

На правах рукописи

КАРАКИНА
Марина Леонидовна

**МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
(НА ПРИМЕРЕ ЕКАТЕРИНБУРГСКОГО ГАРНИЗОНА)**

14.00.33 – Общественное здоровье и здравоохранение

14.00.36 – Аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в ГОУ ДПО НПЦ «Уралмедсоцэкономпроблем»; ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Чернова Татьяна Владимировна,
доктор медицинских наук
Бельтюков Евгений Кронидович.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Дюльдин Василий Алексеевич,
доктор медицинских наук
Родионов Сергей Юрьевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск.

Защита состоится «___» июля 2008 г. в _____ на заседании Диссертационного Совета Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106).

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН (620219, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской-Академическая, 22/20), с авторефератом – на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН – <http://www.iip.uran.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Тузанкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Одним из приоритетов Правительства Российской Федерации является национальный проект «Здоровье». В послании к Федеральному Собранию Президент В. В. Путин подчеркнул, что необходимо улучшение здоровья населения страны. Одной из проблем является охрана здоровья военнослужащих, как важнейшая составляющая обороноспособности России (Вялков А.И., Стародубов В.И., Рудакова А.В., Чучалин А.Г.).

Число военнослужащих в России составляет 1 млн. 130 тыс. человек, из них 1 млн. 35 тыс. мужчин (91,5%) и 95 тыс. человек женщин (8,5%).

Характер и содержание военной службы даже в мирное время существенно отличается от условий жизни и трудовой деятельности гражданского населения. Труд военнослужащих – это не только деятельность по специальности, но и занятия физической, огневой, общественной и строевой подготовкой, дежурства, наряды, внештатные обязанности, полевые учения, боевые действия, а также виды деятельности, обусловленные служебной необходимостью. Зачастую «военный труд» лишен строгой регламентации величины и продолжительности физических, интеллектуальных нагрузок. По сравнению с другими профессиональными группами населения военнослужащие чаще подвергаются воздействию неблагоприятных климатических факторов, а также воздействию высокотоксичных жидкостей, электромагнитных излучений, ионизирующей радиации, изменений атмосферного давления и т.п. Военная служба может быть связана со сменой условий жизни и быта, кроме того, она отличается изоляцией от окружающего мира.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной медико-социальной и экономической проблемой, т. к. данное заболевание широко распространено (от 2,7% в сельских районах до 7,3% в крупных промышленных центрах России), из-за потери трудоспособности и физической активности пациентов, инвалидизации (до 16%) и смертности (1 на 250 смертей во всем мире), а также из-за высокой стоимости лечения (до 6 млрд. \$ ежегодно в США).

Проблема БА у военнослужащих изучена недостаточно. В открытых литературных источниках появляются лишь единичные данные о БА и других аллергических заболеваниях у военнослужащих (Лобкова О.С., Митин Ю.А.). Отсутствуют данные об эффективности внедрения современных программ ведения (профилактики и лечения) БА у военнослужащих в России. Таким образом, сохранение и улучшение здоровья военнослужащих, в частности военнослужащих с БА, обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования: научно обосновать оптимизацию системы профилактики и лечения бронхиальной астмы у военнослужащих.

Задачи исследования:

1. Исследовать распространенность БА и факторов риска (ФР) астмы у военнослужащих Екатеринбургского гарнизона.
2. Провести аллергологическое обследование военнослужащих и выявить клинко-аллергологические особенности астмы.
3. Определить структуру БА у военнослужащих по форме и степени тяжести заболевания.
4. Разработать, апробировать и внедрить систему мониторинга за военнослужащими с БА на основе их социально-гигиенической характеристики.
5. Оценить клинко-функциональную и экономическую эффективность программы профилактики и лечения БА у военнослужащих.

Научная новизна.

Впервые определена распространенность БА и ФР астмы у военнослужащих Екатеринбургского гарнизона.

Впервые у военнослужащих выявлено преобладание атопической формы БА с преимущественно бытовой сенсibilизацией, определена структура выявленных при эпидемиологических исследованиях больных БА по форме и степени тяжести заболевания.

Разработана, апробирована и внедрена система мониторинга и составлен регистр военнослужащих, страдающих астмой.

Разработана, апробирована и внедрена программа ведения (профилактики и лечения) БА у военнослужащих.

Впервые определены прямые затраты на астму в условиях военной службы и проведён фармакоэкономический анализ методом затраты/эффективность для оценки эффективности программы профилактики и лечения БА у военнослужащих.

Практическая значимость

Применение вопросника по ФР астмы в комбинации с вопросником ECRHS у военнослужащих позволяет определять значимые ФР БА в районе исследования с планированием соответствующих образовательных и элиминационных мероприятий;

Проведение аллергологического обследования военнослужащих, страдающих астмой, позволило выявлять клинически значимые аллергены и решать вопросы элиминационных мероприятий и аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ);

Внедрение регистра больных БА дает возможность мониторировать клиническую и экономическую эффективность программы ведения больных БА у военнослужащих;

Внедрение разработанной программы ведения больных БА приводит к улучшению клинико-функциональных показателей и сопровождается экономической выгодой.

Положения, выносимые на защиту:

1. Исследование распространенности, факторов риска астмы у военнослужащих и клинико-аллергологическое обследование выявленных больных необходимы для своевременной профилактики и эффективного лечения бронхиальной астмы.

2. Мониторинг астмы у военнослужащих позволяет улучшить контроль над заболеванием и сократить показатели болезненности.

3. Внедрение у военнослужащих разработанной и адаптированной к военной службе программы лечения и профилактики бронхиальной астмы приводит к снижению экономического, в том числе фармакоэкономического, ущерба.

Апробация работы: материалы диссертации доложены и обсуждены на постерной сессии третьей Уральской конференции «Болезни органов дыхания» (декабрь 2003 г., Екатеринбург), областной конференции Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) (декабрь 2005 и декабрь 2006 г., Екатеринбург), областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической аллергологии» (май 2007 г., Екатеринбург).

Внедрение: полученные результаты работы были положительно оценены и внедрены в деятельность лечебно-профилактических учреждений Екатеринбургского гарнизона (94 КДП ПУрВО, 354 ОВКГ, м/п в/ч 32979, 69771, ЕВАКУ), медицинской службы Приволжско-Уральского военного округа, а также в учебный процесс на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГОУ ВПО УГМА, ГОУ ДПО «Уралмедсоцэкономпроблем» Министерства здравоохранения Свердловской области. Написаны методические рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика бронхиальной астмы у военнослужащих» и внедрены в практику медицинской службы Приволжско-Уральского военного округа.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 18 работ, из них в журналах, рекомендованных ВАК - 3.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицами, 10 формулами и 9 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения и выводов, практических рекомендаций и приложений. Список литературы включает 314 источника (204 отечественных, 110 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна, практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В главе первой проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по современным клинико-аллергологическим, организационным и экономическим аспектам бронхиальной астмы.

Первый раздел содержит сведения об эпидемиологической ситуации по БА среди населения и отдельных групп.

Второй раздел описывает научные подходы к профилактике и лечению БА. В нем проводится анализ эффективности реализации программ ведения больных с астмой.

Третий раздел посвящен фармакоэкономическим проблемам БА.

Во второй главе описаны организация, материалы и методы исследования. Изложены план и программа диссертационной работы, определены этапы исследования и методические подходы. Для решения задач диссертационного исследования использованы следующие методы: аналитический, статистический, социологический (анкетирование), клинический, в том числе, аллергологический, экономический. Программа диссертации, отражающая цель, задачи, методы, объем исследования и источники информации представлены на схеме 1.

Исследование распространенности БА и ФР астмы у военнослужащих проводилось в 2006 г. в два этапа в воинских частях Екатеринбургского гарнизона. В исследовании принимало участие 582 чел., после первого этапа (анализ возвращенных вопросников) – 522 чел. На первом этапе использовался стандартный вопросник European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Для исследования распространенности ФР применяли специально разработанный вопросник. Оба вопросника были объединены в одну анкету. Данный комбинированный вопросник случайным методом распространялся среди военнослужащих по месту их службы. На втором этапе исследования для верификации диагноза БА применялись клинико-лабораторные, рентгенологические и инструментальные методы исследования.

Клинико-лабораторные, рентгенологические и инструментальные методы исследования. Клинические методы исследования предусматривали сбор анамнеза,

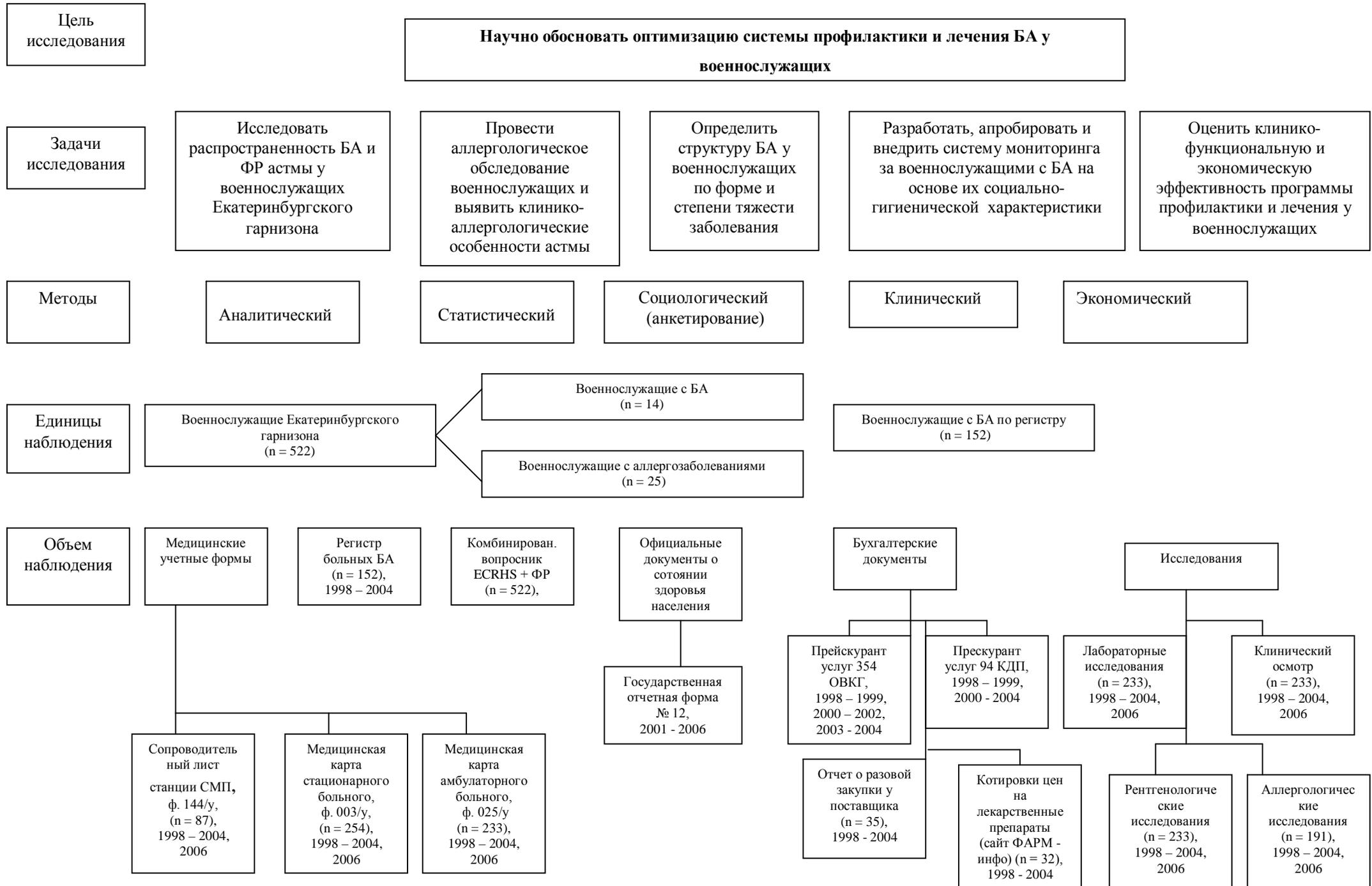
осмотр и оценку симптомов. Лабораторные методы включали общие анализы крови, мочи, мокроты. Проводилась рентгенография органов грудной клетки, придаточных пазух носа. При подозрении на заболевания носа пациенты были осмотрены оториноларингологом. Спирометрия проводилась с помощью спирометра SPIRO PRO (Viasys Healthcare GmbH Jaeger, Германия). Для определения степени обратимости бронхиальной обструкции применяли бронходилатационную пробу с фенотеролом. Пробу считали положительной при увеличении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) более 12%. Для определения гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) применяли двухнедельное суточное мониторирование пиковой скорости выдоха (ПСВ) с помощью пикфлоуметра «Пульмотест» («Старт», Россия). Пикфлоуметрия проводилась два раза в сутки. Суточная вариабельность ПСВ более 20 % считалась признаком ГРДП.

В работе применялись *аллергологические методы исследования*:

1. Сбор аллергологического анамнеза.

2. Кожные пробы с аллергенами. Применяли скарификационные кожные тесты для выявления сенсibilизации к неинфекционным аллергенам, а также внутрикожные тесты для выявления сенсibilизации к инфекционным аллергенам. В работе использовали следующие аллергены: *пыльцевые* аллергены производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток, *бытовые, эпидермальные и пищевые аллергены* производства Московского НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, *инфекционные аллергены* производства Казанского НИИ вакцин и сывороток.

Кроме того, фиксировали размеры волдыря, гиперемии и псевдоподий, выраженные в сантиметрах. В работе был использован расчет «числа сенсibilизации» по методу В. O'Driscoll (O'Driscoll, 2004 г.) для количественной оценки степени сенсibilизации. «Число сенсibilизации» оценивалась как сумма диаметра волдыря после сравнения с негативным контролем для каждого пациента.



3. Аллергодиагностика *in vitro*. Уровень общего IgE определяли с помощью иммуноферментного анализа (IgE – ИФА – БЕСТ – стрип, ВЕКТОР – БЕСТ, Россия), в МЕ /мл. Уровень аллергенспецифического IgE определяли с помощью иммуноферментного анализа (Dr. Fooke Laboratorien GmbH, Германия). При этом использовался ферментосвязанный иммуносорбентный тест (ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay).

Социально-гигиеническая характеристика военнослужащих, участвовавших в исследованиях, включала следующие данные: пол, возраст, принадлежность к контингенту, продолжительность военной службы, в том числе в Екатеринбургском гарнизоне, стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в день (у активных курильщиков). Определяли индекс курящего человека (ИКЧ). Тяжесть заболевания и уровни контроля над БА определяли согласно критериям GINA (2002, 2006).

На базе аллергологического кабинета 94-й Консультативно-диагностической поликлиники ПУрВО для мониторинга БА с 1998 по 2004 г. был создан *регистр больных БА* (прототип - регистр Бельтюкова Е.К., 1997 г.), который включал следующие сведения о больном: паспортные данные пациента, даты визитов к врачу, этиологическую форму БА, степень тяжести и ступень терапии, сопутствующие аллергические заболевания, ФР астмы, элиминационные мероприятия, степень их выполнения, мониторинг заболевания с помощью пикфлоуметрии, базисную терапию (препарат, суточная доза), препарат для купирования симптомов (название, потребность в сутки), побочные действия лекарств, число дней временной нетрудоспособности, даты госпитализаций, в том числе экстренных, даты вызовов СМП, функциональные показатели пациента, частоту дневных и ночных симптомов БА, число обострений в год, их продолжительность. При этом модифицированный регистр больных БА включал и такие сведения о больном, как принадлежность к контингенту, номер войсковой части, дату внесения в регистр, обучение в астма-школе (даты начала и окончания обучения), результаты кожных проб с аллергенами (дата, результаты),

специфическую иммунотерапию (даты начала и окончания, эффективность, побочные реакции).

Исследование *клинической эффективности программы ведения больных БА* проводилось с 1998 по 2004 г. Модифицированная нами программа ведения больных БА включала следующие мероприятия:

- обучение больных проводилось коллективно, в астма-школе на базе аллергологического кабинета 94-й Консультативно-диагностической поликлиники ПУрВО;

- оценка и мониторинг тяжести БА проводилось как с помощью записи симптомов, так и с помощью суточного мониторинга ПСВ;

- элиминационные мероприятия включали (помимо рекомендованных ВОЗ) предоставление справки для получения отпуска для отъезда в другие регионы страны в период цветения «виновных» растений при поллинозе, а также предоставление справки на внеочередное получение жилья при проживании в неудовлетворительных бытовых условиях;

- индивидуальные планы медикаментозной терапии для длительного ведения больных БА были разработаны с учетом требований «Формуляра лекарственных средств Министерства обороны Российской Федерации»;

- индивидуальные планы купирования обострений предусматривали небулайзерную терапию бронхолитическими препаратами;

- диспансерное динамическое наблюдение (ДДН) осуществлялось в объеме, указанном в «Методических рекомендациях по организации диспансеризации в Вооруженных Силах Российской Федерации».

В аллергологическом кабинете 94-й Консультативно-диагностической поликлиники Приволжско-Уральского военного округа с 1998 по 2004 г. под диспансерным динамическим наблюдением (ДДН) находилось 152 больных БА. Было сформировано две группы пациентов для участия в исследовании клинико-функциональной эффективности программы ведения военнослужащих с БА.

Первая группа, основная (n = 72), состояла из пациентов, прошедших обучение в астма-школе, проводящих элиминационные мероприятия, мониторирующих течение заболевания как по симптомам БА, так и с помощью суточной пикфлоуметрии, получающих ступенчатую терапию, регулярно (согласно предписанному) посещающих врача.

Пациенты второй группы – группы сравнения (n = 29) - не проходили обучение в астма-школе, элиминационные мероприятия не выполняли или выполняли не полностью, мониторинг заболевания осуществляли только по симптомам заболевания, лекарственную терапию не получали или получали не в полном объеме, посещения врача носили случайный характер.

В процессе исследования оценивались следующие показатели: общая частота симптомов БА (дневных и ночных), потребность в короткодействующих бронхолитиках, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), в процентах от должных значений, пиковая скорость выдоха (ПСВ), утренние показатели, в процентах от должных значений, число обострений в год, их продолжительность, число госпитализаций в год, связанных с обострением БА, и их продолжительность, число дней временной нетрудоспособности, число вызовов бригады скорой медицинской помощи (СМП), число посещений врача в год по поводу обострения заболевания, степень тяжести БА, уровень контроля над заболеванием. Эти же показатели оценивались через один год после начала ведения больных.

Для исследования экономической эффективности программы ведения больных БА были подобраны 60 пациентов, которые по полу, возрасту, степени тяжести заболевания соответствовали больным БА, выявленным при эпидемиологических исследованиях, а именно женщин было 35% (21 чел.), мужчин 65% (39 чел.), средний возраст составил $31,7 \pm 4,12$ лет (23 – 41 год). Больных с тяжелой БА не было. Эти больные наблюдались в течение одного года в период с 1998 по 2004 г. в среднем 1 раз в три месяца. Во время первичного и последующих контрольных приемов проводился контроль обучения больных, назначение и

коррекция базисной терапии по ступенчатому принципу, фиксировались текущие прямые затраты, собиралась информация по прямым затратам за год, предшествующий началу исследования, элиминационным мероприятиям и базисной терапии. Вся информация отображалась в бланках регистра больных БА.

В прямые затраты включены: амбулаторная помощь (обследование больного: общие анализы крови, мокроты и мочи, рентгенография легких, исследование функции внешнего дыхания; физиотерапевтические процедуры; визиты к врачу); амбулаторная лекарственная терапия по поводу БА; стационарное обследование и лечение в терапевтическом стационаре при обострении БА; вызовы СМП.

Для подсчета прямых затрат был использован индивидуально-ориентировочный метод, в соответствии с которым из амбулаторных карт больных БА выбирались результаты обследований, явки к врачу, лекарственные назначения, физиотерапевтические процедуры. В учетной документации стационара уточнялись случаи и сроки госпитализаций, а в документации СМП г. Екатеринбурга даты вызовов и объем неотложной помощи. Данные по стоимости функциональных, лабораторных, рентгенологических исследований, физиопроцедур, визитов к врачу и стационарного лечения были предоставлены планово-экономическим отделом 94 Консультативно-диагностической поликлиники и 354 Окружного Военного клинического госпиталя Приволжско-Уральского военного округа. Данные по стоимости вызовов СМП были предоставлены станцией СМП им. Капиноса В. Ф. г.Екатеринбурга. Цены на лекарственные средства по реестру за 1998 - 2004 гг. были взяты на медико-фармацевтическом сайте ФАРМ-ИНФО за соответствующие периоды, а также из бухгалтерских документов тендерных торгов по закупке лекарственных препаратов.

Анализ «затраты – эффективность» проводился с помощью метода, в котором в качестве единицы эффективности был принят переход на более низкую ступень терапии. Переход на I ступень оценивался в 4 балла (единицы эффективности), на II ступень – 3 балла, на III ступень – 2 балла, на IV ступень – 1 балл.

Методы математической обработки данных. Полученные при обследовании и наблюдении больных результаты заносились в компьютерную базу данных «Paradox 5,0» (Borland Inc., USA). Статистическая обработка материала проводилась с помощью программных продуктов «Statistica for Windows 5,0» (Statsoft Inc., USA) и «Биостат». Использованы методы статистики: определение мощности выборки, t – доверительный критерий (коэффициент Стьюдента), вычисление коэффициента линейной корреляции Пирсона (r), оценка критерия согласия Пирсона χ^2 . Отношение шансов рассчитывали с помощью программы «Epicals» (Eclipse Digital Imaging, 1997).

В последующих главах изложены результаты собственных исследований.

Третья глава посвящена исследованию распространенности БА и ФР астмы у военнослужащих Екатеринбургского гарнизона. При анализе заполненных респондентами 522 анкет наиболее распространенными симптомами БА за последние 12 месяцев оказались: пробуждение из-за сильного кашля (24,1%), затрудненное или свистящее дыхание (19,7%), пробуждение с чувством стеснения в груди (12,6%).

В группе больных БА были определены следующие ФР: отягощенная наследственность по астме и аллергии - 62,8% (9 чел.), наличие животных в местах проживания – 42,9% (6 чел.), пассивное курение - 35,7 (5 чел.), профессиональные вредности – 21,4% (контакт с горюче-смазочными материалами (ГСМ) – 3 чел.), активное курение – 14,2% (2 чел.). Проживание на первом этаже, наличие тараканов, аквариумов с рыбками встречались в одинаковом соотношении. Печное отопление и птицы в местах проживания как ФР у респондентов с БА не встречались. Активно курящие военнослужащие с БА составили 2 чел. (мужчины). Стаж курения у них составил $6,5 \pm 2,3$ г., ИКЧ = 3.

Наиболее значимыми ФР астмы у военнослужащих оказались: наличие родственников с БА и аллергией ($\chi^2 = 21,5$), активное ($\chi^2 = 9,9$) и пассивное курение ($\chi^2 = 9,09$). Незначимыми ФР астмы были: наличие животных в местах проживания ($\chi^2 = 0,004$), профессиональных вредностей ($\chi^2 = 2,12$), проживание на

первом этаже ($\chi^2 = 2,11$), наличие тараканов ($\chi^2 = 0,01$) и аквариума с рыбками ($\chi^2 = 0,7$). Кроме того, отягощенный семейный анамнез по БА и аллергии, пассивное курение и профессиональные вредности повышали риск возникновения БА у военнослужащих соответственно в 9,2, 4,9 и 1,2 раза.

В процессе обследования 522 респондентов было выявлено 14 случаев БА. Таким образом, распространенность БА среди исследуемой популяции военнослужащих составила 2,7%. Среди выявленных больных БА женщины составили 35,7% (5 чел.), мужчины 64,3% (9 чел.). Средний возраст выявленных больных БА составил $30,7 \pm 3,17$ лет (20 – 46 лет). Наибольшее количество военнослужащих с БА относилось к контингенту офицеров и прапорщиков - 64,2 %. Наибольшую часть военнослужащих с БА составили лица в возрастной группе 20–29 лет (42,8%). Они были представлены исключительно мужчинами. 28,6% больных БА составили лица в возрастной группе 30–39 лет, при этом половина из них – женщины. Наконец, в возрастной группе старше 40 лет (28,6%) преобладали женщины, составляя 75% в этой группе. 50% (7 чел.) военнослужащих с БА имели продолжительность службы, в том числе в Екатеринбургском гарнизоне, от 1 года до 5 лет.

У 28,6% (4 чел.) БА была выявлена ранее, у 71,4% (10 чел.) БА диагностирована впервые. У выявленных ранее военнослужащих с БА длительность заболевания составила $6,8 \pm 1,3$ г. (4 – 15 лет), у выявленных впервые – $0,78 \pm 0,08$ г. (0,5 – 1,5 лет) ($P < 0,05$).

По степени тяжести больные БА распределились следующим образом: легкая интермиттирующая - 35,7% (5 чел.); легкая персистирующая - 42,9% (6 чел.); средней тяжести - 21,4% (3 чел.). Больных с тяжелой БА выявлено не было. По форме: атопическая БА наблюдалась у 78,6% больных (11 чел.); аспириновая БА – у 7,1% (1 чел.); смешанная (инфекционно-аллергическая и аспириновая) – у 14,3% (2 чел.). Среди сопутствующих аллергических заболеваний у военнослужащих с БА обнаружены: аллергический ринит - 43% (6 чел.), аллергические заболевания кожи - 7,1 % (1 чел.).

Сенсибилизация к бытовым аллергенам выявлена у 57,1 % больных БА (8 чел.), к пыльцевым – у 50% (7 чел.), к эпидермальным - у 14,3% (2 чел.) ($P < 0,05$). Сенсибилизация к домашней пыли среди бытовых аллергенов преобладала и наблюдалась у всех 8 человек с бытовой сенсибилизацией (100%), сенсибилизация к библиотечной пыли наблюдалась у 5 человек (62,5%). Среди пыльцевых аллергенов преобладала сенсибилизация к аллергенам злаков – 6 чел. (85,7%), а именно к тимофеевке – 5 чел. (83,3%), к еже сборной – 4 чел. (66,6%), к овсянице – 3 чел. (50%). Сенсибилизация к аллергенам деревьев наблюдалась у 3 чел. (42,8%), а к аллергенам сорняков у двоих (28,5%).

«Число сенсибилизации» у больных БА было выше ($44,7 \pm 1,01$) в сравнении с больными аллергическими заболеваниями без БА ($40,3 \pm 0,9$) ($P < 0,05$). «Число сенсибилизации» коррелировало с уровнем общего IgE (уровень корреляции Пирсона (r) равен 0,73). Таким образом, установлена сильная прямая связь между уровнем «числа сенсибилизации» и уровнем общего IgE.

У всех больных с БА (14 чел.) и аллергическими заболеваниями без БА (25 чел.) определяли уровень общего IgE. У 13 больных БА (92,8%) общий IgE был более 100 МЕ/мл, а у одного больного БА – менее 100 МЕ/мл (7,3%). У 4 (28,5%) больных БА уровень общего IgE был более 300 МЕ/мл. Среди больных с аллергическими заболеваниями без БА уровень общего IgE более 100 МЕ/мл выявлен только у трех человек (12%) с аллергическим ринитом, пыльцевой сенсибилизацией. Определяли аллергенспецифический IgE к аллергенам *D. pteronissimus*, *D. farinae*, а также к грибковым аллергенам (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Candida*). У этих пациентов выявлена бытовая и грибковая сенсибилизация.

В четвертой главе дана социально-гигиеническая характеристика военнослужащих, участвовавших в исследованиях и описывается система мониторинга за больными БА.

Регистр больных БА Под ДДН состояло 152 больных БА. Все они были внесены в регистр больных БА. Женщин было 25 чел. (16,8%), мужчин – 127 чел.

(83,2%). Средний возраст $38,2 \pm 5,6$ г. (24 – 55 лет). 57% больных БА имели продолжительность военной службы, в том числе в Екатеринбургском гарнизоне, от 5 до 10 лет.

Легкая интермиттирующая БА была диагностирована у 12 чел. (8%), легкая персистирующая БА – 52 чел. (34,2%), среднетяжелая БА – 53 чел. (34,9%), тяжелая – 35 чел. (22,9%). По форме БА больные распределились следующим образом: атопическая – 71 чел. (46,5%); аспириновая – 8 чел. (5%); смешанная – 73 чел. (48,5%), а именно атопическая и инфекционно-аллергическая – 55 чел. (78,3%), инфекционно-аллергическая и аспириновая – 14 чел. (19,1%), атопическая, инфекционно-аллергическая и аспириновая – 4 чел. (2,6%). Длительность заболевания составляла $11,5 \pm 4,2$ г. (2 – 23 лет).

Сенсибилизация к бытовым аллергенам выявлена у 60,5% больных БА (92 чел.), к пыльцевым – у 40,2% (61 чел.), к эпидермальным - у 16,7% (25 чел.). Сенсибилизация к домашней пыли среди бытовых аллергенов преобладала и наблюдалась у 90,2% больных БА с бытовой сенсибилизацией (83 чел.), сенсибилизация к библиотечной пыли наблюдалась у 20,4% больных БА (19 чел.). Среди пыльцевых аллергенов преобладала сенсибилизация к аллергенам злаков – 47 чел. (76,6%). Сенсибилизация к аллергенам сорняков наблюдалась у 41 чел. (66,7%), к аллергенам деревьев наблюдалась у 30 чел. (49,1%). Сенсибилизация к шерсти кошки преобладала среди эпидермальных аллергенов наблюдалась у 17 чел. (68%), сенсибилизация к шерсти собаки - у 9 чел. (34%), перу подушки – 8 чел. (32%). Сенсибилизация к пищевым аллергенам выявлена у 24 чел. (15,8%), при этом преобладала сенсибилизация к аллергенам рыбы – 7 чел. (29,2%). Сенсибилизация к аллергену картофеля наблюдалась у 4 чел. (16,6%), к аллергену муки – 3 чел. (12,5%). Грибковая сенсибилизация наблюдалась у 12 чел. (7,8%). Сопутствующие аллергические заболевания: 57,2% (104 чел.) – аллергический ринит, 6,6% (10 чел.) - атопический дерматит. У 17,1% (26 чел.) диагностирована полипозная риносинусопатия.

В этой группе пациентов были выявлены следующие ФР астмы: отягощенная наследственность по астме и аллергии – 57,2% (87 чел.), активное курение – 42,1% (64 чел.), профессиональные вредности – 28,9% (44 чел.), пассивное курение – 26,3% (40 чел.), наличие животных в местах проживания – 25% (38 чел.), тараканов – 23,6% (36 чел.), аквариума с рыбками - 9,8% (15 чел.), проживание на первом этаже – 9,2% (14 чел.), наличие птиц – 7,9% (12 чел.), печное отопление – 4,6%

(7 чел.), прием нестероидных противовоспалительных препаратов – 17,1% (26 чел.). Активно курящие военнослужащие составили 42,1% (64 чел.), из них 3,1% (2 чел.) были женщины и 96,9% (62 чел.) – мужчины. Стаж курения составлял $8,3 \pm 2,1$ г.

(4 – 15 лет), ИКЧ - 4,2.

В период с 1998 по 2004 г. увеличилось количество больных БА, находящихся под ДДН, в пять раз. При этом увеличилось количество легких форм БА и уменьшилось количество тяжелой БА в два раза. Количество среднетяжелой БА изменилось незначительно. За период с 1998 по 2004 г. уволено из рядов ВС РФ 55 больных БА, находившихся под ДДН, по статье расписания болезней 52 «Положения о военно-врачебной экспертизе». В течение первого года после увольнения из рядов ВС РФ была проведена экспертиза стойкой утраты трудоспособности у 12 пациентов (37,8%). Установлена группа инвалидности III 10 чел. (83,3%), группа инвалидности II – 2 чел. (16,7%).

В пятой главе проводилась клиническая и экономическая оценка программы ведения больных БА у военнослужащих.

Динамика клинических показателей. Наблюдалось снижение частоты дневных (основная группа - с $451,2 \pm 7,6$ до $335,8 \pm 4,1$ симпт. на чел. в год; группа сравнения - с $437,1 \pm 6,7$ до $397,1 \pm 3,1$) и ночных симптомов (основная группа - с $92,6 \pm 2,4$ до $58,6 \pm 3,3$ симпт. на чел. в год; группа сравнения - с $94,6 \pm 2,8$ до $88,7 \pm 2,1$), а также потребности в короткодействующих бронхолитиках как у пациентов основной группы (с $546,4 \pm 22,3$ до $381,2 \pm 25,4$ на чел. в год) так и у пациентов группы сравнения (с $527,5 \pm 18,7$ до $408,7 \pm 20,2$ на чел. в год) ($P < 0,05$).

Динамика функциональных показателей. В основной группе ОФВ1 до начала ведения составлял в среднем 67,4% должн., в группе сравнения – 66,9% должн. ОФВ1 через исследуемый период составил 82,6% должн. в основной группе ($P < 0,05$) и 67,4% должн. в группе сравнения ($P > 0,05$). В основной группе ПСВ в среднем составил 69,2% должн., в группе сравнения – 72,8% должн. По истечении исследуемого периода - 86,4% должн. ($P < 0,05$) и 73,4% ($P > 0,05$) соответственно.

Динамика числа обострений, госпитализаций, вызовов СМП и числа врачебных посещений. За год внедрения программы в основной группе снизилось число обострений (с $2,54 \pm 0,2$ до $1,88 \pm 0,2$ в год), госпитализаций (с $1,13 \pm 0,1$ до $0,34 \pm 0,04$ в год) и вызовов СМП (с $0,28 \pm 0,3$ до $0,09 \pm 0,01$ в год) ($P < 0,01$). В группе сравнения снижение числа обострений было недостоверным (с $2,78 \pm 0,9$ до $2,64 \pm 0,08$ в год) ($P > 0,05$), а число госпитализаций (с $1,26 \pm 0,3$ до $1,34 \pm 0,4$ в год) и вызовов СМП (с $0,14 \pm 0,4$ до $0,26 \pm 0,1$ в год) даже увеличилось ($P < 0,05$). В основной группе наблюдалось снижение продолжительности обострений БА (с $15,9 \pm 0,2$ до $7,8 \pm 0,1$ дн. в год), госпитализаций (с $21,65 \pm 0,2$ до $18,2 \pm 0,2$ дн. в год) и дней временной нетрудоспособности (с $23,7 \pm 0,3$ до $15,7 \pm 0,2$ дн. в год) ($P < 0,01$). В группе сравнения также наблюдалось снижение продолжительности обострений (с $15,7 \pm 0,5$ до $15,2 \pm 0,05$ дн. в год), госпитализаций (с $20,4 \pm 0,2$ до $19,8 \pm 0,6$ дн. в год), числа дней временной нетрудоспособности (с $22,9 \pm 0,7$ до $22,3 \pm 0,8$ дн. в год), но статистически не достоверное ($P > 0,05$). Число врачебных посещений по поводу обострения БА составляло $4,28 \pm 0,5$ раза на одного больного в основной группе до внедрения программы, через 1 год – $2,01 \pm 0,2$ ($P < 0,01$). В группе сравнения $4,5 \pm 0,5$ и $4,0 \pm 0,5$ соответственно ($P > 0,05$).

Динамика распределения больных по степени тяжести БА. В основной группе в процессе ведения по программе наблюдалось снижение числа больных тяжелой (на 19%) и среднетяжелой (на 13,8%) БА и увеличение числа больных легкой БА (на 57%). В группе сравнения наблюдалось снижение среднетяжелой БА (на 7%), увеличение больных тяжелой БА (на 6,9%) при отсутствии изменения количества больных легкой БА.

Динамика уровней контроля над БА. За 1 год внедрения программы в основной группе полного контроля над БА удалось достичь у 51,2% пациентов, а лишь 13,9% пациентов имели БА неконтролируемого течения. В группе сравнения за 1 год внедрения программы полного контроля над БА удалось достичь только у 17,2% пациентов, а основную группу (51,7%) составили пациенты с частично контролируемой БА. Важно при этом, что пациентов с неконтролируемым течением БА в группе сравнения было 31,1%.

Таким образом, за время внедрения программы ведения в основной группе снизилась частота дневных и ночных симптомов БА, потребность в короткодействующих бронхолитиках, улучшились функциональные показатели, уменьшились число и продолжительность обострений БА, госпитализаций по поводу обострений, а также вызовов СМП и незапланированных визитов к врачу. Изменилось распределение больных по степени тяжести. Уменьшилось число больных со среднетяжелой и тяжелой БА и почти в 1,5 раза увеличилось число больных с легкой (интермиттирующей и персистирующей) БА. Контроля над БА удалось достичь у половины больных.

Анализ прямых затрат при бронхиальной астме у военнослужащих. Затраты на амбулаторную помощь у больных до внедрения программы составили 61742 руб., а через год после внедрения программы 55293 руб. Затраты на амбулаторный круглогодичный прием препаратов составили: при легкой интермиттирующей БА – 4590 руб.; при легкой персистирующей БА – 35806 руб. (при этом затраты на базисную терапию – 32536 руб., а на симптоматическую – 3 270 руб.); при среднетяжелой БА – 71782,5 руб. (базисная терапия – 51245,2 руб., симптоматическая – 20537,3 руб.).

Таким образом, общие затраты на лекарственную терапию составили 112178,5 руб., при этом на базисную терапию за весь период внедрения программы - 83781 руб. (74,7%). До внедрения программы базисная терапия у больных не проводилась или проводилась не в полном объеме. Затраты на нее составили 19783 руб. в год (46,9%), а общая стоимость круглогодичной терапии составила 42218 руб. (рис.1).

До внедрения программы затраты на стационарное обследование и лечение составили 369846 руб., а после внедрения – 44165 руб. (снижение в 8,4 раза). Затраты на вызовы СМП составили 4830 руб. и 207 руб., соответственно. Таким образом, в целом прямые затраты на БА у военнослужащих до внедрения программы составили 478636 руб., а через год после внедрения программы ведения – 211843,5 руб. (предотвращенный экономический эффект составил 163977,5 руб.).

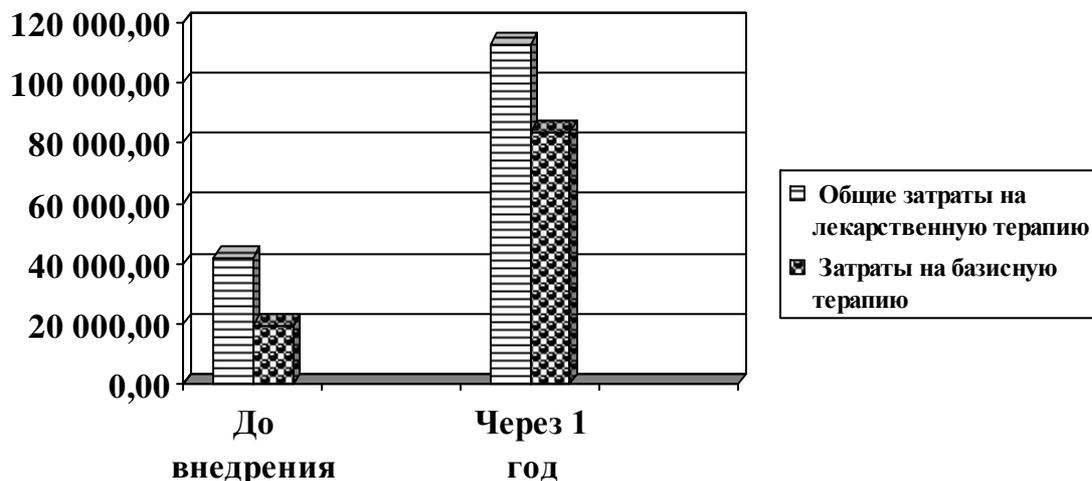


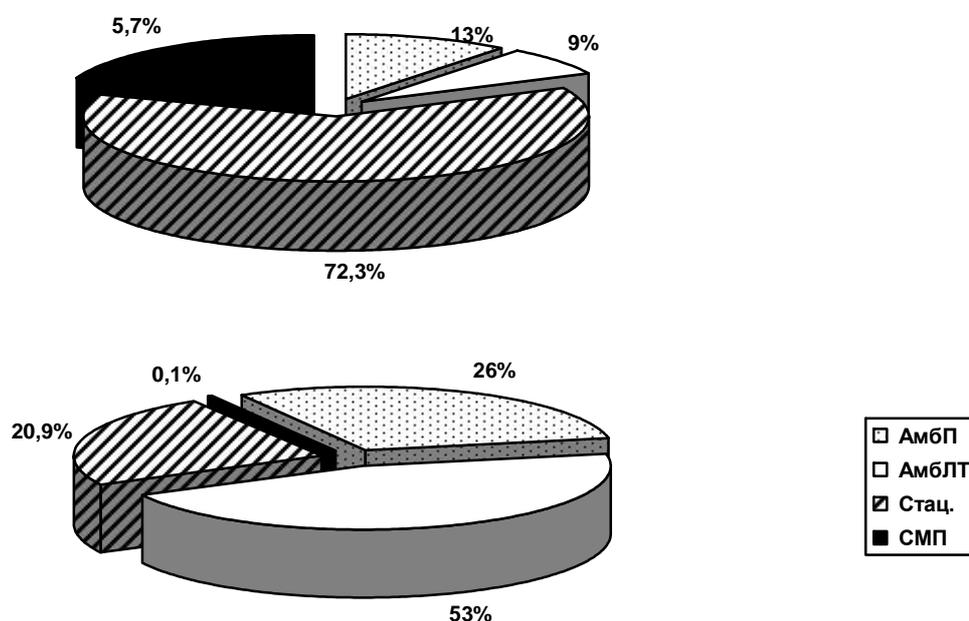
Рисунок 1 - Общие затраты на лекарственную терапию и на базисную терапию до внедрения программы ведения и через 1 год, руб.

Важно при этом учесть структуру затрат. Так, до внедрения программы структура была следующей: амбулаторная помощь - 13%, амбулаторная лекарственная терапия – 9%, стационарное обследование и лечение – 72,3%, вызовы СМП – 5,7%. Через год после внедрения программы структура изменилась: амбулаторная помощь - 26%; амбулаторная лекарственная терапия – 53%; стационарное обследование и лечение – 20,9%; вызовы СМП - 0,1%. Как видно, затраты на амбулаторную лекарственную терапию увеличились почти в два раза, а затраты на стационарное обследование и лечение уменьшились в 8,4 раза. Затраты на вызовы СМП уменьшились в 23,3 раза (рис. 2).

При анализе распределения затрат по степени тяжести до внедрения программы ведения обнаружено, что наименьшие расходы приходились на БА

легкого интермиттирующего течения, а наибольшие – на БА средней тяжести, в первую очередь из-за такого затратного вида медицинской помощи, как расходы на стационарное лечение и обследование. В течение одного года внедрения программы ведения наибольшими оказались затраты на БА средней тяжести за счет амбулаторной лекарственной терапии. Затраты на одного больного в среднем составили до внедрения программы 7 977,3 руб. в год, а через исследуемый период - 3530 руб. в год.

а



б

Рисунок 2 - Структура прямых затрат на бронхиальную астму до внедрения программы ведения и через 1 год.

Примечание: а – до внедрения; б – через один год. АмБП - амбулаторная помощь; АмБЛТ – амбулаторная лекарственная терапия; Стац. – стационарное лечение и обследование; СМП – вызовы СМП.

Таким образом, за время внедрения программы ведения прямые затраты на ведение 60 больных БА уменьшились в 2,3 раза. Изменилась структура затрат: затраты на амбулаторную лекарственную терапию увеличились почти в 2 раза, а затраты на стационарное обследование и лечение уменьшились в 8,4 раза. Затраты

на вызовы СМП уменьшились почти в 23,3 раза. Прямые затраты на одного больного БА за время внедрения программы ведения уменьшились в 2,3 раза.

Анализ «затраты/эффективность» у военнослужащих с БА. Сравнение затрат на единицу эффективности (в данном случае – переход на ступень терапии) показывает более высокую эффективность, т.е. в 2,3 раза меньшие затраты при использовании программы ведения больных БА. Переход на более низкую ступень терапии для каждого больного в этой группе стоит 1472,6 руб. /год.

В заключение необходимо отметить, что в настоящем исследовании впервые применён комплексный подход к проблеме БА у военнослужащих: выявлена распространенность БА и ФР астмы у военнослужащих Екатеринбургского гарнизона, определена структура больных БА по форме и степени тяжести заболевания, описаны клинико-аллергологические особенности астмы у военнослужащих, внедрена современная система учета больных астмой – регистр, позволяющая мониторировать клинико-функциональную и медико-экономическую эффективность лечебно-профилактических мероприятий у военнослужащих, внедрена программа ведения больных БА и показана её эффективность у военнослужащих, в том числе с помощью методов фармакоэкономического анализа.

Выводы:

1. Распространенность бронхиальной астмы среди военнослужащих Екатеринбургского гарнизона составляет 2,7%, что в два раза ниже, чем у гражданского населения г. Екатеринбурга. Наиболее значимыми ФР астмы у военнослужащих являются отягощённая наследственность по БА, аллергии и курение.

2. В структуре выявленных больных преобладали лица с atopической формой астмы (78,6%), с легким течением заболевания (78,6%) и сенсibilизацией к бытовым аллергенам (57,1%). «Число сенсibilизации» имело прямую сильную связь с уровнем общего IgE у больных БА.

3. Внедрение регистра больных БА у военнослужащих позволяет эффективно мониторировать клинико-функциональные и экономические показатели.

4. Внедрение программы лечения и профилактики БА в условиях военной службы способствовало уменьшению симптомов БА ($P < 0,05$), улучшению функциональных показателей в среднем на 17%, уменьшению числа обострений на 16%.

5. Прямые затраты на одного больного БА составили 7 977 руб./год. Внедрение программы лечения и профилактики в течение 1 года привело к уменьшению затрат на единицу эффективности и прямых затрат в 2,3 раза за счет сокращения расходов на вызовы СМП и стационарное лечение.

Практические рекомендации.

1. В целях выявления БА и ФР астмы у военнослужащих целесообразно применение комбинированного вопросника ECRHS + ФР (не только в работе аллергологов и пульмонологов, но и врачей войскового звена при проведении УМО). У военнослужащих с выявленной БА необходимо проводить аллергологическое обследование для уточнения этиологии заболевания с целью дальнейшего проведения элиминационных мероприятий и АСИТ.

2. Для мониторинга эффективности АСИТ целесообразно использование «числа сенсibilизации».

3. Для мониторинга БА целесообразно ведение регистра больных БА в практику медицинских учреждений ВС РФ.

4. Адаптированная к военной службе программа профилактики и лечения БА должна применяться при оказании медицинской помощи военнослужащим с БА в медицинских учреждениях ВС РФ.

5. Методика клинико-экономического анализа эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных БА с определением прямых затрат может быть рекомендована для рационального распределения ресурсов при планировании затрат в медицинских учреждениях ВС РФ.

Список работ по теме диссертации:

1. Каракина М. Л. Эффективность программы ведения больных военнотружущих с бронхиальной астмой согласно международным рекомендациям // Пульмонология. - 2005. - № 2. - С. 63-65.
2. Каракина М. Л. Бронхиальная астма у военнотружущих Среднего Урала / М. Л. Каракина, Е. К. Бельтюков // Уральский медицинский журнал. - 2005. - № 8. - С.20-23.
3. Каракина М. Л. Внедрение программы ведения больных с бронхиальной астмой (6 частей) у военнотружущих // Сб. тр. Объединенного иммунологического форума (31 мая - 4 июня 2004г., Екатеринбург). - Екатеринбург, 2004. - С. 110.
4. Бельтюков Е. К. Анализ рынка противоастматических препаратов в Свердловской области / Е. К. Бельтюков, М. В. Бельтюкова, М. Л. Каракина // Сб. тр. Объединенного иммунологического форума (31 мая - 4 июня 2004г., Екатеринбург). - Екатеринбург, 2004. - С. 284.
5. Каракина М. Л. Эпидемиология бронхиальной астмы у военнотружущих Среднего Урала // Сб. тр. ХУ-го нац. конгр. по болезням органов дыхания (29 ноября - 2 декабря, 2005г., Москва) / отв. ред. А. Г. Чучалин. - М., 2005. - С. 265.
6. Бельтюков Е. К. Влияние программы ведения больных (6 частей) на структуру затрат при бронхиальной астме / Е. К. Бельтюков, А. Ю. Петухова, М. Л. Каракина // Сб. тр. ХУ-го нац. конгр. по болезням органов дыхания (29 ноября - 2 декабря, 2005г., Москва) / отв. ред. А. Г. Чучалин. - М., 2005. - С.75.
7. Оценка эффективности внедрения противоастматической программы в Свердловской области / Е. К. Бельтюков, М. Л. Каракина, М. В. Бельтюкова, А. Ю. Петухова, И. А. Серков // Российский аллергологический журнал. - 2004. - № 3.- С.19 - 25.
8. Эффективность внедрения программы помощи больным бронхиальной астмой в Свердловской области / Е. К. Бельтюков, В. Г. Михайлов, В. П. Невзорова,

Р. В. Садовникова, А. Ф. Шабашов, М. Л. Каракина, А. Ю. Петухова // Сборник научных трудов СОКБ № 1. - Екатеринбург, 2006. - С. 117 – 121.

9. Клинико-эпидемиологические аспекты бронхиальной астмы в Свердловской области / Е. К. Бельтюков, М. Л. Каракина, А. Ю. Петухова, К. П. Братухин, В. В. Наумова // Российский аллергологический журнал. - 2007. - № 3. - прил. 1: Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: сб. тр. 8-го конгр. (27-29 июня 2007 г., Москва). - С. 92.

10. Каракина М. Л. Распространённость бронхиальной астмы у военнослужащих в Свердловской области / М. Л. Каракина, Е. К. Бельтюков // Российский аллергологический журнал. - 2007. - № 3. - прил. 1: Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: сб. тр. 8-го конгр. (27-29 июня 2007 г., Москва). - С. 103.

11. Каракина М. Л. Анализ прямых затрат бронхиальной астмы у военнослужащих / М. Л. Каракина, Е. К. Бельтюков // Российский аллергологический журнал. - 2007. - № 3. - прил. 1: Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: сб. тр. 8-го конгр. (27-29 июня 2007 г., Москва). - С. 104.

12. Каракина М. Л. Распространенность факторов риска бронхиальной астмы у военнослужащих / М. Л. Каракина, Е. К. Бельтюков // Сб. тр. ХУП-го нац. конгр. по болезням органов дыхания (2 октября – 5 октября, 2007г., Казань). - Казань, 2007. - С. 37.

13. Бельтюков Е. К. Распространенность факторов риска бронхиальной астмы на Среднем Урале / Е. К. Бельтюков, М. Л. Каракина, А. Ю. Петухова, В. В. Наумова // Сб. тр. ХУП-го нац. конгр. по болезням органов дыхания (2 – 5 октября, 2007г., Казань). - Казань, 2007. - С. 40.

14. Фармакоэкономические аспекты бронхиальной астмы на Среднем Урале / Е. К. Бельтюков, А. Ю. Петухова, В. В. Наумова, М. Л. Каракина // Материалы УІ конференции иммунологов Урала (28 – 31 октября 2007г., Ижевск). - Ижевск, 2007. - С. 46 - 48.

15. Beltyukov E. The research of the bronchial asthma and risk factors of asthma prevalence in Yekaterinburg / A. Petukhova, E. Beltyukov, M. Karakina // Eur. Respir. J.: abstracts of the 17-th European Respiratory Society Annual Congress 15-19 September 2007. Stockholm, Sweden. - 2007. - Vol.30, Suppl. 51. - P. 147s. - P 957.

16. Beltyukov E. K. Influence of a six-part asthma management program on bronchial asthma costs in the Ural Region / E.K. Beltyukov, M.L. Karakina, V.V. Naumova, A.Y. Petukhova // Eur. Respir. J.: abstracts of the 17-th European Respiratory Society Annual Congress 15-19 September 2007. Stockholm, Sweden. - 2007. - Vol.30, Suppl. 51. - P. 150s. – P 974.

17. Каракина М. Л. Социально-гигиеническая характеристика военнослужащих с бронхиальной астмой // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2007. - № 4. - С. 4 – 7.

18. Каракина М. Л. Распространенность бронхиальной астмы и факторов риска ее возникновения среди военнослужащих Среднего Урала // Российский аллергологический журнал. - 2007. - № 4. - С. 18 – 20.

Список сокращений.

АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия;

БА – бронхиальная астма;

ГРДП - гиперреактивность дыхательных путей;

ДДН – диспансерное динамическое наблюдение;

ИКЧ – индекс курящего человека;

ОФВ1 в % должн. – объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин;

ПСВ в % должн. – пиковая скорость выдоха в процентах от должных величин;

СМП – скорая медицинская помощь;

УМО – углубленное медицинское обследование;

ФР – фактор риска;

GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы).

КАРАКИНА
Марина Леонидовна

**МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
(НА ПРИМЕРЕ ЕКАТЕРИНБУРГСКОГО ГАРНИЗОНА)**

14.00.33 – Общественное здоровье и здравоохранение

14.00.36 – Аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 05.05.2008

Формат 60x84/16. Объем 1,5 усл.-печ.л.

Тираж 120 экз. Заказ № _____

Размножено с готового оригинал-макета в типографии
АНО «Уральский центр академического обслуживания»

620219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91