

ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 616.235./24-007.15./17-053.2-036-07:575.1

П.В. ПАНОВ¹, Э.Н. АХМАДЕЕВА¹, Л.Д. ПАНОВА¹, Д.Э. БАЙКОВ²¹Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3²Республиканская детская клиническая больница, 450092, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, д. 98**Перинатальный анамнез и генетические аспекты формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных младенцев****Панов Павел Владимирович** — аспирант кафедры госпитальной педиатрии, тел. +7-917-431-29-21, e-mail: panov_home@ufacom.ru¹**Ахмадеева Эльза Набиахметовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, тел. +7-903-312-37-57, e-mail: pediater@ufanet.ru¹**Панова Людмила Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, тел. +7-917-407-90-54, e-mail: panov_home@ufacom.ru¹**Байков Энвер Денисович** — доктор медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики РДКБ, тел. +7-917-415-48-27, e-mail: pediater@ufanet.ru²

Статья посвящена анализу перинатального анамнеза и генов главного комплекса гистосовместимости при формировании бронхолегочной дисплазии (БЛД) у глубоко недоношенных младенцев (n=108) в сравнении с недоношенными пациентами аналогичного гестационного возраста, но без формирования БЛД (n=367). Установлены наиболее значимые материнские и неонатальные факторы риска формирования БЛД у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, а также положительная ассоциация с определенными группами аллелей A, B, DRB1 локусов HLA-региона, что свидетельствует о вероятном влиянии генов главного комплекса гистосовместимости на формирование БЛД.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные младенцы, перинатальные и генетические факторы риска.

P.V. PANOV¹, E.N. AKHMADEEVA¹, L.D. PANOVA¹, E.D. BAYKOV²¹Bashkir State Medical University, 3 Lenina St., Ufa, Russian Federation 450000²Republican Children's Clinical Hospital, 98 Kuvykina St., Ufa, Russian Federation 450092**Perinatal anamnesis and genetic aspects of formation of bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants****Panov P.V.** — postgraduate student of the Department of Hospital Pediatrics, tel. +7-917-431-29-21, e-mail: panov_home@ufacom.ru¹**Akhmadeeva E.N.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, tel. +7-903-312-37-57, e-mail: pediater@ufanet.ru¹**Panova L.D.** — D. Med. Sc., Professor in the Department of Hospital Pediatrics, tel. +7-917-407-90-54, e-mail: panov_home@ufacom.ru¹**Baykov E.D.** — D. Med. Sc., Head of the Department of Roentgen Diagnostics of Republican Children's Clinical Hospital, tel. +7-917-415-48-27, e-mail: pediater@ufanet.ru²

This article is concerned with the analysis of perinatal anamnesis and genes of the major histocompatibility complex in bronchopulmonary dysplasia (BPD) development in extremely premature infants (n=108) in comparison with premature patients of equivalent gestational age, but without BPD development (n=367). The most significant maternal and neonatal risk factors for BPD development as well as positive association with certain groups of A, B, DRB1 alleles of HLA-region loci have been determined in infants with gestational age less than 32 weeks. This confirms the possibility of the main histological compatibility complex genes' impact on BPD development.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, perinatal and genetic risk factors.

Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии, парентерального питания в лечении

недоношенных новорожденных и гуманизация в неонатальном уходе привели к увеличению выживаемости детей с очень низкой (ОНМТ) и экстре-

мально низкой массой тела (ЭНМТ) [1, 2]. По мере снижения неонатальной смертности маловесных детей все большее влияние на прогноз их здоровья, а в тяжелых случаях и жизни, стала оказывать бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая впервые была описана в 1967 году W.H. Northway [3]. Диагностические и классификационные критерии БЛД многократно менялись и получили свое современное отражение на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в г. Екатеринбурге [4-6]. Согласно принятому определению, БЛД (код в МКБ-Х R27.0) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляющееся зависимостью от кислорода в возрасте 28 и более суток жизни, бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью, с характерными специфическими рентгенологическими изменениями в первые месяцы жизни и возможным регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [4-6].

Бронхолегочная дисплазия является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у детей грудного и раннего возраста с различными исходами от клинического выздоровления до развития тяжелых полиорганных осложнений и высокой летальностью (11-36%) на первом году жизни [7-10]. По данным зарубежных авторов, частота БЛД у недоношенных с гестационным возрастом менее 32 недель колеблется от 29 до 49%, а при сроке гестации менее 28 недель повышается до 67% [11-13]. Отечественные показатели значительно ниже (от 2,3 до 26,2%), чем за рубежом, что может свидетельствовать о гиподиагностике данного заболевания в нашей стране [14].

Оказание медицинской помощи детям с БЛД является дорогостоящим [10]. Инвалидизация пациентов при тяжелых формах течения болезни, наличие у них в условиях оксидантного стресса коморбидных состояний в связи с выраженной морфо-функциональной незрелостью органов и систем, недостаточная осведомленность о данном заболевании участковых педиатров, частота ошибок в диагностике и тактике ведения больных маловесных младенцев — все это придает проблеме БЛД не только большую медицинскую, но и социальную значимость [15, 16].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике БЛД, существует ряд научно-практических проблем данной патологии. Так, недостаточно изучены иммуногенетические механизмы, определяющие предрасположенность к формированию БЛД, влияющие на тяжесть течения и исход заболевания [17]. Ряд авторов считают БЛД многофакторным заболеванием с преимущественно генетическим влиянием, изучаются гены с мультифакториальными функциями [18]. В этой связи изучение факторов риска, иммуногенетических аспектов формирования и критериев диагностики тяжести БЛД представляет научный и практический интерес [19, 20].

Цель исследования — изучение возможности влияния перинатальных факторов и генов главного комплекса гистосовместимости (по генам систе-

мы HLA локусов A, B и DR) на формирование БЛД у глубоко недоношенных младенцев для персонализации методов профилактики и терапии данной патологии и в конечном итоге снижения тяжести поражения легких.

Пациенты и методы исследования

Проведено ретроспективное и проспективное исследование 525 глубоко недоношенных новорожденных, находившихся на лечении в неонатальном центре РДКБ (г. Уфа) в 2006-2012 годах. Из обследованных детей 119 младенцев были с ЭНМТ, 406 — с ОНМТ. Основную группу (группу наблюдения) составили дети с БЛД (n=108). Группа сравнения была сформирована из недоношенных младенцев аналогичного гестационного возраста, но без формирования БЛД (n=367).

Критерии включения в основную группу исследования: срок гестации менее 32 недель, возраст старше 1 месяца, наличие БЛД, согласие родителей. Критерии исключения: срок гестации более 32 недель, возраст младше 1 месяца, независимость от кислорода в возрасте 28 суток жизни, отсутствие клинических признаков БЛД, несогласие родителей. Диагнозы БЛД и ее формы устанавливались в соответствии с новой отечественной рабочей классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей 2008 года [5].

Критерии диагностики БЛД включали клинические и рентгенологические признаки. Используемые клинические критерии: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continuous positive airway pressure — NCPAP), кислородозависимость в возрасте 28 дней и старше для поддержания уровня насыщения крови кислородом $SpO_2 \geq 90\%$ (терапия кислородом более 21% концентрации), дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром [10, 16, 17, 21]. Используемые рентгенологические критерии: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, лентообразные уплотнения, фиброз.

Диагноз классической формы БЛД недоношенных устанавливался при наличии респираторного дистресс синдрома (РДС) в анамнезе, нахождении на ИВЛ с «жесткими параметрами» (высокое PIP, $FiO_2 > 40\%$) более трех суток, выявлении на рентгенограмме органов грудной клетки вздутия легких, фиброза и булл. Диагноз новой формы БЛД недоношенных устанавливался при отсутствии в анамнезе «жестких» параметров ИВЛ (чаще — NCPAP, кислород в палатку или кувез), у которых обычно применялись препараты сурфактанта, а на рентгенограмме выявлялось гомогенное затемнение легоч-

Рисунок 1.

Лучевые методы диагностики БЛД: слева — рентгенография органов грудной клетки; справа — компьютерная томография легких больного с БЛД

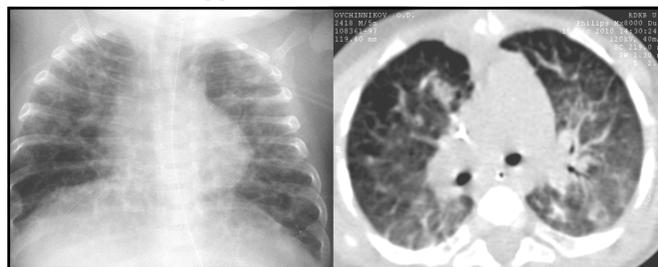
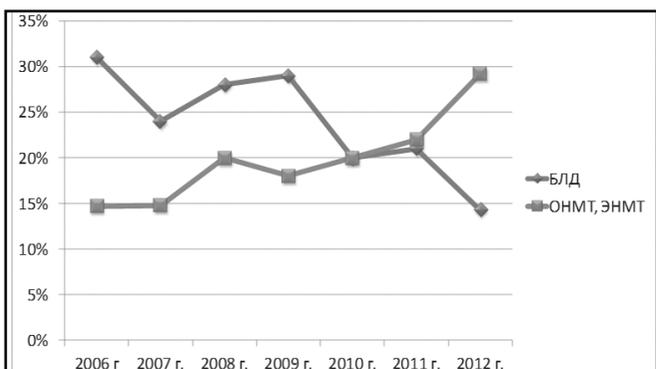


Рисунок 2.

Частота детей с ОНМТ, ЭНМТ и частота развития БЛД в Республиканском неонатальном центре в 2006–2012 гг. (г. Уфа)



ной ткани без ее вздутия с мелкими или крупными уплотнениями [10, 16].

Оценка степени тяжести БЛД проводилась в соответствии с анамнестическими, клиническими и рентгенологическими критериями тяжести заболевания с уточнением состояния зависимости от кислородной поддержки в 36 недель постконцептуального возраста (у детей с гестационным возрастом менее 32 недель) [5].

Проведен анализ материнского анамнеза (медико-социальный статус семьи, экстрагенитальные и гинекологические заболевания у матери, акушерский анамнез, течение беременности и родов), особенностей неонатального периода, респираторной и нутритивной поддержки, лабораторных данных, результатов лучевой диагностики. Изучено распределение генов HLA-региона.

Методы исследования

1. Общепринятые клиничко-лабораторные методы исследования: общий клинический и биохимический анализы крови, исследование газов крови, КОС, транскутанное мониторирование SaO_2 , рентгенография органов грудной клетки.

2. Специальные методы исследования при тяжелой БЛД (по показаниям): компьютерная томография легких в фазе физиологического или медикаментозного сна в случаях задержки клинического выздоровления, подозрении на развитие облитерирующего бронхолита и врожденные пороки развития легких (рис. 1).

3. Дополнительные методы исследования: нейросонография, электрокардиография, эхокардиография, офтальмоскопия.

4. Микробиологические методы: мазки из зева, носа, интубационной трубки, посева кала на флору.

5. Иммунологические методы: серологическое типирование HLA-локусов A, B (комплиментзависимый микролифоцитотоксический тест по методу Тerasaki с использованием гистотипирующих сывороток фирм «ГИСАНС», Санкт-Петербург); HLA-DNK — типирование для локуса DRB1 (метод ПЦР с сиквенс-специфическими праймерами PSR-SSP фирмы Protrans, Германия, используя амплификатор GENIUS 500310); определение иммуноглобулинов классов A, M, G; комплиментарной активности крови, хемилюминесценции крови.

6. Серологические методы: определение антител к ряду TORCH-инфекций (CMV, герпес, токсоплазмоз) иммуноферментным методом, ПЦР.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows XP с использованием программы Statistica 6.0. (Stat-Soft). Наличие или отсутствие ассоциации с HLA-локусами оценивалось по величине относительного риска (Relative Risk — RR) по методу Woolf. Значение RR не менее 2,0 учитывалась как положительная ассоциация. Для оценки роли факторов риска в формировании БЛД вычислялся также показатель отношения шансов OR (Oddis Retio) по четырехпольной таблице. Статистическая достоверность определялась по точному двухстороннему критерию Фишера.

Основные результаты исследования

Данные о частоте БЛД значительно отличаются в разных странах и неонатальных клиниках, что связано не только с используемыми критериями диагноза и клинической гетерогенностью заболевания, но зависит и от уровня технического оснащения центра и выживаемости маловесных младенцев. Несмотря на увеличение доли маловесных детей, получивших лечение в неонатальном центре с 14,7% в 2006 году до 20,5% в 2011 году и 29,2% в 2012 году, частота формирования БЛД у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, находившихся на ИВЛ или получивших другую респираторную терапию в неонатальном периоде, снизилась с 31% в 2006 году до 21,4% в 2011 году и 14,3% в 2012 году. Подавляющее большинство больных БЛД (более 60%) приходилось на детей с ЭНМТ. Снижение частоты формирования хронического заболевания легких у маловесных младенцев объясняется улучшением методов респираторной поддержки с более широким применением неинвазивной ИВЛ, гуманизацией неонатального ухода с адекватной нутритивной поддержкой, изменением критериев диагностики БЛД (рис. 2). Сравнительный анализ анамнеза детей исследуемой группы и группы сравнения показал, что развитие тяжелых респираторных расстройств у недоношенных новорожденных с последующим формированием БЛД происходило под влиянием различных неблагоприятных факторов. Так, в семьях основной группы значимо чаще встречались вредные привычки: курение матерей до беременности, во время беременности и кормления грудью, злоупотребление алкоголем (25,5% против 9,6; $\chi^2=16,03$; $p=0,0006$), бронхолегочные (27,6% против 10,2; $\chi^2=18,2$; $p=0,0005$) и аллергические заболевания (18,4% против 4,5; $\chi^2=19,5$; $p=0,0005$), воспалительные заболевания почек (9,1 и 2,3%; $\chi^2=8,5$; $p=0,005$) и женской половой сферы с обострением во время беременности и развитием хориоамнионита (29,6 и 9,6%; $\chi^2=24,3$; $p=0,0005$). Отягощенный акушерский анамнез: аборт, выкидыши, мертворождения, невынашивание (50,1 и 23,9%; $\chi^2=24,1$; $p=0,0005$), неблагоприятное течение беременности: угроза прерывания, гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, аномальное положение плаценты и патология родов (отслойка плаценты, оперативное родоразрешение) встречались значительно чаще у матерей основной группы (43,9 и 16,6%; $\chi^2=31,5$; $p=0,0005$).

Несмотря на высокий риск преждевременных родов у женщин основной группы, частота проведения гормональной терапии бетаметазоном (дексаметазоном) с целью стимуляции антенатального созревания легких была практически такой же низкой (18,4%), как и в группе сравнения (10,1%; $p>0,05$).

Как известно, неблагоприятное течение анте- и интранатального периодов способствует задержке роста и дифференцировки легких и бронхов, нарушению формирования сурфактантной системы у плода и нарушению дыхания у новорожденных [16]. В основной группе 93,9% пациентов родились в асфиксии, причем каждый второй — в тяжелой степени ($p < 0,05$).

При анализе соматической патологии в периоде новорожденности у обеих групп детей преобладали синдром дыхательных расстройств (РДС) и врожденная пневмония, однако в основной группе достоверно чаще регистрировались тяжелые респираторные нарушения, в том числе болезнь гиалиновых мембран. Начало развития БЛД можно было предположить в среднем к 10-му дню жизни, когда у пациента с РДС, находящегося на ИВЛ, отсутствовала положительная динамика, сохранялась стойкая дыхательная недостаточность. Затяжное течение РДС рассматривалось первым признаком возможного формирования РДС. Клиническая картина БЛД была представлена у маловесных младенцев симптоматикой хронической дыхательной недостаточности с бронхообструктивным синдромом.

В нашем исследовании были подтверждены ранее известные факторы риска развития БЛД: принадлежность к мужскому полу (71,4%), искусственная вентиляция легких более 6 суток (61,2% против 29,8; $\chi^2 = 31,7$; $p = 0,0005$) с подачей воздушно-кислородной смеси, содержащей от 60 до 90% кислорода. В среднем ИВЛ у детей с БЛД проводилась в течение 20 суток, в 1,5 раза чаще использовались высокие значения пикового давления на вдохе (более 25 см вод. ст.). В группе сравнения достаточно было применение газовой смеси с 35% кислородом через назальные канюли или в кислородной палатке.

Обращала внимание высокая частота перинатального повреждения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, органов зрения у пациентов с БЛД, а также внутриутробного и нозокомиального инфицирования. Так, функционирующий открытый артериальный проток (ОАП) встречался у 23,5% младенцев с БЛД, легочная гипертензия — у 12,2%, ретинопатия недоношенных — у 48,1% детей основной группы.

Церебральная ишемия имела место практически у всех маловесных детей, а перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — у одной трети детей основной группы, у них достоверно чаще диагностировались внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) III-IV степени.

В группе недоношенных младенцев с БЛД отмечено повышение частоты HLA-специфичностей A28

(частота аллелей 0,0678 против 0,0127 в контрольной группе, $OR = 5,65$; $\chi^2 = 5,65$; $p < 0,05$), B22 (частота аллелей 0,0508 против 0,0169 в контрольной группе, $OR = 3,1$; $\chi^2 = 2,1$; $p < 0,05$). Минимальными и достоверными среди значений относительного риска оказались B18 (частота аллелей 0,0169 против 0,0762 в контрольной группе, $OR = 0,209$; $p = 0,02$), B16 (частота аллелей 0,0694 против 0,0805 в контрольной группе, $OR = 0,197$; $\chi^2 = 4,6$; $p = 0,02$), DRB1*11 (частота аллелей 0,0423 против 0,1179 в контрольной группе, $OR = 0,33$; $\chi^2 = 4,3$; $p = 0,02$). Несмотря на то, что показатель OR для B21, DR9 и DR14 были более 2, при детальной статистической обработке с вычислением χ^2 и двухстороннего критерия Фишера различия недостоверны.

При анализе полученных результатов генетического исследования необходимо учитывать, что популяция, в которой проводилось исследование, не являлась однородной. На сегодняшний день не обнаружено абсолютной ассоциации, которая означала бы, что каждый младенец, в фенотипе которого присутствует ассоциированный с БЛД HLA-антиген, является потенциально больным. Однако полученные сведения можно использовать при выделении групп риска по формированию БЛД, проведении превентивных мероприятий и персонализировать терапию.

Выводы

1. У глубоко недоношенных младенцев высокая частота (от 15 до 30%) формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) с некоторой тенденцией к снижению, что может быть обусловлено как совершенствованием методов респираторной поддержки и интенсивного ухода, так и изменением критериев диагностики.

2. Наиболее значимыми перинатальными факторами риска формирования БЛД у детей с гестационным возрастом менее 32 недель являются отягощенный соматический (бронхиальная астма, алколизм, табакокурение) и акушерский анамнез матери, хориоамнионит в родах, ИВЛ более 6 суток, оксигенотерапия с высокой концентрацией кислорода, обширные внутрижелудочковые кровоизлияния, функционирующий открытый артериальный проток, мужской пол младенца.

3. Установлена положительная ассоциация между развитием бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев и определенными группами аллелей A (A28), B (B22) локусов, а также отрицательная взаимосвязь с антигенами B16, B18, DRB1*11 локусов HLA-региона, что свидетельствует о вероятном влиянии генов главного комплекса гистосовместимости на формирование бронхолегочной дисплазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г. Современные подходы к парентеральному питанию новорожденных: лекция для практикующих врачей // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 2. — С. 52-55.
2. Cooke R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. Pediatr. Program. — 2010. — Vol. 65. — P. 85-98.
3. Northway W.H. Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. — 1967. — T 276, № 7. — P. 357-368.
4. Овсянников Д.Ю. Хронические заболевания легких новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — № 3 (5). — С. 97-102.
5. Гепле Н.А., Розина Н.Н., Волкова И.К., Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Российское респираторное общество. — М., 2009. — 18 с.

6. Гепле Н.А., Розина Н.Н., Волкова И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей // Доктор. Ру. — 2009. — № 1. — С. 7-13.

7. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 356-396.

8. Short E.J., Kirchner H.L., Asaad G.R. et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2007. — Vol. 161, № 11. — P. 1082-1087.

9. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 2010. — 20 с.

10. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 48 с.

11. Bancalari E., Claire N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition // Semin. Neonatol. — 2003. — Vol. 8. — P. 63-71.



12. Thomas W., Speer C.P. Bronchopulmonary dysplasia. Epidemiologie, pathogenese und treatment // Monatsschrift fur Kinderheilkunde. — 2005. — Vol. 153. — P. 211-219.

13. Hans D.M., Pylipow M., Long J.D. et al. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123, № 1. — P. 51-57.

14. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией // Руководство для практикующих врачей / под ред. Л.Г. Кузьменко. — М.: МДВ, 2010. — 152 с.

15. Бронхолегочная дисплазия // Методические рекомендации под ред. Н.Н. Володиной. — М.: РГМУ, 2010. — 56 с.

16. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия». — М.: Оригинал-макет, 2012. — 88 с.

17. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1723-9.

18. Генетика бронхолегочных заболеваний // под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.

19. Berger T, Bachmann H, Adams M, Schubiger G. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia // Biol Neonate — 2004. — Vol. 86. — P. 124-130.

20. Панов П.В., Ахмадеева Э.Н., Байков Д.Э., Панова Л.Д. Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Дизайн Пресс. — 2011. — С. 120-121.

21. Walsh M., Yao Q., Gettner P. et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P. 1305-11.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6-8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5-6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.