного согласия должно быть отмечено в публикуемой статье.

При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными стандартами по использованию и обращению с лабораторными животными. Дальнейшие указания в отношении этических норм, касающихся животных, представлены в консенсусном руководстве по вопросам этики и благополучия животных, разработанном Международной ассоциацией редакторов ветеринарных журналов (<http://veteditors.org/ethicsconsensusguidelines.html>).

III. Издательские и редакционные вопросы публикации в медицинских журналах

А. Исправления, отзыв статей, повторные публикации и контроль версий рукописей

Честные ошибки естественны для научной деятельности и издательского процесса, а потому при их обнаружении достаточно публиковать исправления. Исправления необходимы для фактических ошибок. Обсуждаемые вопросы лучше всего рассматривать в формате писем в редакцию, традиционной или электронной корреспонденции либо в качестве сообщений на онлайн форуме, организованном журналом. Обновления предыдущих публикаций (например, обновленный систематический обзор или клиническое руководство) рассматриваются как новые публикации, а не как версии ранее опубликованных статей.

Если требуется исправление опубликованной рукописи, журналы должны соблюдать следующие минимальные стандарты:

- В журнале следует как можно скорее опубликовать уведомление об исправлении с подробным изложе-

нием изменений и цитированием первоначальной публикации; для обеспечения правильной индексации исправление должно быть включено в электронную или нумерованную печатную страницу, включаемую в электронное или печатное Содержание.

- Журнал должен также опубликовать новую версию статьи с подробным изложением изменений по сравнению с исходной версией и дат(ы) внесения изменений.
- Журнал должен архивировать все предыдущие версии статьи. Этот архив может быть доступен читателям либо непосредственно, либо по запросу.
- В предыдущих электронных версиях статьи следует отметить, что выпущены ее более поздние версии.
- Ссылка (предлагаемый редакцией вариант цитирования) должна учитывать последнюю версию статьи.

Распространенные ошибки могут быть вызваны проблемами при кодировании данных или вычислениях и привести к значительным неточностям в статье. Если такие ошибки не меняют направление или значимость результатов, толкований и выводов статьи, следует опубликовать исправление, соответствующее указанным выше минимальным стандартам.

При выявлении ошибок, достаточных для признания результатов и выводов публикации недействительными, может потребоваться отзыв статьи. Вместе с тем в случаях, когда честная ошибка (например, ошибочная классификация или неправильный расчет) приводит к существенному изменению направления или значимости результатов, толкований и выводов статьи, может быть рассмотрен вопрос об отзыве статьи с повторной публикацией (под рубрикой «Замена»). Если эта ошибка признана непреднамеренной, научное основание представляется достоверным, а измененная версия документа прошла повторное рецензирование и редакционный контроль, отзыв статьи с повторной публикацией измененного документа с приложением объяснения позволяет полностью исправить научную публикацию. В таких случаях для обеспечения полной прозрачности полезно показать масштабы изменений в дополнительном материале (приложении).

В. Недобросовестная научная практика, выражение обеспокоенности, отзыв статьи

Недобросовестная научная практика (*англ.* scientific misconduct) включает, не ограничиваясь указанным, фабрикации данных; фальсификацию данных, включая обманные манипуляции с изображениями; плагиат. Некоторые считают одной из форм недобросовестной научной практики отказ от опубликования результатов клинических испытаний и других исследований с участием человека. Хотя каждое из этих нарушений проблематично, их нельзя считать эквивалентными. Каждая ситуация требует индивидуальной оценки заинтересованных сторон. Когда речь идет о недобросовестной научной практике, или обеспокоенность вызвана другими вопросами, связанными с проведением или целостностью работы, описанной в направленных в редакцию или опубликованных статьях, редактору следует инициировать соответствующие процедуры, подробно изложенные, например, Комитетом по публикационной этике (Committee on Publication Ethics, COPE; publicationethics.org/resources/Flowcharts). В ожидании результатов этих процедур редактор может выразить обеспокоенность по поводу возникшей ситуации на страницах своего журнала. Если эти процедуры предусматривают расследования в учреждении, в котором авторы выполняют научную работу, редактор должен попытаться обна-

ружить результаты этого расследования, уведомить о них читателей, если это уместно, а если расследование докажет недобросовестность научной практики, опубликовать сообщение об отзыве этой статьи. В случае если такое нарушение не будет доказано, для информирования читателей можно опубликовать соответствующую переписку.

Выражение обеспокоенности и отзыв статьи не должны быть ограничены публикацией соответствующего письма. Эти сообщения следует четко обозначить и представить на электронной или нумерованной печатной странице журнала, включенной в электронную или печатную версию раздела «Содержание», чтобы обеспечить их правильную индексацию и включение в заголовок названия статьи, ставшей объектом рассмотрения. В онлайн-режиме сообщения об отзыве статьи и оригинальную статью следует связать перекрестными гиперссылками, а отозванная статья во всех ее формах (аннотация, полный текст в формате электронной страницы, PDF) должна быть снабжена четким обозначением «отозвана». В идеале авторами сообщения об отзыве статьи должны быть авторы этой же статьи, но, если они не хотят или не могут выступить в этом качестве, в определенных обстоятельствах редактор может принять отзыв статьи другими ответственными лицами или выступить единственным автором сообщений об отзыве статьи или о «выражении обеспокоенности». В тексте сообщения об отзыве статьи необходимо объяснить, почему статья отозвана, и указать ее полные выходные (библиографические) данные. Отозванные статьи должны быть публично доступными и четко обозначены как отозванные.

Достоверность ранее выполненных научных работ автора статьи, отозванной по причине недобросовестной научной практики, признается сомнительной. Редакторы могут потребовать, чтобы учреждение, в котором автор выполнял научную работу, подтвердило достоверность других опубликованных в этом журнале работ либо отозвало их. Если это требование не выполняется, редакторы могут напечатать заявление, выражающее обеспокоенность по поводу достоверности ранее опубликованных материалов.

На оценку добросовестности выполнения исследования может неблагоприятно повлиять ненадлежащая методология, что также может привести к отзыву статьи.

Дополнительные рекомендации по отзыву статьи и выражению обеспокоенности см. в блок-схемах COPE. Рекомендации по предотвращению ссылок на отозванные статьи см. в разделе IV.g.i.

С. Авторское право

В журналах следует четко указать тип авторских прав, по которым будет публиковаться работа, а если журнал сохранит авторские права за собой, он должен подробно изложить позицию журнала в отношении передачи авторских прав для всех типов содержимого, включая аудио, видео, протоколы и наборы данных. Медицинские журналы могут попросить авторов передать авторское право журналу. Некоторые журналы требуют передачи лицензии на публикацию, другие не требуют передачи авторских прав и полагаются на такие средства, как лицензия для бесплатного распространения произведений культуры Creative Commons. Некоторые публикуемые материалы не могут быть защищены авторским правом (например, статьи, написанные сотрудниками некоторых правительств в период работы в правительстве). Редакторы могут отказаться от авторских прав на другие материалы, а часть опубликованного материала может быть защищена в соответствии с другими соглашениями.

Д. Повторяющиеся публикации

1. Множественная рассылка рукописи

Авторы не должны представлять одну и ту же рукопись на одном или разных языках одновременно в несколько журналов. Этот стандарт предложен с учетом риска возникновения разногласий, когда два или более журнала заявляют о праве на публикацию рукописи, представленной одновременно более чем в одно издание, и риска того, что два или более журнала по незнанию возьмут на себя излишнюю работу по рецензированию, редактированию и публикации одной и той же рукописи.

2. Множественная публикация

Множественная публикация — это публикация документа, в значительной степени дублирующего ранее опубликованный документ без приведения четкой и видимой ссылки на предыдущую публикацию. При этом предшествующая публикация может находиться в свободном доступе.

Читатели медицинских журналов заслуживают того, чтобы публикации, отмеченные как оригинальные, действительно были таковыми, если четко не указано, что автор и редактор намеренно повторно публикуют статью (например, как историческую или знаковую). Основанием для обозначенной позиции являются международные законы об авторском праве, этические нормы, а также необходимость эффективного использования материальных ресурсов. Повторная публикация результатов оригинальных исследований особенно проблематична, так как это может привести к неумышленному двойному подсчету или приданию результатам отдельного исследования несоответствующей значимости, что искажает доступную доказательную базу.

Если авторы представляют рукописи по научным работам, значительная часть которых уже опубликована или повторяет другую статью, направленную или принятую к печати в другом журнале, то они должны на это четко указать в направляющем письме и представить копии соответствующих материалов, чтобы помочь редактору принять решение о целесообразности повторной публикации. См. также раздел IV.B.

Эта рекомендация не мешает журналу принимать к рассмотрению рукописи, содержащие итоговые результаты научной работы и присланные в редакцию уже после публикации предварительного сообщения, например в виде письма в редакцию, препринта, тезисов или постера на научной конференции. Кроме того, допустимо рассмотрение статей, которые были представлены на научной конференции, но не были полностью напечатаны либо находятся на рассмотрении для публикации в печатных трудах научных обществ и других изданиях сходного формата. Пресс-релизы о запланированных мероприятиях обычно не рассматриваются как нарушение этого правила, однако могут стать таковыми в случае, если в них добавлены дополнительные таблицы данных или рисунки. Авторы должны также решить, повлияет ли распространение представляемых результатов научной работы за пределами научных конференций на решение редактора журнала, в котором авторы хотели бы в последующем эти данные опубликовать.

В случае неотложной ситуации в области общественного здравоохранения (в соответствии с оценкой должностных лиц системы здравоохранения) информация, имеющая значение для здоровья населения, должна распространяться без каких-либо опасений, что такие действия не позволят в последующем опубликовать эти данные в научном журнале.

Информирование СМИ, правительственных агентств или производителей о результатах научных исследований, описанных в статье или письме редактору, которые были приняты к печати, но еще не опубликованы, нарушает требования и правила многих журналов. Подобное информирование может быть правомочным, если в статье или письме описываются существенные успехи в лечении какого-либо заболевания, либо рассматривается подлежащее обязательной регистрации заболевание, либо описана угроза общественному здоровью (например, тяжелые побочные эффекты лекарственных препаратов, вакцин, других биологических продуктов и медицинской аппаратуры). Такое предварительное информирование в печатном или электронном виде не должно ограничивать последующую публикацию работы, но по возможности должно быть заранее согласовано и одобрено редактором журнала, в котором планируется публикация.

ICMJE не будет считать публикацией представление результатов исследования в любом регистре, который отвечает критериям, указанным в разделе III.L, если эти результаты ограничиваются коротким (не более 500 слов) структурированным резюме или таблицами (с указанием числа включенных пациентов, основных результатов и нежелательных явлений). ICMJE поощряет авторов размещать вместе с регистрацией исследования и заявление о том, что его результаты еще не опубликованы в рецензируемых журналах, а после опубликования результатов обновлять данные регистра с указанием полных выходных данных статьи в журнале.

В отдельных ситуациях редакторы разных журналов могут совместно принять решение об одновременной или совместной публикации статьи, если, по их мнению, это отвечает интересам общественного здоровья. Однако Национальная медицинская библиотека США (NLM) индексирует все такие одновременно публикуемые совместные публикации по отдельности, поэтому редакторы должны включить в статью заявление с четким указанием для читателей об одновременном характере публикации.

Авторы, пытающиеся дублировать публикацию без соответствующего уведомления, должны как минимум незамедлительно отозвать дублирующую(-ие) рукопись(-и). Если редактор не знает о нарушениях, а статья уже опубликована, то может потребоваться отзыв статьи с объяснением или согласием автора(-ов) или без такового.

Дополнительные рекомендации по действиям в отношении множественных публикаций см. в блок-схемах CORE.

3. Допустимая практика множественной публикации

Повторная публикация материалов, размещенных в других журналах или в Интернете, может быть оправданной и полезной, особенно в случае, если она предназначена для распространения важной информации среди максимально широкой аудитории (например, руководств, подготовленных правительственными учреждениями и профессиональными организациями на том же или ином языке). Повторная публикация по другим причинам может быть также оправдана при соблюдении следующих условий:

1. Авторы получили одобрение редакторов обоих (или более. — *Ред.*) журналов. При этом редактор, занимающийся повторно публикуемой статьей, должен иметь доступ к ее первоначальной версии.
2. Приоритет первичной публикации соблюдается благодаря интервалу опубликования, согласованному всеми редакторами с авторами.

3. Поскольку повторно публикуемая статья предназначена для другой читательской аудитории, иногда может быть достаточно сокращенной версии.
 4. В повторной статье без искажений и изменений приводятся данные и интерпретация этих данных, содержащиеся в первичной публикации.
 5. В повторной статье читателей, рецензентов и агентства, осуществляющие документирование публикуемого материала, информируют, что документ был полностью или частично опубликован в другом источнике, например с записью следующего содержания: «Настоящая статья основана на исследовании, впервые представленном в [название журнала, с указанием полной библиографической информации]» и дублированием ссылки на первичную статью в списке литературы повторно публикуемой статьи.
 6. В названии повторной публикации должен быть отражен ее вторичный характер по отношению к ранее опубликованной статье (полное или сокращенное переиздание либо перевод). Следует отметить, что NLM не рассматривает переводы как «переиздания», а также не цитирует и не индексирует переводы, если оригинальная статья была опубликована в журнале, индексируемом в MEDLINE.
- Когда один и тот же журнал одновременно публикует статью на нескольких языках, в базе MEDLINE она будет отмечена для нескольких языков (например, Angelo M. Journal networking in nursing: a challenge to be shared. *Rev Esc Enferm USP*. 2011 Dec 45[6]:1281-2, 1279-80, 1283-4. Article in English, Portuguese, and Spanish. No abstract available. PMID 22241182) (т.е. будет указано «Статья на английском, португальском и испанском языках»).

4. Рукописи, основанные на одной базе данных

Если редакторы получают рукописи от разных исследовательских групп или от одной группы с результатами анализа одного и того же набора данных (например, общедоступной базы данных, или систематических обзоров или метаанализов одних доказательств), эти рукописи следует рассматривать независимо, поскольку они могут различаться аналитическими методами и/или выводами. Если толкование данных и выводы сходные, редакторы могут, хотя и не обязательно, отдать предпочтение рукописи, представленной первой. Редакторы могут рассмотреть возможность публикации более одной такой рукописи, поскольку различные аналитические подходы могут быть взаимодополняющими и в равной степени достоверными. Однако рукописи, основанные на одном наборе данных, должны существенно дополнять друг друга, чтобы их можно было рассматривать как отдельные документы, цитируя при этом предыдущие публикации по тому же набору данных, что обеспечит прозрачность принятым решениям.

При публикации результатов повторного анализа данных клинических исследований необходимо процитировать все первичные публикации, недвусмысленно отметив, что представлены результаты именно повторного анализа. При этом следует использовать идентификационный номер того клинического исследования, на котором основывался повторный анализ данных.

Иногда в крупных клинических исследованиях с самого начала планируется подготовить несколько отдельных публикаций по отдельным исследуемым вопросам, но с использованием одной и той же оригинальной выборки пациентов. В этом случае авторы могут использовать единый регистрационный номер клиническо-

го исследования, если при исходной регистрации были определены все параметры исходов. Если авторы зарегистрировали (например, в базе ClinicalTrials.gov) несколько частей исследования, основанных на одном наборе данных, рассматриваемому в рукописи исследованию следует присвоить уникальный идентификационный код. Основная задача указанных выше действий — обеспечить прозрачность, которая сделает очевидными для читателя процессы планирования, подготовки и редактирования рукописи.

Е. Письма в редакцию

Медицинские журналы должны обеспечивать читателям возможность присылать комментарии, вопросы или критические замечания по публикуемым статьям, обычно, но не обязательно, через раздел корреспонденции или форум журнала. Авторы статей, обсуждаемых в таких сообщениях, обязаны отвечать на существенные критические замечания в отношении их работы с использованием этих же механизмов, и редакторы должны предложить им дать такой ответ. Авторов комментариев необходимо просить указать на наличие или отсутствие у них конфликта интересов с авторами статьи.

Корреспонденцию можно редактировать, меняя объем, исправляя грамматические и стилистические ошибки, сохраняя стиль журнала. Кроме того, редакторы могут открыть читателям доступ к неотредактированной корреспонденции, например через систему онлайн-комментариев. Такие комментарии не индексируются в MEDLINE, если только их впоследствии не опубликуют на нумерованной электронной или печатной странице. Однако журнал, обрабатывая корреспонденцию, должен описать используемые им правила работы с ней. Во всех случаях редакторы должны приложить усилия для выявления невежливых, неточных или клеветнических комментариев.

Ответственные дебаты, критика и разногласия — важные компоненты научной деятельности, и редакторы журналов должны поощрять такие обсуждения опубликованных материалов, в идеале — на площадке самого журнала. Прерогативой редакторов является отказ в опубликовании не относящейся к делу, неинтересной или безосновательной корреспонденции. В то же время редакторы ответственны за возможность выражения широкого спектра мнений и взглядов и за обеспечение дискуссии.

В интересах справедливости и сохранения контроля над объемом корреспонденции журналы могут устанавливать временные ограничения на комментарии относительно публикуемых материалов и дебаты на заданную тему.

Ф. Платные публикации

Журналы должны быть прозрачными относительно типов получаемых ими потоков доходов. Любые сборы или платежи, необходимые для подготовки рукописей и/или публикации материалов в журнале, должны быть четко указаны в месте, легко доступном для потенциальных авторов, до представления рукописей для рассмотрения или сообщены авторам до начала подготовки их рукописи к печати (http://publicationethics.org/files/Principles_of_Transparency_and_Best_Practice_in_Scholarly_Publishingv2.pdf).

Г. Приложения, тематические и специальные выпуски

Приложения — это подборки статей, которые имеют отношение к тем или иным вопросам или темам и публикуются в отдельном выпуске журнала либо как

часть регулярного выпуска. Приложения могут финансироваться не издателем журнала. Поскольку источники финансирования могут стать причиной систематической ошибки, заключающейся в том, что содержание приложений определяется выбором определенных тем и точек зрения, журналы должны принять следующие принципы, также применимые к тематическим или специальным выпускам, финансируемым из внешних источников и/или редактируемых приглашенными редакторами:

1. Редактор журнала должен нести полную ответственность за направленность, форму и содержание приложений, а также иметь полный контроль над принятием решений по выбору авторов, рецензентов и публикуемого материала приложения. Недопустимо редактирование приложения финансирующими организациями.
2. Редактор журнала имеет право назначать одного или нескольких внешних редакторов этого приложения и должен отвечать за их работу.
3. Редактор журнала должен сохранять за собой право отправлять рукописи приложения на внешнее рецензирование и отклонять рукописи, представленные для приложения, в том числе с внешним рецензированием. Эти условия должны быть известны авторам и всем внешним редакторам приложения до начала редакционной работы над ним.
4. Во введении следует четко указать идею выпуска приложения, источники финансирования исследований и публикации приложения, а также связанную с содержанием этого приложения продукцию, которую производит источник финансирования.
5. Реклама в приложениях должна соответствовать стандартам основных выпусков журнала.
6. Редакторы журнала должны следить за тем, чтобы читатели могли легко отличить содержание основной части журнала от содержания приложения.
7. Редакторы журналов и приложений не должны принимать персональные услуги и прямое вознаграждение от спонсоров приложений.
8. Повторная публикация в приложениях (перездание статей из других источников) должна быть четко указана с приведением полных выходных данных и названия оригинальной статьи.
9. Принципы авторства и раскрытия потенциального конфликта интересов, обсуждаемые в настоящих рекомендациях ICMJE, должны быть распространены и на рукописи, публикуемые в приложениях.

Н. Спонсорство или партнерство

Ряд организаций может добиваться взаимодействия с журналами или редакторами в форме спонсорства, партнерства, совместных мероприятий или других видов деятельности. Для сохранения редакционной независимости эти взаимодействия должны регулироваться принципами, изложенными выше в отношении приложений, тематических и специальных выпусков (см. раздел III.G).

И. Электронные публикации

Большинство медицинских журналов в настоящее время издаются как в печатном, так и в электронном виде, а некоторые — только в электронном. Принципы издания печатных и электронных материалов идентичны, и к ним в равной степени применимы рекомендации из настоящего документа. Однако электронная публикация открывает возможности для управления версиями и требует обеспечения стабильности связей электронных документов и сохранения их содержания, что будет рассмотрено далее.

Рекомендации в отношении исправлений и управления версиями подробно изложены в разделе III.A.

Электронная публикация позволяет приводить ссылки на страницы и ресурсы вне журналов, над которыми редакторы журналов не имеют контроля. По этой причине, и поскольку ссылки на внешние сайты могут восприниматься как подразумевающие одобрение этих сайтов, журналы должны приводить внешние ссылки с осторожностью. Если журнал приводит ссылку на внешний сайт, он должен заявить, что не одобряет и не несет ответственности за какое-либо содержимое, рекламу, продукцию или другие материалы на связанных сайтах и не несет ответственности за доступность этих сайтов.

Для сохранения истории электронной публикации важно обеспечить постоянное хранение статей на интернет-сайте журнала или в независимом архиве либо надежном репозитории. Удалять статью с веб-сайта журнала целиком почти никогда не оправданно, поскольку копии этой статьи могут оставаться доступными даже в случае, если ее онлайн-представление было очень кратковременным. Архивы электронных публикаций должны быть доступны полностью или, по меньшей мере, лицам, имеющим допуск к архивным материалам журнала. Приветствуется размещение статей в нескольких архивах. Однако, если это необходимо по правовым причинам (например, в отношении иска о клевете), в URL-адрес удаленной статьи следует включить подробное описание причины удаления, а статья должна быть сохранена во внутреннем архиве журнала.

Обеспечить постоянную сохранность всего содержимого журнала должен издатель, который в случае прекращения издания журнала должен быть уверен, что его документы будут переданы ответственной третьей стороне, которая сможет обеспечить доступность его содержимого.

На Интернет-сайтах журналов необходимо указывать дату последнего обновления страниц, не являющихся статьями, таких как список сотрудников журнала, членов редакционного совета, инструкции для авторов.

Ж. Реклама

Большинство медицинских журналов размещают рекламу, которая приносит доход их издателям. Тем не менее недопустимы влияние рекламы на принятие редакционных решений и зависимость журналов от нее.

Журналы должны иметь официальную, недвусмысленную и подробно изложенную письменно политику представления рекламы как в печатной, так и в электронной форме. Журналам не следует сочетать публикацию рекламных материалов вместе с результатами научных исследований, в которых изучались рекламируемые продукты. Реклама должна быть четко определена как реклама. Редакторы должны полностью контролировать утверждение печатных и электронных рекламных сообщений и соблюдение правил по размещению рекламы.

Журналы не должны рекламировать продукты, в отношении которых доказано, что они вредят здоровью. Редакторы должны обеспечить соблюдение либо существующих национальных стандартов рекламы, либо специально сформулированных стандартов журнала. Организации и агентства не должны контролировать размещение как очевидной, так и скрытой рекламы, за исключением случаев, когда это обусловлено требованиями законодательства. Редакторы должны рассматривать возможность публикации критических комментариев в отношении рекламных сообщений.

К. Журналы и средства массовой информации

При взаимодействии журнала со СМИ необходимо уравновесить конкурирующие приоритеты. Общественность имеет законный интерес ко всему содержанию журнала и имеет право на получение важной информации в течение разумного периода времени, а редакторы обязаны содействовать реализации этого права. Однако сообщения о научных исследованиях в СМИ до проведения рецензирования и полной проверки могут привести к распространению неточных или преждевременных выводов, а практикующие врачи должны, прежде чем консультировать пациентов по поводу выводов из публикаций, получить доступ к подробным результатам соответствующих исследований.

В некоторых странах и журналах для обеспечения надлежащего распространения научной информации установлен запрет на публикацию научных материалов в СМИ до того, как результаты соответствующего оригинального исследования будут опубликованы в научном журнале. Для СМИ система запретов создает «единые правила игры», что принимается большинством журналистов и авторов. Это минимизирует давление на них в виде необходимости публикации материалов, которые не могли быть должным образом подготовлены и проверены в силу нехватки времени, чтобы обойти конкурентов. Своевременность опубликования результатов биомедицинских исследований также важна для предупреждения экономической нестабильности, поскольку в некоторых статьях содержится информация, способная повлиять на финансовые рынки. ICMJE признает критику подобных запретов, преследующих интересы журналов и препятствующих быстрому распространению научной информации, но считает, что преимущества этих систем перевешивают вред от них.

К печатным и электронным публикациям в равной степени применяются следующие принципы, которые могут оказаться полезными редакторам, поскольку содержат попытку установить правила взаимодействия со СМИ:

- Редакторы могут поощрять организованную передачу медицинской информации от исследователей общественности через рецензируемые журналы. С этой целью авторам может быть предложено заключить соглашение о том, что они не будут публиковать свою работу, пока их рукопись находится на рассмотрении или ожидает публикации. СМИ могут заключить соглашение о том, что они не будут печатать статьи по данным вопросам до того, как результаты оригинального исследования будут опубликованы в журнале, а в ответ этот журнал будет сотрудничать с ними в подготовке точных публикаций, например в виде пресс-релиза.
- Редакторы должны иметь в виду, что запрет на распространение неопубликованной научной информации работает на принципе взаимного доверия, т.е. официальной политики, и принудительных механизмов в этом отношении не существует. Решение значительного числа СМИ и биомедицинских журналов не придерживаться принципов запрета приведет к быстрому распаду этой системы.
- Только немногие медицинские исследования имеют настолько явное значение для общественного здоровья, что сообщения о них следует печатать до полной публикации в научном журнале. При таких исключительных обстоятельствах агентства, отвечающие за общественное здоровье, должны решить, сообщать ли предварительную информацию практикующим вра-

чам и СМИ, и нести ответственность за свое решение. Если автор и соответствующие агентства хотят, чтобы рукопись рассматривалась в определенном журнале, необходимо проконсультироваться с редактором этого журнала до опубликования информации в СМИ. Если редакторы согласны с необходимостью немедленной публикации в СМИ, они должны сделать исключение в правилах, ограничивающих предпубликационную гласность.

- Правила по ограничению предпубликационной гласности не должны распространяться на отчеты в СМИ о презентациях на научных конференциях либо на сборники тезисов научных конференций (см. раздел «Множественная публикация»). Исследователи, представляющие свою работу на научном мероприятии, должны иметь возможность обсудить ее с журналистами, но им не следует представлять более подробную информацию об исследовании, кроме той, что была в докладе, или следует рассмотреть, насколько такое предоставление может нарушить приоритет, назначенный их работе редакторами журнала (см. раздел «Множественная публикация»).
- Незадолго до публикации статьи редакторам или сотрудникам журнала следует помочь СМИ подготовить грамотные отчеты: предоставить информацию и предварительные копии статьи, ответить на вопросы или отослать журналистов к мнению соответствующих экспертов. Подобная помощь оказывается при условии согласия СМИ приурочить выпуск своей заметки к публикации статьи.

Л. Регистрация клинических исследований

Политика регистрации клинических исследований ICMJE подробно описана в ряде редакционных статей (см. обновления и редакционные статьи [www.icmje.org/update.html] и раздел «Часто задаваемые вопросы» [www.icmje.org/faq_clinical.html]).

ICMJE в качестве условия для рассмотрения публикации требует и всем редакторам медицинских журналов рекомендует требовать регистрацию клинических исследований в открытом регистре не позднее момента включения первого участника. Редакторы, обращающиеся с просьбой о включении их журнала в список журналов, следующих рекомендациям ICMJE [www.icmje.org/journals.html], должны признать, что включение в этот список подразумевает согласие соблюдать политику ICMJE в отношении регистрации клинических исследований.

В соответствии с определением ICMJE, клиническим исследованием считается любой исследовательский проект, в котором люди (или группы людей) проспективно подвергаются тому или иному вмешательству с конкурентным вмешательством или без такового либо контрольной группой с целью изучения влияния медицинского (*англ.* health-related) вмешательства на исходы, связанные со здоровьем человека (*англ.* health outcome). В числе медицинских вмешательств изучаются, например, лекарственные препараты, хирургические вмешательства, устройства, методы поведенческой терапии, образовательные программы, диетологические мероприятия, меры по улучшению качества медицинской помощи и ухода за больными. Исходами, связанными со здоровьем человека, считают любые показатели, регистрируемые у пациентов или других участников исследований, включая фармакокинетические показатели и частоту нежелательных явлений. ICMJE не определяет

сроки регистрации первого пациента, но считает, что наилучшей практикой является регистрация клинического исследования до получения согласия у первого пациента.

ICMJE приемлет регистрацию в любом регистре, в числе которых предпочтительны WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html) или регистр ClinicalTrials.gov, из которого данные поступают в ICTRP. Приоритет этих регистров для ICMJE обусловлен бесплатным доступом, открытостью для всех зарегистрировавшихся, участием в управлении некоммерческой организации, наличием механизма контроля регистрационных данных, доступностью для электронного поиска. При регистрации клинического исследования в регистре необходимо учитывать как минимум 20 параметров (<http://prinfo.clinicaltrials.gov/trainTrainer/WHO-ICMJE-ClinTrialsgov-Cross-Ref.pdf> или www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html). ICMJE считает неадекватными регистрационные данные клинических испытаний, не содержащие какие-либо из этих 20 полей данных или содержащие поля с неинформативными данными. Хотя ICMJE строго не требует, но все же поощряет авторов указывать при регистрации клинического исследования, что его результаты еще не опубликованы в рецензируемых журналах, а также обновлять регистрационные данные полной ссылкой на опубликованную статью в научном журнале.

Цель регистрации клинических исследований заключается в предотвращении выборочного опубликования и выборочного описания результатов исследований, а также ненужного дублирования исследовательской деятельности. Это может помочь пациентам и общественности узнать о планируемых или текущих клинических испытаниях, на участие в которых пациенты могут подать заявку, а также способствовать рассмотрению этическими комитетами вопроса об утверждении новых исследований с аналогичными видами работы и данными. Ретроспективная регистрация клинического исследования, например на момент представления рукописи в журнал, не отвечает ни одной из этих целей. Эти цели применимы также к альтернативным видам исследований, например к наблюдательным. По этой причине ICMJE поощряет регистрацию неэкспериментальных исследований, но, поскольку воздействие или вмешательство в таких исследованиях не контролируется исследователями, ICMJE не требует этого.

Вторичный анализ данных первичных («родительских») клинических исследований не следует регистрировать в качестве самостоятельных исследований. Вместо этого при подготовке рукописи по результатам такого анализа следует указывать регистрационный номер первичного клинического исследования.

ICMJE поощряет размещение результатов клинических исследований в соответствующих регистрах, но не требует этого. При этом представление результатов клинического исследования в любом регистре ICMJE не будет считаться публикацией, если такое сообщение будет удовлетворять указанным критериям, т.е. будет ограничено коротким (не более 500 слов) структурированным резюме или таблицами (с указанием числа зарегистрированных пациентов, основных результатов и нежелательных явлений).

ICMJE рекомендует журналам печатать регистрационный номер клинического исследования в конце аннотации. Кроме того, ICMJE рекомендует авторам в случае доступности регистрационного номера указывать его при первом использовании сокращенного названия клиниче-

ского испытания — либо того, которое они описывают, либо других упоминаемых в рукописи исследований.

Редакторы могут рассмотреть вопрос о том, была ли ненадлежащая регистрация клинического исследования (или отсутствие таковой) намеренной и привела ли она к систематической ошибке. Если проспективная регистрация исследования не была выполнена своевременно, авторы должны указать в публикации сроки регистрации и причины, по которой она была отложена. Кроме того, редакторы должны опубликовать соответствующее заявление с обоснованием необходимости публикации такого материала. ICMJE подчеркивает, что такие исключения должны быть редкими, и что авторы, не включившие клиническое исследование в проспективный регистр, не могут рассчитывать на публикацию его результатов в наших журналах.

IV. Подготовка и подача рукописи

A. Подготовка рукописи к представлению в медицинский журнал

1. Общие принципы

В тексте статей с описанием результатов оригинального исследования обычно выделяют разделы «Введение» («Обоснование»), «Методы», «Результаты», «Обсуждение». Такая структура (т.н. IMRAD) — не случайный публикационный формат, а отражение процесса научного исследования. В этих разделах статей часто требуется выделить подзаголовки, чтобы лучше организовать их содержание. Другие виды статей, такие как метаанализы, могут потребовать представления в иных форматах, в то время как описания клинических случаев, описательные обзоры и редакционные статьи могут иметь менее структурированные или неструктурированные форматы.

Электронные форматы дают возможность добавлять отдельные детали или разделы, предлагать иерархическое представление информации, размещать перекрестные ссылки между отдельными частями статьи, вырезать фрагменты статьи в электронных версиях статей. Одновременно с первичной рукописью следует подавать, а также направлять на рецензирование дополнительные материалы, представляемые исключительно в электронном виде.

2. Руководства по описанию исследований

Для различных видов исследований разработаны руководства по их описанию; в качестве примеров можно назвать CONSORT для рандомизированных клинических исследований (www.consort-statement.org), STROBE для наблюдательных исследований (<http://stroke-statement.org/>), PRISMA для систематических обзоров и метаанализов (<http://prisma-statement.org/>), STARD для исследований по оценке точности диагностики (www.stard-statement.org/). Рекомендуется просить авторов следовать этим рекомендациям, поскольку они помогают описать исследование так, чтобы его могли оценить редакторы, рецензенты, читатели, а также другие исследователи, занимающиеся анализом метаданных. Авторам обзоров рекомендуется описать методы, используемые для выявления, отбора, извлечения и синтеза данных; для систематических обзоров это требование является обязательным. Хорошим источником руководств по описанию исследований являются EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) и NLM's Research Reporting Guidelines and Initiatives (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html).

3. Разделы рукописи

Ниже приводятся общие требования, предъявляемые к описанию исследований независимо от их структуры и формата рукописей.

а. Титульная страница

Общая информация о статье и ее авторах представлена на титульном листе рукописи и обычно включает название статьи, информацию об авторах, заявления об отказе от ответственности (*англ.* disclaimer), источники поддержки, количество слов и иногда количество таблиц и рисунков.

Название статьи. Название отражает суть статьи и должно включать информацию, позволяющую наряду с аннотацией быстро идентифицировать статью при электронном поиске. В рекомендациях по составлению описания исследований в мягкой, а в некоторых журналах — в жесткой форме требуется, чтобы в название исследования была включена информация о его структуре (особенно это важно для рандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализов). Некоторые журналы требуют приводить на титульной странице или в качестве отдельной записи в электронной системе подачи рукописей их краткое название, обычно не более 40 символов (включая пробелы). Более того, электронные системы подачи рукописей могут принудительно ограничивать число символов в названии.

Данные об авторе. Необходимо указать наиболее высокие академические звания авторов, хотя некоторые журналы их не публикуют. Следует указать название отдела(ов) и учреждения(й) или организаций, с которыми связана данная работа. Большинство электронных систем подачи рукописей требуют от авторов представить полную контактную информацию, включая почтовые адреса и адреса электронной почты, однако на титульной странице должны быть перечислены соответствующие номера телефонов и факсов, а также адреса электронной почты авторов, ведущих переписку. ICMJE поощряет указание номера ORCID автора (Open Researcher and Contributor Identification — открытый идентификатор исследователей).

Отказы от ответственности. Примером отказа от ответственности является заявление автора, что высказанные в представленной статье мнения являются его собственными, а не официальными позициями учреждения или фонда.

Источник(и) поддержки. К ним относятся гранты, оборудование, медикаменты и/или иная поддержка, способствовавшая проведению описанной в статье работы или написанию самой статьи.

Подсчет количества слов. Подсчет количества слов основного текста (не считая текста аннотации, благодарностей, таблиц, подписей под рисунками и списка литературы) позволяет редакторам и рецензентам оценить размер статьи и ее соответствие формату журнала и лимиту слов, установленному данным журналом. Отдельный подсчет слов в аннотации полезен по той же причине.

Количество рисунков и таблиц. В некоторых электронных системах подачи рукописей перед загрузкой соответствующих файлов требуется указать количество рисунков и таблиц. Эта информация позволяет сотрудникам редакции и рецензентам удостовериться, что все рисунки и таблицы действительно включены в рукопись, а также (поскольку таблицы и рисунки занимают место) оценить, соответствует ли представленная на рисунках и в таблицах информация объему публикации, и вписывается ли рукопись в рамки журнала по объему.

Декларация о конфликте интересов. Информация о конфликте интересов у каждого автора должна содержаться в рукописи; каждый журнал должен разработать стандарты в отношении формы представления этой информации и места ее размещения. ICMJE разработал унифицированную форму заявления о конфликте интересов для использования в журналах — членах ICMJE (www.ICMJE.org/coi_disclosure.pdf) и рекомендует другим журналам использовать ее. Несмотря на наличие такой формы, редакторы могут потребовать привести заявление о конфликте интересов на титульной странице рукописи, чтобы избежать сбора форм заявлений от каждого автора до принятия редакционного решения или необходимости рецензентам и читателям знакомиться с такой формой, заполненной каждым из авторов.

б. Аннотация

Оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы необходимо представлять с использованием структурированных аннотаций. В этом разделе необходимо кратко описать контекст или представить обоснование актуальности исследования, сформулировать цель исследования, представить основные процедуры (отбор участников, условия проведения исследования, методы сбора и анализа данных), основные результаты (по возможности с указанием величины наблюдаемого эффекта и его статистической и клинической значимости), заключение. В последнем следует подчеркнуть новые и важные аспекты исследования, отметить важные ограничения, а не просто заново описать выводы. Аннотации к статьям, посвященным результатам клинических исследований, должны включать пункты, признанные важными группой CONSORT (www.consort-statement.org/resources/downloads/extensions/consort-extension-for-abstracts-2008pdf/). После аннотации для облегчения правильного отображения и индексирования поиска системой MEDLINE отдельно должны быть указаны источники финансирования.

Поскольку аннотация является единственной частью статьи, индексируемой во многих электронных базах данных, и нередко единственным прочитываемым разделом, авторы должны быть уверены, что они точно отразили содержание статьи. К сожалению, информация в аннотации часто отличается от информации в тексте рукописи. В процессе пересмотра и рецензирования авторы и редакторы должны обеспечить согласованность этой информации. Формат структурирования текста аннотации в разных журналах различается; некоторые журналы используют более одного формата. Авторы должны составлять этот раздел в соответствии с форматом, требуемым журналом, который они выбрали для публикации.

ICMJE рекомендует журналам в конце раздела «Аннотация» печатать регистрационный номер клинического исследования. Кроме того, ICMJE рекомендует авторам при наличии регистрационного номера указывать его при первом использовании сокращенного названия клинического исследования — либо того, которое они описывают, либо других упоминаемых в рукописи исследований. Если данные, использованные в исследовании, были сохранены в открытом репозитории, авторы должны в конце аннотации указать название набора данных, название и номер репозитория.

в. Обоснование

В этом разделе описываются состояние изучаемой проблемы и ее актуальность. Укажите конкретную цель или задачу исследования, или гипотезу, проверку которой

проводили в ходе экспериментального или наблюдательного исследования. Ссылаться можно только на работы, непосредственно относящиеся к данной проблеме, нельзя использовать данные или выводы из описываемого исследования.

d. Методы

Ведущим принципом написания этого раздела должна быть ясность в отношении того, как именно было проведено исследование и почему. Раздел «Методы» следует писать достаточно подробно, чтобы другие лица, имеющие доступ к данным, могли воспроизвести полученные результаты. В целом в раздел необходимо включать только ту информацию, которая была доступна на момент составления плана или протокола исследования. Вся информация, полученная во время исследования, указывается в разделе «Результаты». Если организация получала оплату или имеет иные обязательства за содействие проведению исследований (например, в сборе и управлении данными), это необходимо подробно изложить при описании методов.

В раздел «Методы» необходимо включить заявление, что исследование было утверждено или исключено из необходимости проводить такое утверждение этическим или любым другим уполномоченным комитетом (локальным или национальным). Если официального комитета по этике в учреждении нет, следует включить заявление, что исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

i. Отбор и описание участников исследования

Следует четко описать отбор участников экспериментального или наблюдательного исследования (здоровые обследуемые или пациенты, включая контрольные группы), указывая при этом критерии включения и исключения; также необходимо описать исходную популяцию. Поскольку такие переменные, как возраст, пол или этническая принадлежность, не всегда известны во время разработки структуры исследования, исследователи должны стремиться включать во все виды исследований репрезентативные группы населения и как минимум представлять описательные данные по этим и другим соответствующим демографическим показателям. Необходимо правильно использовать термины «пол» (при представлении информации о биологических факторах) и «гендерные факторы» (гендерную идентичность, психосоциальные или культурные факторы) и, если это окажется уместным, сообщать пол и/или гендерную принадлежность участников исследования, пол животных или клеток, и описывать методы, используемые для определения пола и гендерной принадлежности. Если исследование проведено с выбором каких-либо групп населения, например лиц только одного пола, авторы должны объяснить такое ограничение, за исключением явных случаев, например рака простаты. Авторы должны определить, каким образом они определяют расовую или этническую принадлежность и оправдывают их значимость.

ii. Техническая информация

Укажите основную и дополнительные цели исследования, которые обычно определяют как основные и дополнительные оцениваемые исходы. Необходимо указать используемые методики, оборудование (с уточнением названия и адреса фирмы-производителя) и процедуры настолько подробно, насколько это необходимо, чтобы другие исследователи могли воспроизвести полученные результаты. Следует привести ссылки на стандартные ме-

тодики, включая методы статистического анализа (см. далее). Для методик, которые были опубликованы ранее, но недостаточно хорошо известны, необходимо привести соответствующие ссылки и краткие описания. Новые или существенно модифицированные методы следует описать, объяснить причины их использования и оценить их ограничения. Должны быть четко указаны все используемые лекарственные средства и химические вещества, включая названия дженериков, дозы и пути введения. Дайте определения соответствующим научным терминам и названия генов.

iii. Статистические методы

Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. По возможности следует представить количественную оценку данных и указать соответствующие параметры, отражающие ошибку измерения либо вероятностный характер результатов (например, доверительные интервалы). Не стоит полагаться только на проверку статистической гипотезы (например, определение значений *p*), поскольку это не отражает важную информацию о величине наблюдаемого эффекта и точности оценки. Структуру и статистические методы исследования следует по возможности описывать ссылками на общепринятые источники (с указанием страниц). Дайте определения статистическим терминам, сокращениям и большинству символов. Укажите используемые пакеты и версии статистических программ. Разделите запланированные и предварительно не запланированные (поисковые) анализы, включая анализ в подгруппах.

e. Результаты

Результаты должны быть представлены в логической последовательности в виде текста, таблиц и рисунков. В первую очередь следует описывать наиболее важные результаты. Не требуется повторять все данные из таблиц и рисунков в тексте, достаточно выделить либо обобщить наиболее важные наблюдения. Предоставьте данные обо всех основных и дополнительно оцениваемых исходах, указанных в разделе «Методы». Дополнительные материалы и подробную техническую информацию можно либо разместить в приложении (где они будут доступны без нарушения целостного восприятия текста), либо опубликовать отдельно в электронной версии журнала.

Числовую информацию следует представлять не только в виде производных (например, процентов), но также в виде абсолютных значений, на основании которых были рассчитаны эти производные. Кроме того, необходимо указать их статистическую значимость, если она выявлена. Число таблиц и рисунков должно быть ограничено, они должны включать лишь необходимые для объяснения основной идеи статьи и оценки подтверждающие данные. Вместо чрезмерно объемных таблиц следует использовать графики; при этом данные в графиках и таблицах не должны дублироваться. Необходимо избегать нетехнического использования технических статистических терминов, таких как «случайный» (что предполагает наличие рандомизации), «нормальный», «значимый», «корреляция» и «выборка».

Отдельное представление данных с разбивкой по демографическим показателям, таким как возраст и пол, облегчает объединение данных в подгруппы в различных исследованиях и должно проводиться во всех случаях,

если нет веских причин не стратифицировать отчетные данные; такие причины следует разъяснить.

f. Обсуждение

Полезно начать обсуждение с краткого изложения основных результатов исследования, разъяснения возможных механизмов их появления, или представить объяснение этих данных. Подчеркните новые и важные аспекты вашего исследования и опишите контекст ваших данных в виде всей совокупности соответствующей доказательной информации. Укажите ограничения вашего исследования и опишите значение ваших данных для будущих исследований, а также для клинической практики или разработки правил в области здравоохранения. Обсудите, где это уместно, влияние или ассоциацию результатов с такими переменными, как пол и/или гендерная принадлежность, и ограничения полученных данных. Не приводите повторно подробные данные или другую информацию, представленную в других частях рукописи, например в разделах «Обоснование» или «Результаты».

Необходимо сопоставить выводы с целями исследования, избегая недостаточно подтвержденных фактами заявлений и выводов. В частности, следует различать клиническую и статистическую значимость, и избегать утверждений об экономической выгоде, если только рукопись не содержит соответствующие экономические данные и их анализ. Не стоит заявлять о первостепенной значимости исследования или ссылаться на работу, которая полностью не закончена. Формулировать новые гипотезы допустимо, если они обоснованы, но их следует четко обозначить.

g. Список литературы

i. Общие положения

По возможности авторам следует приводить ссылки на оригинальные исследования. Авторы, редакторы, рецензенты не должны использовать ссылки для удовлетворения собственных интересов. Хотя ссылки на обзорные статьи могут обеспечить доступ читателей к большому объему литературы по данной теме, эти статьи не всегда точно отражают оригинальную работу. Вместе с тем обширные списки литературы, ссылающиеся на оригинальные работы по соответствующей тематике, могут занять большой объем. Таким образом, целесообразно использовать небольшое количество ссылок на наиболее важные оригинальные работы. В настоящее время этому также способствуют возможности добавить ссылки в электронные версии публикуемых статей, что дает возможность читателям провести электронный поиск ранее опубликованных статей.

В настоящее время меньшее количество ссылок на ключевые оригинальные статьи часто также информативны, как и исчерпывающие списки, так как ссылки могут быть добавлены к электронной версии опубликованных статей, что заметно облегчает читателям электронный поиск и позволяет эффективно извлекать информацию из опубликованной литературы.

Не ссылайтесь на тезисы научных конференций: их можно привести в тексте, в скобках, но не в сносках на страницах. Ссылки на принятые в печать, но еще не опубликованные статьи следует указывать как «в печати» или «готовится к выпуску». Информация из рукописей, поданных в журнал на рассмотрение, но не принятых к печати, должна цитироваться в тексте как «неопубликованные наблюдения» с письменным разрешением от соответствующего источника.

Нежелательно цитирование «личной переписки», если только в ней не содержится важная информация, недоступная в опубликованных источниках; в таких случаях в скобках необходимо указать имя соответствующего лица и дату сообщения. При цитировании в научных статьях следует получить письменное согласие и подтверждение точности цитаты от лица, с которым велась личная переписка.

Не все журналы проверяют точность цитирования опубликованных источников, что приводит к ошибкам цитирования в ранее опубликованных статьях. Чтобы свести к минимуму такие ошибки, ссылки следует проверять в электронных библиографических источниках, например в базе PubMed, или по печатным копиям оригинальных источников. Авторы должны проверить, чтобы не было цитирования отозванных статей; исключением является упоминание отзыва статьи. Для статей, опубликованных в журналах, которые индексируются в MEDLINE, ICMJE рассматривает PubMed как авторитетный источник информации о признании публикации отозванной. Авторы могут выявлять отозванные статьи в MEDLINE, проведя поиск в базе PubMed по критерию «Retracted publication [pt]» («отозванная публикация»), где термин «pt» в квадратных скобках означает тип публикации, или непосредственно в списке отозванных публикаций базы PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=retracted+publication+\[pt\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=retracted+publication+[pt])).

Ссылки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком их упоминания в тексте («по мере цитирования»). Ссылки в тексте, таблицах и подписях следует обозначать арабскими цифрами в скобках.

Ссылки, представленные только в таблицах или подписях под рисунками, должны быть пронумерованы в последовательности, соответствующей первому упоминанию в тексте определенной таблицы или рисунка. Названия журналов следует сокращать в соответствии со стилем, используемым в системе MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). В различных журналах авторов по-разному просят цитировать электронные источники: либо в скобках в тексте, либо как пронумерованные ссылки после текста. Авторы должны уточнить соответствующие вопросы оформления цитирования в журнале, в который они планируют направить свою работу.

ii. Стиль и формат

Ссылки должны быть приведены в соответствие со стандартами, кратко изложенными в рекомендациях Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах: страница с примерами ссылок (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) и подробные сведения в публикации Citing Medicine, 2-е издание, подготовленном NLM (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/). Эти ресурсы по мере появления новой информации обновляются, и в настоящее время включают руководства для печатных документов, неопубликованных материалов, аудио и визуальных носителей, материалов на компакт-дисках, DVD или других дисках памяти; материалы в интернете.

h. Таблицы

Использование таблиц позволяет эффективно представить информацию в сжатом виде, с любым желаемым уровнем точности и детализации. Включение данных в таблицы вместо текста нередко позволяет уменьшить объем публикации.

Подготовьте таблицы в соответствии с требованиями конкретного журнала; чтобы избежать ошибок, таблицы лучше всего непосредственно импортировать в программное обеспечение для публикации журнала. Таблицы нумеруют последовательно, в соответствии с первым упоминанием о них в тексте. Необходимо также указывать короткое название каждой таблицы. Заголовки в таблицах должны быть короткими, но не требующими пояснения, и включать информацию, позволяющую читателям понять содержание таблицы без необходимости возвращаться к тексту. Следует удостовериться, что каждая таблица процитирована в тексте.

Каждой колонке необходимо дать краткое или аббревиатурное название. Авторы должны размещать пояснения к содержанию таблицы в Примечании, а не в заголовке. Объясните все нестандартные аббревиатуры в Примечании, при необходимости для объяснения информации используйте символы. Символы в разных журналах могут различаться (буквы алфавита или такие символы, как *, †, ‡, §), поэтому требования следует проверять по инструкции для авторов каждого журнала. Необходимо уточнить, какие параметры статистической вариабельности были оценены (например, стандартное отклонение и стандартная ошибка среднего).

Если используются данные из других — опубликованных или неопубликованных — источников, необходимо получить разрешение и должным образом выразить благодарность автору(-ам) этого источника.

Дополнительные таблицы с резервными данными, большой объем которых затрудняет их публикацию в печатном варианте, могут быть размещены в электронной версии журнала или в архиве. Читатели также могут запрашивать эти таблицы непосредственно у авторов статьи. В тексте необходимо упомянуть наличие дополнительной информации и уточнить ее расположение. Дополнительные таблицы должны быть представлены на рассмотрение вместе со статьей, чтобы с ними могли ознакомиться рецензенты.

i. Иллюстрации (рисунки)

Цифровые изображения рукописных иллюстраций должны быть представлены в формате, пригодном для печатной публикации. Большинство электронных систем подачи рукописей снабжены подробными инструкциями по качеству изображений, которое проверяют после загрузки рукописи. При подаче рукописи в печатном виде рисунки должны быть нарисованы художником, либо сфотографированы, либо представлены в виде цифровых отпечатков.

Рентгенограммы, данные изображения, полученные при радиоизотопных и других клинических и диагностических исследованиях, а также фотографии патологических образцов или микрофотографии направляются в виде файлов с фотографиями, снятыми с высоким разрешением. Изображения, полученные до и после вмешательства, должны быть сняты при одинаковой интенсивности, в одном направлении и при освещении одним цветом. Поскольку во многих научных статьях в качестве основного доказательного материала используются данные блоттинга, редакторы могут потребовать депонировать оригинальные фотографии блоттинга на веб-сайте журнала.

Хотя некоторые журналы перерисовывают рисунки, многие этого не делают. Таким образом, буквы, цифры и символы на рисунках должны быть четкими и соответствовать тому, что они обозначают; они также должны быть достаточно крупными, чтобы остаться разборчивыми

ми после уменьшения рисунка для публикации. Рисунки должны быть как можно более ясными, поскольку их нередко включают в слайд-презентации без дополнительных пояснений. Названия и подробное объяснение содержания следует приводить в подписях под рисунками, а не на самих иллюстрациях.

Микрофотографии должны содержать маркировку масштаба внутренней шкалы. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны контрастировать с фоном. Для фотографий микропрепаратов также следует указать масштаб внутренней шкалы и способ окрашивания.

Рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте. Если рисунок был опубликован ранее, указывают исходный источник и представляют разрешение автора на его воспроизведение. Если документы находятся в публичном доступе, такое согласие не требуется.

В рукописи подписи (легенды) для иллюстраций должны располагаться на отдельной странице, причем, как и иллюстрации, должны быть пронумерованы арабскими цифрами. В случае если для идентификации частей иллюстрации используют символы, стрелки, цифры или буквы, в подписи необходимо указать и пояснить каждый из этих символов.

j. Единицы измерения

Значения длины, высоты, веса и объема должны быть указаны в соответствующих метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных кратных единицах.

Температуру следует представлять в градусах Цельсия. Артериальное давление следует указывать в миллиметрах ртутного столба (за исключением случаев, когда журнал специально запрашивает иные единицы измерения).

В различных журналах гематологические, биохимические и ряд других параметров описывают с использованием разных единиц. Авторы должны ознакомиться с инструкциями для авторов соответствующего журнала и представить данные лабораторных исследований в соответствии как с местными требованиями, так и с международной системой СИ.

Редакторы могут потребовать, чтобы авторы дополнительно указывали альтернативные (не СИ) единицы измерений, поскольку единицы СИ используются не везде. Концентрации лекарственных средств можно описывать в соответствии с системой СИ либо в единицах массы; при необходимости альтернативные единицы измерения можно указать в скобках.

k. Аббревиатуры и символы

Следует использовать лишь общепринятые аббревиатуры; использование нестандартных аббревиатур может запутать читателей. В названии рукописи аббревиатуры использовать не следует. При первом использовании аббревиатуры ее нужно указать в скобках после расшифровки; исключение составляют аббревиатуры для стандартных единиц измерения.

В. Отправка рукописи в журнал

К рукописям следует прилагать сопроводительное письмо или заполненную форму со следующей информацией:

Заявление редактору обо всех случаях подачи рукописи и предшествующих сообщениях, которые могут быть расценены как повторная публикация той же или очень похожей работы. Любая подобная работа должна быть упомянута

в новой статье с указанием полных выходных данных. Копии этих материалов должны быть представлены вместе с рукописью, чтобы помочь редактору разрешить сложившуюся ситуацию. См. также раздел III.D.2.

Отчет о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов, если эта информация не включена в саму рукопись или в заполняемую автором форму. См. также раздел II.B.

Заявление об авторстве. Журналы, не использующие заявления о вкладе всех авторов, могут потребовать, чтобы в сопроводительное письмо было включено утверждение, что рукопись прочитана и одобрена всеми авторами, соблюдены требования авторского права, рассмотренные ранее в этом документе, и каждый автор уверен, что рукопись представляет честно выполненную научную работу, если эта информация не указана в другой форме (см. также раздел II.A).

Контактная информация ведущего переписку автора, обеспечивающего связь с другими авторами при просмотре и окончательном одобрении корректуры, если эта информация не включена в саму рукопись.

Письмо или форма должны сообщать редакторам, были ли изучены (например, учреждением и/или регулирующими органами) проблемы в отношении проведения исследования, и было ли рекомендовано принять какие-либо корректирующие меры. В письме или форме

должна содержаться любая дополнительная информация, которая может помочь редактору: например, указание, какому типу или формату публикации, принятому в данном журнале, соответствует направляемая статья. Если рукопись ранее подавали в другой журнал, следует предоставить комментарии редактора этого журнала и рецензентов вместе с ответами авторов на замечания. Редакторы поощряют авторов представлять такие сообщения. Это может ускорить процесс рассмотрения и способствует прозрачности и обмену опытом.

Многие журналы предоставляют автору контрольный список (*англ.* checklist), содержащий перечень компонентов, которые должны быть включены в рукопись, подаваемую на рассмотрение. Некоторые журналы также требуют, чтобы авторы при описании определенных видов исследований заполняли специальный контрольный список (например, список CONSORT при описании рандомизированных контролируемых исследований). Авторам следует проверить, используются ли в журнале подобные вспомогательные документы, и при необходимости отправить их вместе с рукописью.

Дополнительно к рукописи представляют разрешение воспроизводить ранее опубликованный материал, использовать ранее опубликованные иллюстрации, предоставлять информацию об идентифицируемых лицах и выражать благодарность за участие в работе.

Виталий Васильевич Зверев



3 июня 2017 г. исполнилось 65 лет со дня рождения и 42 года научной и научно-организационной деятельности академика РАН, профессора Виталия Васильевича Зверева — одного из ведущих специалистов в области молекулярной биологии и вирусологии не только в нашей стране, но и за рубежом.

После окончания в 1975 г. лечебного факуль-

тета Волгоградского государственного медицинского института Виталий Васильевич в течение 4 лет работал в должности младшего научного сотрудника Научно-исследовательского института прикладной микробиологии Главмикробиопрома (Оболенск, Московская обл.), затем в течение 6 лет — в Институте молекулярной генетики АН СССР. Научные исследования Виталия Васильевича в этот период были посвящены изучению структуры и молекулярных механизмов репликации бактериальных плазмид, что нашло отражение в его кандидатской диссертации «Особенности структуры и репликации малых колициногенных плазмид».

Работая в Научно-исследовательском институте вирусных препаратов РАМН, Виталий Васильевич прошел путь от старшего научного сотрудника до директора учреждения. Результаты фундаментальных научных исследований В.В. Зверева по изучению механизмов взаимодействия вирусов с клеткой, молекулярно-биологической структуры и регуляции экспрессии генов рецепторов вирусов, структуры и функции вирусных белков были обобщены в диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Структура гена CD4-рецептора и изучение антивирусного действия рекомбинантных форм CD4».

Возглавляя с 2006 г. по настоящее время ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», реорганизованный путем слияния двух НИИ — вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова и вирусных препаратов им. О.Г. Анджаридзе, Виталий Васильевич активно разрабатывает проблемы биотехнологии, вакцинологии, молекулярной биологии, генетики вирусов и биологической безопасности. Большое внимание в своей научной работе он уделяет прикладным аспектам медицинской науки. Целый ряд его исследований посвящен приоритетным разработкам в области биотехнологии. Под его руководством и при непосредственном участии разработаны и внедрены в практику отечественного здравоохранения 19 диагностических и противовирусных препаратов. За циклы работ «Разра-

ботка и организация производства новых высокоэффективных средств диагностики ВИЧ-инфекции и гепатитов А, В, С» и «Разработка, научное обоснование и внедрение системы защиты населения Российской Федерации от новых биологических угроз» Виталию Васильевичу присуждены премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (1997, 2006).

Виталий Васильевич активно участвует в работе Российской академии наук, входит в состав Президиума РАН, является заместителем академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН, руководителем Секции пробиолитической медицины Отделения медицинских наук РАН. Он возглавляет кафедру микробиологии, вирусологии, иммунологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Виталий Васильевич ведет большую научно-организационную работу: он является заместителем председателя Всероссийского научно-практического общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов, председателем научного совета по комплексной проблеме медицины «Вакцинология», председателем проблемной комиссии «Корь, паротит, краснуха», главным редактором журнала «Микробиология, эпидемиология и иммунология», председателем Диссертационного совета НИИВС им. И.И. Мечникова, членом Экспертного совета GAVI, членом Правительственной комиссии по биологической и химической безопасности.

Руководимый В.В. Зверевым Институт постоянно оказывает научно-методическую и практическую помощь учреждениям здравоохранения Москвы и Московского столичного региона. Научные исследования, проводимые в настоящее время, посвящены одному из важнейших приоритетных направлений современной медицины — созданию вакцинных препаратов против наиболее распространенных и социально значимых инфекционных заболеваний, а также разработке новых подходов к созданию противовирусных препаратов на основе явления интерференции РНК, изучению проблемы врожденного и адаптивного иммунитета.

Виталий Васильевич — автор 365 научных работ, в числе которых 17 книг и монографий, 18 авторских свидетельств на изобретения и патентов; он один из авторов первой Национальной программы борьбы против ВИЧ-инфекции. Под его руководством и при научном консультировании подготовлены 4 докторские и 10 кандидатских диссертаций.

Президиум Российской академии наук, Отделение медицинских наук, Секция пробиолитической медицины, редколлегия, авторы и читатели журнала «Вестник Российской академии медицинских наук» от всей души поздравляют Виталия Васильевича с 65-летием, желают ему крепкого здоровья, активной творческой жизни, благополучия, большого личного счастья!