

Министерство образования и науки РФ Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Петровская академия наук и искусств
Санкт-Петербургская профессиональная ассоциация медицинских работников
Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических
ресурсов растений им. Н.И. Вавилова
Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья
Агрофизический научно-исследовательский институт
Национальный государственный университет физической культуры,
спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербургская Духовная Академия Русской Православной Церкви
Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический
университет Российской Академии Наук
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

«ЗДОРОВЬЕ – ОСНОВА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ»

**ТРУДЫ XIII ВСЕРОССИЙСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

Том 13, часть 1

22 – 24 ноября 2018 г.

**Санкт-Петербург
2018**

Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018. Т.13, часть 1. 550 с.

В книге опубликованы тексты докладов и статьи, отражающие уровень и динамику заболеваемости и смертности по основным группам заболеваний среди населения. Приводятся сведения о демографических процессах в нашей стране и за рубежом с учетом социально-экономических и экологических аспектов. Поднимаются проблемы школьного и высшего образования, психологии, педагогики, социологии, философии и истории медицины и здравоохранения. Освещаются вопросы продовольственной безопасности. Предлагаются пути улучшения здоровья народа в стране и ее отдельных регионах, городах и учреждениях.

Ежегодник подготовили: С.А. Варзин, В.В. Громова, Г.Б. Еремин, О.Е. Пискун, У.В. Савченко, О.Ю. Тарасовская, Л.П. Чурилов, И.Л. Бондарчук, Н.Н. Венгерова, Г.Б. Дьяченко, Л.В. Люйк, Т.М. Пискун.

© Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, 2018

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2018

© Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 2018

© Варзин С.А., Диодорова Т. И., логотип, 2012

© Варзин С.А., Диодорова Т. И., логотип2, 2017

**Ministry of Education and Science of the Russian Federation
Ministry of Health of the Russian Federation
Peter's Academy of Arts and Sciences
Saint Petersburg Professional Association of the Medical Employees
Children's scientific clinical center of infectious diseases of Federal Medical Biological Agency
N.I. Vavilov Federal Research Centre All-Russia's Institute of Plant Genetic Resources
Northwest scientific center of hygiene and public health
Agrophysical Research Institute
P.F. Lesgaft National State University of Physical Education, Sports and Health
A.I. Herzen Russian State Pedagogical University
Saint Petersburg Theological Academy of the Russian Orthodox Church
St Petersburg Academic University — Nanotechnology Research and Education Centre
of the Russian Academy of Sciences
Saint Petersburg State University
Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University**

XIII

***ANNUAL ALL–RUSSIAN RESEARCH AND PRACTICAL CONFERENCE
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION***

“HEALTH – THE BASE OF HUMAN POTENTIAL: PROBLEMS AND WAYS TO SOLVE THEM”

Proceedings of the Conference

Volume 13, part 1.

22th – 24th November, 2018



- UNESCO Chair on Education Quality Management for Sustainable Development,
- Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, a federal state institution of higher education, Russia

**Saint Petersburg
2018**

7. Управление и экономика здравоохранения: учебное пособие / под ред. А.И. Вялкова; А.И. Вялков, В.З.Кучеренко, Б.А. Райзберг и др. – 3-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 664 с.

УДК: 616-035.4; 519.25

Н.Н. Хромов-Борисов

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РКИ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО

*Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Nikita.KhromovBorisov@gmail.com*

Резюме.

Теория и практика медицины не должны противоречить естественнонаучным принципам и законам. Если в лекарственных препаратах отсутствуют молекулы действующего вещества, то в РКИ заведомо не должны проявляться какие-либо их лечебные свойства. Такими препаратами являются, например, так называемые «релиз-активные» препараты (Анаферон, Эргоферон и другие инновационные препараты ООО «НПФ Материя Медика Холдинг»). Как и следовало ожидать, современный комплексный гармонизированный статистический анализа результатов данных о РКИ жидкой лекарственной формы Анаферона детского показывает, что вряд ли можно делать вывод о сколь бы то ни было приемлемой клинической эффективности этого препарата в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: «релиз-активность», Анаферон детский, клинические испытания, статистика.

Summary:

The theory and practice of medicine should not contradict the principles of natural science and laws. If there are no active substance molecules in medicinal preparations, then their therapeutic properties should not be manifest in RCTs. Such drugs are, for example, the so-called "release-active" drugs (Anaferon, Ergoferon and other innovative drugs of NPF Materia Medica Holding Ltd.). As was to be expected, a modern, comprehensive, harmonized statistical analysis of the results of RCT data on liquid dosage forms of children Anaferon shows that it is hardly possible to draw a conclusion about any acceptable clinical effectiveness of this drug in **the treatment of** acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children.

Key words: release activity, Anaferon children, clinical trials, statistics

Теория и практика медицины не должны противоречить естественнонаучным принципам и законам. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) принято считать едва ли не венцом идеологии и методологии доказательной медицины (медицины, основанной на научных доказательствах). В частности, если в лекарственных препаратах отсутствуют молекулы действующего вещества, то в РКИ заведомо не должны проявляться какие-либо их лечебные свойства. Такими препаратами, в частности, являются так называемые «релиз-активные» препараты (Анаферон, Эргоферон и другие инновационные препараты ООО «НПФ Материя Медика Холдинг»). В них одна молекула действующих веществ содержится в 100 миллионах таблеток, что соответствуют массе не одной молекулы, а одного протона в одной таблетке.

К сожалению, в России не принято публиковать в открытом доступе отчеты о РКИ. Однако в отношении Анаферона, Эргоферона и Афалазы результаты их РКИ доступны на сайте ClinicalTrials.gov Национального Института Здоровья Департамента здравоохранения США. Все они идентичны РКИ, зарегистрированным как завершенные в Государственном реестре лекарственных средств Минздрава РФ. В частности, для РКИ под номером NCT03162458 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/keydates/NCT03162458>) указан номер MMH-AD-006 для идентичного РКИ №734 (24.12.2014) «Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей». (<https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>).

Исследование было проведено на базе 8 медицинских учреждений Российской Федерации (Москвы, Санкт-Петербурга, Перми и Ярославля) с участием амбулаторных пациентов детей в возрасте от 1 месяца до 3-х лет. В своих публикациях авторы утверждают, что согласно результатам исследования, применение «Анаферона детского» приводило к выздоровлению детей в более короткие сроки и сопровождалось более легким течением лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов ОРИ (кашель, насморк, боль в горле) по сравнению с плацебо-терапией.

Настораживает уже тот факт, что наблюдение за пациентами проводилось не в стационаре, а амбулаторно (т.е. персоналом, явно не имеющим опыта

проведения РКИ), и о состоянии здоровья судили по дневникам пациентов. Кроме того, в примечании под каждой таблицей с результатами сообщается, что никакие сведения о статистическом анализе данных не были представлены. Результаты такого анализа для одного из наиболее существенных эффектов – продолжительность заболевания - приведены ниже.

В этом РКИ продолжительность болезни выражена в часах, что создает иллюзию излишней точности измерений. Однако замеры показателей состояния здоровья осуществляли всего два раза в сутки – утром и вечером. Так что единицей измерения были примерно каждые 12 часов, т.е. исходная точность замеров составила половину суток. В часах разность средних составила $D = 16$ часов (с 95%-м ДИ от 7 до 24 часов), а в сутках, соответственно, чуть больше половины суток - $D = 0,7$ (с 95%-м ДИ от 0,3 до 1 суток), т.е. фактически в пределах точности замеров. При независимом повторении исследования в том же объеме с предсказательной вероятностью 95% разность средних может получиться в интервале от 3 до 28 часов или от 0,1 до 1,2 суток.

В таблице представлены результаты о влиянии жидкой формы Анаферона детского и плацебо на продолжительность ОРВИ. Дозировка Анаферона: 10 капель на дозу. В первый день 10 капель каждые 30 минут в течение первых 2 часов, затем три дозы в равные промежутки времени в течение остальной части дня. Во последующие дни от второго до пятого: по 10 капель три раза в день. Дозировка препарата плацебо (жидкая лекарственная форма) была полностью аналогичной.

Обозначения: n – объемы выборок; M -средние значения; SD – стандартные отклонения; $D = M_0 - M_1$ – разность средних в контроле и в опыте; ДИ – доверительный интервал; ПИ – предсказательный интервал; $(1 - \beta)$ – мощность критерия; N – объем выборки, требуемый для достижения мощности $(1 - \beta) = 0,95$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$; d -значение – стандартизированная разность средних (размер эффекта) по Коуэну. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х ДИ или ПИ.

Можно видеть, что несмотря на формально высоко значимое снижение продолжительности заболевания ($p = 0,00052$) разность средних значений составила менее одних суток: $D = 0,7$ с 95%-м ДИ от 0,3 до 1,0. Вряд ли такое различие можно признать **клинически важным**, даже если оно статистически высоко значимо.

Таблица. Сравнение продолжительности ОРВИ у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, получавших жидкую форму Анаферона детского и плацебо

Показатель	Символ	Интервал	Анаферон детский	Плацебо
Объем выборки	n		71	71
Среднее, ч	M	ДИ	80 88 95	99 103 108
		ПИ	24; 151	64; 142
Разность средних, ч	D	ДИ	7 16 24	
		ПИ	3; 28	
Среднее, сутки	M	ДИ	3,3 3,7 4,0	4,1 4,3 4,5
		ПИ	1; 6,3	2,7; 5,9
Разность средних, сутки	D	ДИ	0,3 0,7 1,0	
		ПИ	0,1; 1,2	
Статистика критерия Стьюдента	t	ПИ	0,74 3,55 6,46	
p -значение	p	ДИ	10^{-7} 0,00052 0,13	
		ПИ	$8 \cdot 10^{-8}$; 0,23	
Вероятность воспроизведения	$P_{\text{сrep}}$		0,86	
d -значение	d_c	ДИ	0,3 0,6 0,9	
		ПИ	0,13; 1,08	
Отношение средних	M_0/M_1	ДИ	1,07 1,17 1,30	
		ПИ	0,00; 1,36	
Относительное снижение, %	D/M_0	ДИ	7 15 24 %	
		ПИ	0; 32 %	
Мощность критерия	$1 - \beta$	ДИ	0,34 0,94 1,00	
		ПИ	0,16; 1,00	
Необходимый объем выборки	N	ДИ	32 75 386	32 75 386
		ПИ	24; 1540	24; 1540

Об этом свидетельствует также малое d -значение (так называемый стандартизированный размер эффекта по Коуэну): $d_c = 0,6$ с 9%-м ДИ от 0,03 до 0,9. Современная статистика позволяет делать вероятностно-статистические предсказания, т.е. оценивать вероятность воспроизведения статистически значимого эффекта ($P_{\text{сrep}}$), вычислять не только доверительные интервалы (ДИ), но и предсказательные (ПИ) интервалы как для p -значений, так и для величины оцениваемого эффекта (разности средних) и для достигнутой мощности и для объемов выборок, необходимых для достижения желательной мощности при заданном уровне значимости. При повторении исследования можно ожидать, что с предсказательной вероятностью 95% p -значение может достигнуть статистически незначимого значения 0,23. При повторении исследования с вероятностью 95% разность средних может оказаться практически (клинически) ничтожной: 0,1 суток. 95%-й ДИ для достигнутой мощности статистического критерия составил от 0,34 до 1,00, но после повторения исследования 95%-й ПИ будет еще шире: от 0,16 до 1,00. Остальные сообщаемые в этом отчете эффекты были еще менее существенны и большинство не значимы даже статистически. Для достижения в повторном исследовании мощности $(1 - \beta) = 0,95$ при самом снисходительном уровне значимости $\alpha = 0,05$ потребуются объемы выборок, превышающие использованные в данном РКМ на порядок, т.е. сотни детей в возрасте до 3 лет.

Но главное даже не это. Представление данные не удовлетворяют требованиям, предъявляемым к РКИ: не описаны процедуры рандомизации и двойного ослепления. Регистрация большинства показателей не контролировалась исследователями, а была отдана на окуп амбулаторным врачам попечителям детей. Кроме того, в результатах данного РКИ наблюдается явное противоречие: по непонятной причине продолжительность ОРВИ у обследованных детей (3,7 и 4,3 суток) была раза в два ниже, чем обычно по стране (1 – 1,5 недели). Даже верхние границы 95%-х ПИ (6,5 и 5,9 суток) не превышали границу общепопуляционной продолжительности ОРВИ у детей в одну неделю (7 дней). Таким образом, на основе результатов современного комплексного гармонизированного статистического анализа результатов данных о РКИ жидкой лекарственной формы Анаферона детского, представленных ООО «НПФ Материя Медика Холдинг», вряд ли можно делать вывод о его клинически сколь бы то ни было приемлемой эффективности в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей.

Этого следовало ожидать, поскольку как уже было сказано, теория и практика

медицины не должны противоречить естественнонаучным принципам и законам. «Релиз-активные» препараты заведомо не могут проявлять какую бы то ни было активность отсутствующих в них молекул. Научно необоснованные измышления о существовании загадочной и неуловимой «релиз-активности» в сверхмалых дозах веществ противоречат всем навечно установленным естественнонаучным представлениям о структуре молекул и их активности, как химической, так и физиологической. Ни в растворах, ни в твердых смесях не может «высвободиться» некая активность, не связанная с молекулами, каким бы способом ни приготавливались эти растворы и смеси.

Использованные в работе статистические программы

1. Lecoutre B., Poitevineau J. LePrep - "Probabilities of replication" (version 2.1.0). <http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm>
2. Lazzeroni L.C., Lu Y., Belitskaya-Levy I. Statistical Intervals for P-value Evidence and Power (version 2.0). <https://media.nature.com/original/nature-assets/nmeth/journal/v13/n2/extref/nmeth.3741-S2.xls>
3. Vsevolozhskaya O.A., Ruiz G., Zaykin D.V. bayesian-PValue-Prediction-Intervals. <https://github.com/dmitri-zaykin/bayesian-PValue-Prediction-Intervals>

УДК 61:616:616-06

*Шевелева М.А., Шишкин А.Н., Ермолаева Л.А.,
Шевелева Н.А. Пеньковой Е.А.*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Санкт-Петербургский Государственный Университет, msheveleva@list.ru

Резюме.

В статье представлены данные о взаимосвязи метаболического синдрома и стоматологических заболеваний. Изложены некоторые патогенетические механизмы влияния артериальной гипертензии, сахарного диабета, и дислипидемии на состояние тканей пародонта.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, пародонтит.

Summary.

Metabolic syndrom in dentistry.