

ОГЛАВЛЕНИЕ

Петухов А. Е., Мельник Е. В., Надеждин А. В., Тетенкова Е. Ю., Суханова А. М., Панкратенко Е. П., Кошкина Е. А. Разработка и валидация методики количественного определения фосфатидилэтанола в цельной крови	1
Бельдиев С. Н., Труфанова Г. Ю., Медведева И. В., Егорова И. В., Березина Е. И., Платонов Д. Ю. Применение цитизина для лечения табачной зависимости: комментарии к Национальному руководству по профилактике хронических неинфекционных заболеваний	13
Панова И. Е., Самкович Е. В., Анкудинова С. В., Пензева К. В. Сканирующая лазерная офтальмоскопия в диагностике ламеллярного макулярного разрыва с эпилетинальной пролиферацией	29
Гельман В. Я. Пути развития аппаратуры и методов исследований для функциональной диагностики	42
Гарькавенко В. В., Киреева Е. А., Эпова Е. В., Балашова П. М. Обзор местных побочных эффектов при применении аналогов простагландинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой	53
Страхова С. С., Самоукина А. М., Алексеева Ю. А., Родионов А. А., Страхов М. А. Микроэкологические биомаркеры уровня резистентности организма у новорожденных детей	63
Зотова Н. В., Таран О. П., Ан Г. Ф., Савченко Е. Н. Системный подход в неотложной ультразвуковой диагностике (обзор клинических случаев)	72
Ножкина Н. Н., Дворская О. Н. Определение основных показателей качества и оценка лекарственных пленок, содержащих янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид	85

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 3, 2022

Главный редактор

Данишевский К. Д. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по офтальмологии

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по фармакологии

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Заместитель главного редактора по инфекционным болезням

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Редколлегия

Андрусенко А. А. *к.м.н.*

Атун Р. *MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)*

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

Гржибовский А. *MD MPhil Dr.Med (Норвегия)*

Застрожин М. С. *д.м.н.*

Зубова Е. Ю. *д.м.н.*

МакКи М. *CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)*

Михайлов С. *MBChB; MPH; MSc (Великобритания)*

Мокина Н. А. *д.м.н.*

Мыльников А. Г. *д.м.н.*

Немцов А. В. *д.м.н.*

Пережогин Л. О. *д.м.н.*

Переходов С. Н. *д.м.н.*

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Плавинский С. Л. *д.м.н.*

Платонов Д. Ю. *д.м.н.*

Родионов А. А. *к.м.н.*

Савчук С. А. *д.х.н.*

Тетенова Е. Ю. *к.м.н.*

Тульчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*

Шамов С. А. *д.м.н.*

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. *академик РАН, д.м.н.*

Редакционный совет

Антонов Н. С. *д.м.н.*

Белобородов В. Б. *д.м.н.*

Боярский С. Г. *к.м.н.*

Брюн Е. А. *д.м.н.*

Виноградов Н. А. *д.м.н.*

Газизова И. Р. *д.м.н.*

Гаспарисвили А. Т. *к.философ.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2022

Разработка и валидация методики количественного определения фосфатидилэтанола в цельной крови

Петухов А. Е.^{1,2}

к.фарм.н., заведующий химико-токсикологической лабораторией Референс-центра по мониторингу потребления психоактивных веществ¹; доцент, кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина²

Мельник Е. В.²

к.фарм.н., руководитель, научно-образовательный исследовательский центр «ФАРМА-ПРЕМИУМ» Института фармации им. А.П. Нелюбина

Надеждин А. В.^{1,3}

к.м.н., ведущий научный сотрудник¹; доцент³

Тетенова Е. Ю.¹

к.м.н., ведущий научный сотрудник

Суханова А. М.^{1,2}

к.фарм.н., химик-эксперт медицинской организации химико-токсикологической лаборатории Референс-центра по мониторингу потребления психоактивных веществ¹; старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина²

Панкратенко Е. П.¹

медицинский лабораторный техник (фельдшер-лаборант) химико-токсикологической лаборатории Референс-центра по мониторингу потребления психоактивных веществ

Кошкина Е. А.¹

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник

1 – ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии», г. Москва, Российская Федерация

2 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Петухов Алексей Евгеньевич; **e-mail:** a-l-e-x4@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Фосфатидилэтанол (PEth) представляет собой фосфолипид, медленно образующийся в клеточных мембранах в результате ферментативной реакции между фосфатидилхолином и этанолом, катализируемой фосфолипазой D. Опубликованные в литературе методики определения фосфатидилэтанола применяют высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием как метод, обладающий высокой специфичностью, точностью, прецизионностью и возможностью определения веществ в минимальных концентрациях, что является основополагающим для клинической лабораторной диагностики при осуществлении мониторинга злоупотребления алкоголем населением. **Цель.** Цель исследования заключалась в разработке и валидации методики количественного определения прямого маркера злоупотребления алкоголем фосфатидилэтанола в крови человека. **Материалы и методы.** Количественное определение фосфолипида проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. **Результаты исследования и их обсуждения.** Разработанная методика была валидирована по параметрам:

селективность, нижний предел количественного определения, линейность, перенос пробы, точность, прецизионность, эффект матрицы, стабильность. Аналитический диапазон составил 0.0025 мкмоль/л – 3.0 мкмоль/л; уровень НПКО PEth 16:0/18:1 был равен 0.0025 мкмоль/л. **Выводы.** Разработанная методика количественного определения фосфатидилэтанола пригодна для применения в лабораторной диагностике с целью проведения популяционного мониторинга при анализе злоупотребления алкоголем.

Ключевые слова: биомаркеры злоупотребления алкоголем, фосфатидилэтанол, ВЭЖХ-МС/МС, валидация

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-1-12

Для цитирования: Петухов А. Е., Мельник Е. В., Надеждин А. В., Тетенова Е. Ю., Суханова А. М., Панкратенко Е. П., Кошкина Е. А. Разработка и валидация методики количественного определения фосфатидилэтанола в цельной крови. *Медицина* 2022; 10(3): 1-12.

Введение

На сегодняшний день проблема высокой летальности по причине острой алкогольной интоксикации и хронического алкоголизма занимает одну из лидирующих позиций в России [1]. В связи с этим актуальным и перспективным является определение прямого биомаркера злоупотребления алкоголем, фосфатидилэтанола (PEth), благодаря его высокой чувствительности и специфичности среди других биомаркеров злоупотребления алкоголем (прямых и непрямых) в рамках лабораторной диагностики [2].

Потребление этанола приводит к появлению PEth в тканях вследствие образования фосфатидилового спирта в результате реакции трансфосфатидилирования под действием фермента фосфолипазы D на фосфатидилхолин и воду в качестве субстратов [3]. В норме фосфатидилхолин превращается в фосфатидную кислоту [4].

Средний период полураспада PEth варьируется от 3 до 12 дней. Концентрация фосфатидилэтанола в крови ≥ 211 нг/мл (300 нмоль/л) указывает на злоупотребление алкоголем, тогда как концентрация PEth ≤ 21 нг/мл (≤ 30 нмоль/л) указывает на низкое потребление алкоголя [5].

В настоящее время определение фосфатидилэтанола в крови проводят с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с тандемным масс-спектрометрическим детектированием благодаря высокой чувствительности и специфичности метода. В литературных источниках описаны методики определения PEth методом жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с электроспрейной ионизацией как способ идентификации различных гомологов исследуемого фосфолипида [6]. Кроме того, используют методы жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения, ультра-ВЭЖХ-МС/МС, метод неводного капиллярного электрофореза [7-12].

Как правило, основным методом пробоподготовки является жидкость-жидкостная экстракция (ЖЖЭ) с использованием в качестве растворителей изопропанола и гексана,

также описаны методики, использующие осаждение белков и твердофазную экстракцию [12-14]. Описан метод 96-ти лунок для быстрого получения более чистых экстрактов [15].

Цель исследования

Цель исследования состояла в разработке и валидации методики количественного определения фосфатидилэтанола в цельной крови для применения в лабораторно-диагностической практике с целью контроля лиц групп риска по злоупотреблению, ремиссии алкоголизма и рецидивов.

Материалы и методы

Хроматографирование и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 (Agilent Technologies, Калифорния, США), оснащенном градиентным насосом G1312B, дегазатором G4225A, автосамплером G1329B, термостатом колонок G1316A и tandemным масс-селективным детектором Agilent 6460 (Agilent Technologies, Калифорния, США) с источником ионизации Jet Stream Electrospray Ionization.

Для исследования были использованы следующие реактивы: PEth 16:0/18:1 (Avanti Polar Lipids, Алабастер, Алабама, США), PEth 16:0/18:1-d5 – внутренний стандарт (ВС) данного исследования (Echelon Biosciences, Солт-Лейк-Сити, США). Метил-трет-бутиловый эфир (MTBE, Merck, Дармштадт, Германия), метанол (HPLC-grade, Scharlau, Сентменат, Испания), ацетонитрил (ACN, HPLC-grade, Acros Organics, Гел, Бельгия), кислота муравьиная, 2-пропанол (IPA) и аммония формиат были приобретены в Sigma-Aldrich (HPLC-grade, Штайнхайм, Германия). Вода высокого качества была получена в лаборатории при помощи системы очистки воды Milli-Q, Merck KGaA (Дармштадт, Германия).

Исходные стандартные растворы PEth и ВС готовили растворением навесок в метаноле; рабочие стандартные растворы – разведением и смешиваем исходных стандартных растворов.

Исходные стандартные растворы хранили при температуре -50° С, а рабочие стандартные растворы при +4° С.

Пробоподготовка

Для определения фосфатидилэтанола в цельной крови, 100 мкл крови помещали в пробирку типа Эппендорф, добавляли 100 мкл деионизированной воды, 50 мкл смеси 2-пропанола и ацетонитрила 1:1 (IPA:ACN 1:1), 25 мкл внутреннего стандарта PEth-D5c

концентрацией 1129 нг/мл, 500 мкл смеси метил-третбутилового эфира и 2-пропанола 4:1 (МТБЕ/ИПА 4:1), встряхивали на Вортексе в течение 30 секунд. Затем центрифугировали при 14500 об/мин в течение 10 минут при температуре 4° С. Надосадочный органический слой объемом 450 мкл переносили в вials на 2 мл, выпаривали в шкафу для выпаривания при температуре не выше 40° С, затем добавляли 100 мкл смеси 2-пропанола и ацетонитрила 1:1 (ИПА:АСН 1:1), переносили в коническую вставку, закрывали вials для проведения дальнейшего анализа.

Условия хроматографического разделения и детектирования

Условия хроматографирования и детектирования были подобраны экспериментально.

Для проведения исследования использовали хроматографическую колонку Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD (1.8 мкм, 2.1 x 50мм) с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 (1.8 мкм, 12,5 x 2.1мм) (Agilent Technologies, Калифорния, США). Температура термостата колонок составляла 50° С. В качестве подвижной фазы применяли элюент А (10 мМ водный раствор формиата аммония/ацетонитрил, (20:80, v:v)) и элюент В (2-пропанол) в градиентном режиме элюирования (табл. 1) со скоростью потока 0,4 мл/мин и объемом вводимой пробы 5 мкл. Время анализа для каждого образца составило 11 минут. ВЭЖХ-МС/МС параметры для PEth и внутреннего стандарта PEth-d5 указаны в таблице 2.

Таблица 1. Градиент состава подвижной фазы

Время анализа, мин	Объемная доля элюента А, %	Объемная доля элюента В, %
0.00	90.0	10.0
0.01	50.0	50.0
2.00	50.0	50.0
3.00	0.0	100.0
5.00	0.0	100.0
6.00	90.0	10.0

Таблица 2. ВЭЖХ-МС/МС параметры

Аналит	Время удерживания (мин)	MRM переходы	Напряжение на фрагменторе (В)	Энергия в ячейке соударения (В)	Время выдержки (мс)
PEth 16:0/18:1	3.6	701.8 → 281.3	239	29	200
		701.8 → 255.3		37	
PEth 16:0/18:1-d ₅ (BC)	3.6	706.8 → 281.3	239	29	200
		706.8 → 255.3		37	

Результаты и обсуждение

Валидация методики

Валидация биоаналитической методики была проведена на основе руководства FDA по следующим параметрам: селективность; нижний предел количественного определения (НПКО); линейность; перенос пробы, точность, прецизионность, эффект матрицы, стабильность (внутри- и межлабораторная) [17].

Селективность

Селективность оценивалась путем сравнения хроматограмм образца холостой биологической матрицы с хроматограммой образца НПКО, содержащего PEth 16:0/18:1 (0.0025 мкмоль/л) и PEth 16:0/18:1-d₅ (1.6 мкмоль/л) (рис. 1,2).

Рис. 1. Хроматограмма PEth 16:0/18:1 и PEth 16:0/18:1-d₅ в цельной крови – холостой биологической матрице.

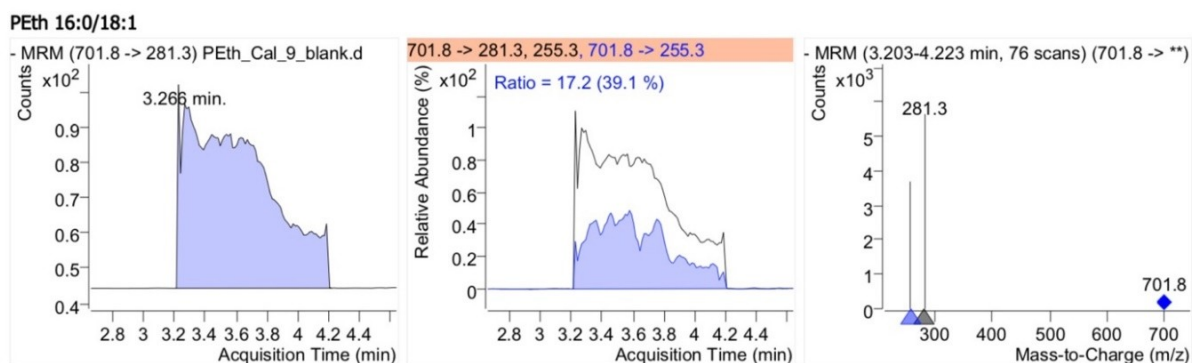
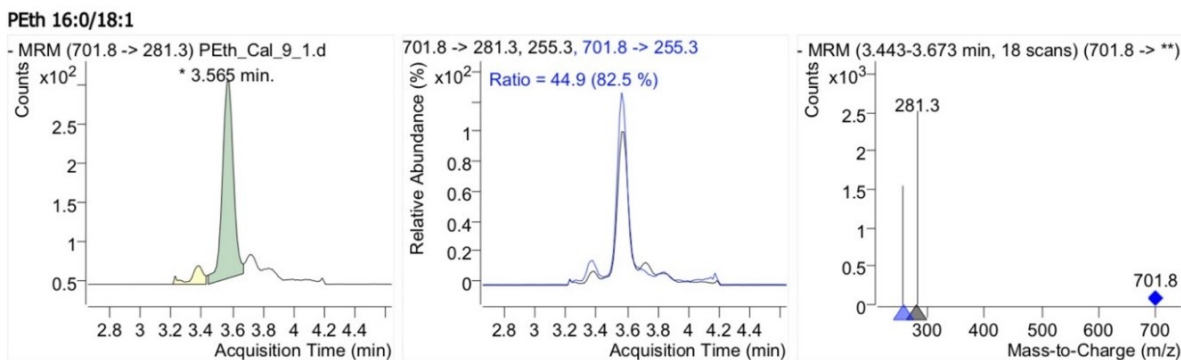


Рис. 2. Хроматограмма PEth 16:0/18:1 и PEth 16:0/18:1-d₅ в цельной крови – биологическая матрица с прибавлением растворов рабочего и внутреннего стандартов.

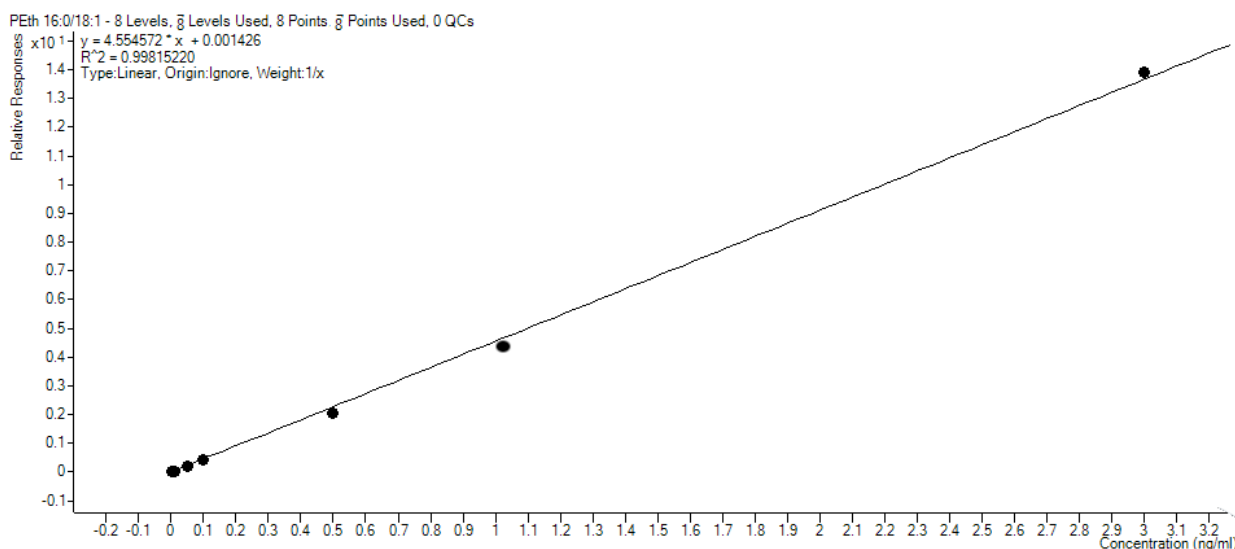


Нижний предел количественного определения и линейность

Линейность подтверждалась в диапазоне концентраций от 0.0025 мкмоль/л до 3.0 мкмоль/л. По полученным значениям был построен калибровочный график в координатах отношение площади пика аналита соответственно к площади пика ВС от отношения концентрации аналита. НПКО методики определяли на основании данных линейности, точности и прецизионности. За НПКО методики принималась минимальная концентрация PEth 16:0/18:1 в цельной крови в диапазоне линейной зависимости, которую можно было количественно определить с приемлемой прецизионностью и точностью, которая составила 0.0025 мкмоль/л. Отношение сигнал/шум по пикам PEth 16:0/18:1, рассчитанное при помощи программного обеспечения Mass Hunter, составило более 10:1.

Калибровочная кривая носила линейный характер во всем диапазоне определяемых концентраций 0.0025 мкмоль/л – 3.0 мкмоль/л. Полученный коэффициент корреляции соответствовал критерию пригодности (не менее 0,99) (рис. 3). Относительная погрешность измерений для калибровочных образцов составила не более 20% для НПКО и не более 15% для остальных точек от номинальных значений.

Рис. 3. Калибровочный график №1 зависимости отношения площади пика PEth 16:0/18:1 к площади пика PEth 16:0/18:1-d₅ от концентрации PEth 16:0/18:1.



Отклонения концентраций калибровочных образцов, рассчитанные по уравнению линейной зависимости от номинальных значений, приведены в таблице 3.

Таблица 3. Отклонения концентраций PEth 16:0/18:1 в калибровочных образцах от их номинальных значений, калибровочный график №1

Концентрация, номинальная, мкмоль/л	Концентрация, рассчитанная, мкмоль/л	E, %	Норма, не более %
0,0025	0,0029	16,00	20
0,005	0,0054	8,00	15
0,01	0,0093	-7,00	15
0,05	0,0469	-6,20	15
0,1	0,0971	-2,90	15
0,5	0,4492	-10,16	15
1	0,9153	-8,47	15
3	3,0567	1,89	15

Перенос пробы

Перенос PEth 16:0/18:1 оценивался при последовательном анализе проб с концентрацией PEth 16:0/18:1 3 мкмоль/л и чистой цельной крови. В результате последовательного анализа на хроматограмме чистой крови отсутствовали пики, соответствующие по времени удерживания PEth 16:0/18:1. Таким образом, перенос пробы не наблюдался.

Точность и прецизионность

Анализ точности и прецизионности методики внутри цикла проводили с использованием пяти образцов холостой цельной крови ($n=5$) с добавлением рабочих стандартных растворов PEth 16:0/18:1 до получения концентраций 0.0025, 0.0075, 1.5, 2.25 мкмоль/л (QCA, QCB, QCC, QCD). Анализ точности и прецизионности методики между циклами проводили на этих же 4 уровнях концентрации PEth 16:0/18:1 между циклами за три различных дня ($n=15$). Полученные величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (E, %) соответствуют нормам (не более 20% на уровне НПКО, не более 15% – для остальных точек). Полученные результаты позволяют считать методику точной и прецизионной при определении PEth 16:0/18:1 в цельной крови (табл. 4,5).

Таблица 4. Прецизионность и точность методики определения PEth 16:0/18:1 в цельной крови внутри аналитического цикла ($n=5$)

Концентрация, номинальная, мкмоль/л	Концентрация, рассчитанная, мкмоль/л	RSD, %	E, %
0,0025	0,0030 $\pm$ 0,0001	4,38	19,20
0,0075	0,0072 $\pm$ 0,0000	0,00	-4,00
1,5	1,6203 $\pm$ 0,0051	0,31	8,02
2,25	2,2403 $\pm$ 0,0061	0,27	-0,43

Таблица 5. Прецизионность и точность методики определения PEth 16:0/18:1 в цельной крови между аналитическими циклами (n=15)

Концентрация, номинальная, мкмоль/л	Концентрация, рассчитанная, мкмоль/л	RSD, %	E, %
0,0025	0,0029 ± 0,0001	5,00	14,93
0,0075	0,0072 ± 0,0001	1,72	-4,44
1,5	1,5518 ± 0,0523	3,37	3,46
2,25	2,2883 ± 0,0408	1,78	1,70

Эффект матрицы

Эффект матрицы (МЕ) был оценен на нижнем и верхнем уровнях диапазона линейности PEth 16:0/18:1 (0.0075 мкмоль/л и 2.25 мкмоль/л). Значения МЕ, а также МЕ, нормализованного по ВС, для нижнего уровня концентраций составили 95% и 102%, соответственно; для верхнего уровня – 91% и 98%, соответственно. Рассчитанные значения МЕ удовлетворяют критериям приемлемости.

Стабильность

Проведенные исследования на образцах цельной крови показали, что PEth 16:0/18:1 стабилен при различных условиях хранения. Была показана стабильность PEth 16:0/18:1 при хранении в течение 6 часов при комнатной температуре. Помимо этого, было подтверждено, что хранение при температуре -20° С в течение 4 недель, а также 3 цикла заморозки-разморозки не влияют на стабильность PEth 16:0/18:1.

Заключение

Разработана и валидирована методика количественного определения фосфатидилэтанола в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС. Аналитический диапазон методики составил 0.0025 мкмоль/л – 3.0 мкмоль/л; уровень НПКО PEth 16:0/18:1 был равен 0.0025 мкмоль/л. Данная методика пригодна для использования в лабораторно-диагностической практике с целью контроля лиц групп риска по злоупотреблению, ремиссии алкоголизма и рецидивам.

Литература

1. Халимова Ю.С., Шокиров Б.С. Морфофункциональные особенности внутренних органов при хроническом алкоголизме. *Научный прогресс* 2022; 3 (2): 782-789.
2. Петухов А.Е., Надеждин А.В., Богstrand С.Т., Брюн Е.А., Раменская Г.В., Кошкина Е.А., Мельник Е.В., Смирнов А.В., Тетенова Е.Ю. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем. *Наркология* 2017; (2): 42-47.
3. Aradottir S., Olsson B.L., Methodological modifications on quantification of phosphatidylethanol in blood from humans abusing alcohol, using high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. *BMC Biochemistry* 2005; (6): 18, doi: 10.1186/1471-2091-6-18
4. Литвинова Е.С., Сорокин А.В., Долгарева С.А., Бушмина О.Н., Харченко А.В., Конопля Н.А. Белки и липиды мембраны эритроцитов при острой и хронической алкогольной интоксикации. *Современные проблемы науки и образования* 2017; (2): 115.
5. Hahn J.A., Anton R.F., Javors M.A. The formation, elimination, interpretation, and future research needs of phosphatidylethanol for research studies and clinical practice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2016; 40(11): 2292-2295.
6. Петухов А.Е., Надеждин А.В., Bogstrand S.T., Брюн А.Е., Раменская Г.В., Кошкина Е.А., Мельник Е.В., Смирнов А.В., Тетенова Е.Ю. Сравнительный анализ методик определения фосфатидилэтанола в крови как биомаркера злоупотребления алкоголем. *Судебно-медицинская экспертиза* 2017; (5): 23-26, doi: 10.17116/sudmed201760523-26
7. Nalesso A., Viel G., Cecchetto G., Mioni D., Pessa G., Favretto D., Ferrara S.D. Quantitative profiling of phosphatidylethanol molecular species in human blood by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2011; 1218:8423-8431, doi: 10.1016/j.chroma.2011.09.068
8. Kwak H.S., Han J.Y., Ahn H.K., Kim M.H., Ryu H.M., Kim M.Y., Chung H.J., Cho D.H., Shin C.Y., Velazquez-Armenta E.Y., Nava-Ocampo A.A. Blood levels of phosphatidylethanol in pregnant women reporting positive alcohol ingestion, measured by an improved LC-MS/MS analytical method. *Clinical Toxicology* 2012; 50(10): 886-891, doi: 10.3109/15563650.2012.744997
9. Kummer N., Ingels A.S., Wille S.M., Hanak C., Verbanck P., Lambert W.E., Samyn N., Stove C.P. Quantification of phosphatidylethanol 16:0/18:1, 18:1/18:1, and 16:0/16:0 in venous blood and venous and capillary dried blood spots from patients in alcohol withdrawal and control volunteers. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2016; 408(3): 825-838, doi: 10.1007/s00216-015-9169-1
10. Nalesso A., Viel G., Cecchetto G., Frison G., Ferrara S.D. Analysis of the alcohol biomarker phosphatidylethanol by NACE with on-line ESI-MS. *Electrophoresis* 2010; 31(7): 1227-1233, doi: 10.1002/elps.200900430
11. Oppolzer D., Barroso M., Gallardo E. Bioanalytical procedures and developments in the determination of alcohol biomarkers in biological specimens. *Bioanalysis* 2016; 8(3): 229-251, doi: 10.4155/bio.15.240
12. Luginbühl M., Stöth F., Schröck A., Gaugler S., Weinmann W. Quantitative determination of phosphatidylethanol in dried blood spots for monitoring alcohol abstinence. *Nature Protocols* 2021; 16(1): 283-308, doi: 10.1038/s41596-020-00416
13. Zhang X., Zheng F., Lin Z., Johansen S., Yu T., Liu Y., Huang Z., Li J., Yan J., Rao Y. Simultaneous determination of ethanol's four types of non-oxidative metabolites in human whole blood by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2017; 963:68-75, doi: 10.1016/j.aca.2017.01.040
14. Duarte M., Jagadeesan K.K., Billing J., Yilmaz E., Laurell T., Ekstrom S. Solid-phase extraction of the alcohol abuse biomarker phosphatidylethanol using newly synthesized polymeric sorbent materials containing quaternary heterocyclic groups. *Journal of Chromatography A* 2017; 1519:1-8, doi: 10.1016/j.chroma.2017.08.051

15. Berg T., Eliassen E., Jorgenrud B., Kabashi S., Petukhov A.E., Bogstrand S.T. Determination of phosphatidylethanol 16:0/18:1 in whole blood by 96-well supported liquid extraction and UHPLC-MS/MS. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2019; 33, doi: 10.1002/jcla.22631
16. White D., O'Halloran S.J., Salman S.M., Macquillan G., Joyce D.A. Validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for erythrocyte phosphatidylethanol revealing critical considerations for its use as a clinical biomarker. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 2022; 1192: 123134, doi: 10.1016/j.jchromb.2022.123134
17. Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, U.S. Dep Heal. Hum. Serv. 2001, P. 4–10. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* <http://www.labcompliance.de/documents/FDA/FDA-Others/Laboratory/f-507-bioanalytical-4252fml.pdf> (дата обращения 14.09.2022).

Development and Validation of a Method for Quantitative Determination of Phosphatidylethanol in Whole Blood

Petukhov A. E.^{1,2}

PhD (Pharmacy), Head, Chemical and Toxicological Laboratory of the Reference Center for Monitoring the Use of Psychoactive Substances¹; Assistant Professor, A.P. Arzamastsev Chair for Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of A.P. Neljubin Institute for Pharmacy²

Mel'nik E. V.²

PhD (Pharmacy), Head, scientific and educational research center "PHARMA-PREMIUM", A.P. Neljubin Institute for Pharmacy

Nadezhdin A. V.^{1,3}

MD, PhD, Leading Researcher¹; Assistant Professor³

Tetenova E. J.¹

MD, PhD, Leading Researcher

Sukhanova A. M.^{1,2}

PhD (Pharmacy), Chemist-Expert, Chemical-Toxicological Laboratory of the Reference Center for Monitoring the Use of Psychoactive Substances¹; Senior Lecturer A.P. Arzamastsev Chair for Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of A.P. Neljubin Institute for Pharmacy²

Pankratenko E. P.¹

Medical Laboratory Technician, Chemical-Toxicological Laboratory of the Reference Center for Monitoring the Use of Psychoactive Substances

Koshkina E. A.¹

Doctor of Medicine, Professor, Head Researcher

1 – Moscow Research and Practical Centre on Addictions of Moscow Department of Public Health, Moscow, Russian Federation

2 – Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

3 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Petukhov Aleksei; **e-mail:** a-l-e-x4@yandex.ru

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Introduction. Phosphatidylethanol (PEth) is a phospholipid slowly forming in cell membranes as a result of the phospholipase D enzymatic reaction between phosphatidylcholine and ethanol. As a result of the analysis of published scientific papers, high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection is used to

determine phosphatidylethanol as a method with high specificity, accuracy, precision and the ability to determine substances at minimum concentrations, which is fundamental for clinical laboratory diagnostics when monitoring alcohol abuse in the population. **Aim.** The aim of the study was to develop and validate a method for the quantitative determination of a direct marker of alcohol abuse, phosphatidylethanol, in human blood. **Materials and methods.** Phospholipid was quantified by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. **Results of the study and their discussion.** The developed method was validated for the following parameters: selectivity, lower limit of quantitation, linearity, sample transfer, accuracy, precision, matrix effect, stability. The analytical range was 0.0025 $\mu\text{mol/L}$ – 3.0 $\mu\text{mol/L}$; LPCO level PEth 16:0/18:1 0.0025 was equal to $\mu\text{mol/L}$. **Conclusions.** The developed method for the quantitative determination of phosphatidylethanol is suitable for use in laboratory diagnostics in order to monitor the population in the analysis of alcohol abuse.

Keywords: alcohol abuse biomarkers, phosphatidylethanol, HPLC-MS/MS, validation

References

1. Halimova Ju.S., Shokirov B.S. Morfofunkcional'nye osobennosti vnutrennih organov pri hronicheskom alkogolizme. [Morphofunctional features of internal organs in chronic alcoholism]. *Nauchnyj progress [Scientific progress (Russian Federation)]* 2022; 3 (2): 782-789. (In Russ.)
2. Petuhov A.E., Nadezhdin A.V., Bogstrand S.T., Bryun E.A., Ramenskaja G.V., Koshkina E.A., Mel'nik E.V., Smirnov A.V., Tetenova E.Ju. Fosfatidiljetanol kak biomarker zloupotreblenija alkogolem [Phosphatidylethanol as the new alcohol abuse biomarker]. *Narkologija [Narcology]* 2017; (2): 42-47. (In Russ.)
3. Aradottir S., Olsson B.L. Methodological modifications on quantification of phosphatidylethanol in blood from humans abusing alcohol, using high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. *BMC Biochemistry* 2005; (6): 18, doi: 10.1186/1471-2091-6-18
4. Litvinova E.S., Sorokin A.V., Dolgareva S.A., Bushmina O.N., Kharchenko A.V., Konoplyan.A. Belki i lipidy membrany jericitocitov pri ostroj i hronicheskoj alkogol'noj intoksikacii [Proteins and lipids of the erythrocyte membrane in acute and chronic alcohol intoxication]. *Sovremennye problem nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education]* 2017; (2): 115. (In Russ.)
5. Hahn J.A., Anton R.F., Javors M.A. The formation, elimination, interpretation, and future research needs of phosphatidylethanol for research studies and clinical practice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2016; 40(11): 2292-2295.
6. Petuhov A.E., Nadezhdin A.V., Bogstrand S.T., Bryun A.E., Ramenskaja G.V., Koshkina E.A., Mel'nik E.V., Smirnov A.V., Tetenova E.Ju. Sravnitel'nyj analiz metodik opredelenija fosfatidiljetanola v krovi kak biomarkera zloupotreblenija alkogolem [The comparative analysis of the methods for the determination of phosphatidylethanol in blood as a biological marker of alcohol abuse]. *Sudebno-medicinskaja ekspertiza [Forensic-medical Examination]* 2017; (5): 23-26, doi: 10.17116/sudmed201760523-26 (In Russ.)
7. Nalesso A., Viel G., Cecchetto G., Mioni D., Pessa G., Favretto D., Ferrara S.D. Quantitative profiling of phosphatidylethanol molecular species in human blood by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2011; 1218:8423-8431, doi: 10.1016/j.chroma.2011.09.068
8. Kwak H.S., Han J.Y., Ahn H.K., Kim M.H., Ryu H.M., Kim M.Y., Chung H.J., Cho D.H., Shin C.Y., Velazquez-Armenta E.Y., Nava-Ocampo A.A. Blood levels of phosphatidylethanol in pregnant women reporting positive alcohol ingestion, measured by an improved LC-MS/MS analytical method. *Clinical Toxicology* 2012; 50(10): 886-891, doi: 10.3109/15563650.2012.744997.
9. Kummer N., Ingels A.S., Wille S.M., Hanak C., Verbanck P., Lambert W.E., Samyn N., Stove C.P. Quantification of phosphatidylethanol 16:0/18:1, 18:1/18:1, and 16:0/16:0 in venous blood and venous and capillary dried blood spots from patients in alcohol withdrawal and control volunteers. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2016; 408(3): 825-838, doi: 10.1007/s00216-015-9169-1.

10. Nalesso A., Viel G., Cecchetto G., Frison G., Ferrara S.D. Analysis of the alcohol biomarker phosphatidylethanol by NACE with on-line ESI-MS. *Electrophoresis* 2010; 31(7):1227-1233, doi: 10.1002/elps.200900430
11. Oppolzer D., Barroso M., Gallardo E. Bioanalytical procedures and developments in the determination of alcohol biomarkers in biological specimens. *Bioanalysis* 2016; 8(3): 229-251, doi: 10.4155/bio.15.240
12. Luginbühl M., Stöth F., Schröck A., Gaugler S., Weinmann W. Quantitative determination of phosphatidylethanol in dried blood spots for monitoring alcohol abstinence. *Nature Protocols* 2021; 16(1): 283-308, doi: 10.1038/s41596-020-00416
13. Zhang X., Zheng F., Lin Z., Johansen S., Yu T., Liu Y., Huang Z., Li J., Yan J., Rao Y. Simultaneous determination of ethanol's four types of non-oxidative metabolites in human whole blood by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2017; 963:68-75, doi: 10.1016/j.aca.2017.01.040
14. Duarte M., Jagadeesan K.K., Billing J., Yilmaz E., Laurell T., Ekstrom S. Solid-phase extraction of the alcohol abuse biomarker phosphatidylethanol using newly synthesized polymeric sorbent materials containing quaternary heterocyclic groups. *Journal of Chromatography A* 2017; 1519: 1-8, doi: 10.1016/j.chroma.2017.08.051
15. Berg T., Eliassen E., Jorgenrud B., Kabashi S., Petukhov A.E., Bogstrand S.T. Determination of phosphatidylethanol 16:0/18:1 in whole blood by 96-well supported liquid extraction and UHPLC-MS/MS. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2019; 33, doi: 10.1002/jcla.22631.
16. White D., O'Halloran S.J., Salman S.M., Macquillan G., Joyce D.A. Validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for erythrocyte phosphatidylethanol revealing critical considerations for its use as a clinical biomarker. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 2022; 1192: 123134. doi: 10.1016/j.jchromb.2022.123134
17. Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, U.S. Dep Heal. Hum. Serv. 2018, P. 4-10. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf> Accessed: 11.10.2022.

Применение цитизина для лечения табачной зависимости: комментарии к Национальному руководству по профилактике хронических неинфекционных заболеваний

Бельдиев С. Н.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Труфанова Г. Ю.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Медведева И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Егорова И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Березина Е. И.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В Национальном руководстве «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации» (2022) в подразделе «Фармакотерапия табачной зависимости» содержатся недостаточно корректные утверждения о противопоказаниях к применению, эффективности и переносимости цитизина. В настоящей работе представлен подробный разбор этих утверждений.

Ключевые слова: лечение табачной зависимости, цитизин, никотинзаместительная терапия, варениклин

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-13-28

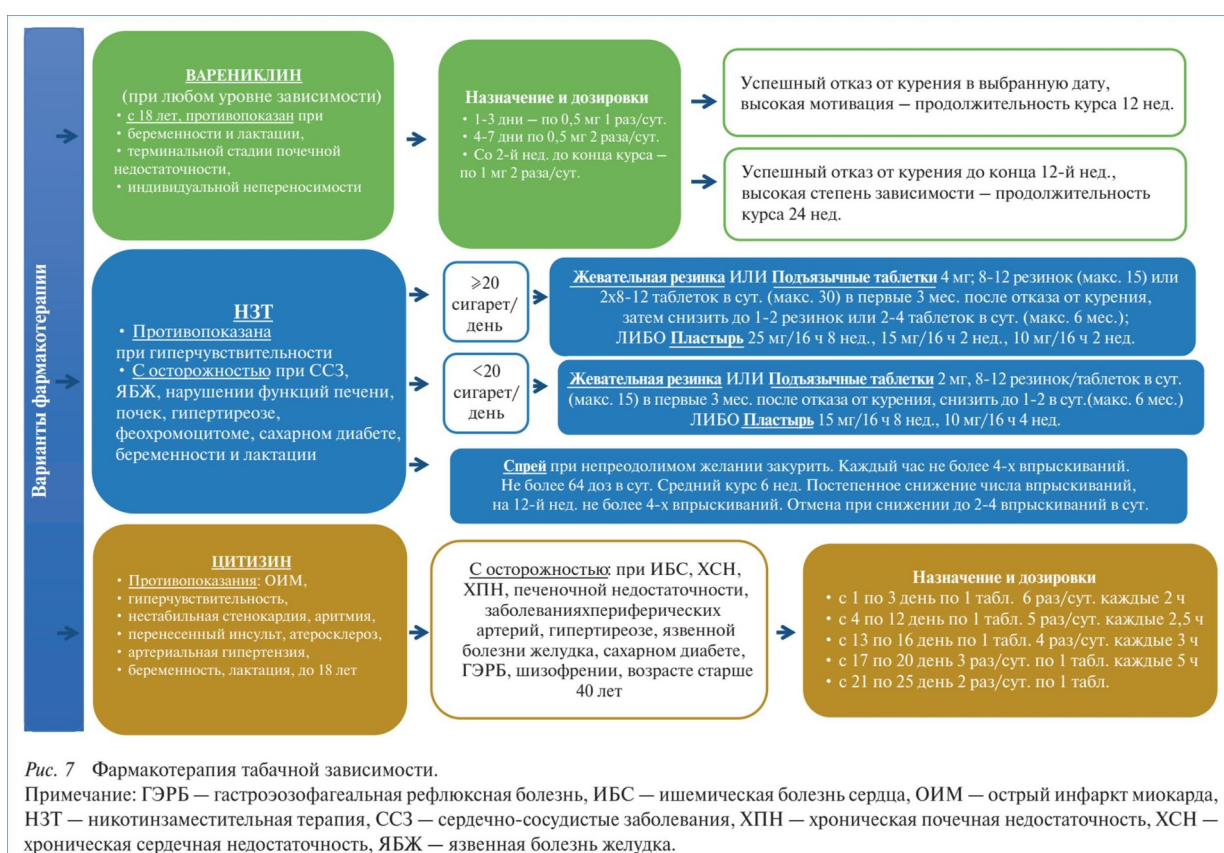
Для цитирования: Бельдиев С. Н., Труфанова Г. Ю., Медведева И. В., Егорова И. В., Березина Е. И., Платонов Д. Ю. Применение цитизина для лечения табачной зависимости: комментарии к Национальному руководству по профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Медицина* 2022; 10(3): 13-28.

Введение

В 2022 г. опубликовано Национальное руководство по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), разработанное экспертами Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) [1]. Значительное место в документе отведено проблеме курения и рекомендациям по отказу от курения, в том числе рекомендациям по медикаментозному лечению табачной зависимости. В

подразделе «Фармакотерапия табачной зависимости» отмечается, что «научно-обоснованные лекарственные вмешательства включают никотинзаместительную терапию (НЗТ), варениклин, цитизин и бупропион (бупропион в России не зарегистрирован как препарат для лечения табачной зависимости)» [1]. Далее в тексте подраздела и на рисунке с одноименным названием подробно представлены НЗТ, варениклин и цитизин. Как следует из рисунка (рис. 1), противопоказаниями к приему цитизина, в отличие от НЗТ и варениклина, являются многие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, аритмия, перенесенный инсульт, атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) [1].

Рис. 1. Рисунок «Фармакотерапия табачной зависимости» из Национального руководства по профилактике ХНИЗ (2022) [1]



При этом об эффективности и переносимости цитизина в тексте подраздела сообщается следующее:

«У курильщиков 15 и более сигарет в день цитизин увеличивает уровень 6-12 мес. продолжительного воздержания от табака на 6 пунктов (95% ДИ: 4-9) по сравнению с плацебо. По данным метаанализа эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами, правда, с большими побочными желудочно-кишечными явлениями» [1].

Рассмотрим, насколько корректны приведенные утверждения.

Сердечно-сосудистые заболевания, при которых прием цитизина противопоказан

На рисунке и в тексте подраздела нет ссылки на источник, из которого заимствованы перечни противопоказаний к приему цитизина и состояний, при которых цитизин применяется с осторожностью. Вместе с тем, соответствующая ссылка есть в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ – в двух методических пособиях 2019 г. [2,3] и в журнальной статье 2019 г. [4], в которой приведен такой же рисунок, как в Национальном руководстве. В трех этих работах перечни противопоказаний к приему цитизина и состояний, при которых он назначается с осторожностью, сопровождаются ссылками на один источник – инструкцию по медицинскому применению препарата Табекс (международное непатентованное наименование – цитизин), размещенную в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации [5].

Сравнение с инструкцией выявляет, что два из шести ССЗ, при которых прием цитизина противопоказан, представлены на рисунке в Национальном руководстве и в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ недостаточно точно. В инструкции к Табексу сообщается, что противопоказанием к его приему является «недавно перенесенный инсульт (в течение 1 месяца перед началом применения препарата)» [5]. В зарубежных инструкциях к препаратам цитизина (Asmoken, Citidaron, Novynta и др.) в разделе «Противопоказания» тоже говорится о недавно перенесенном инсульте (a history of recent stroke) [6-8]. На рисунке в Национальном руководстве (рис. 1), как и в публикациях 2019 г., в списке противопоказаний к приему цитизина значится просто «перенесенный инсульт» [1-4], без уточнений «недавно» и/или «в течение 1 месяца перед началом применения препарата». В результате у читателя может сложиться впечатление, что инсульт является противопоказанием к назначению цитизина независимо от срока, прошедшего с момента его развития.

В инструкции к Табексу в разделе «Противопоказания» числится «тяжелая артериальная гипертензия», а в разделе «С осторожностью» – «повышенное артериальное давление» (АД) [5]. В инструкции не уточняется, что подразумевается под тяжелой АГ. В некоторых зарубежных инструкциях (например, к препарату Desmoxan) указано, что цитизин не следует принимать при неконтролируемой АГ (систолическом АД >179 мм рт.ст. или диастолическом АД >109 мм рт.ст.) [9]. В других зарубежных инструкциях (например, к препаратам Asmoken, Citidaron и Novynta) АГ не входит в число противопоказаний и включена только в перечень состояний, при которых цитизин следует принимать с осторожностью [6-8]. На рисунке в Национальном руководстве, как и в трех публикациях 2019 г., в списке противопоказаний фигурирует просто «артериальная гипертензия», без определения «тяжелая», а среди состояний, при которых цитизин назначается с осторожностью, отсутствует «повышенное АД» [1-4]. В результате читатель может прийти к ошибочному заключению о том, что АГ является противопоказанием к применению цитизина независимо от степени повышения АД.

Остальные четыре ССЗ, при которых прием цитизина противопоказан (ОИМ, нестабильная стенокардия, аритмия, атеросклероз), представлены на рисунке в Национальном руководстве и в трех публикациях 2019 г. в соответствии с инструкцией к Табексу. Однако следует учитывать, что в зарубежных инструкциях к препаратам цитизина противопоказанием к его приему считаются «клинически значимые аритмии» (clinically significant arrhythmias) [6-8], тогда как в инструкции к Табексу указана просто «аритмия сердца» [5]. Отсутствие определения «клинически значимая» в отечественной инструкции, в процитировавших ее публикациях 2019 г. и на рисунке в Национальном руководстве 2022 г. может способствовать распространению ошибочного представления о том, что противопоказанием к применению цитизина является любая аритмия, в том числе клинически незначимая, например, единичная экстрасистолия.

Еще одна особенность инструкции к Табексу состоит в том, что в ней в перечень противопоказаний входит атеросклероз [5]. И одновременно с этим в перечень состояний, при которых цитизин можно использовать с осторожностью, включены «другие формы ишемической болезни сердца» (ИБС), в частности «стабильная стенокардия» и «бессимптомная (тихая) ишемия миокарда», а также «облитерирующие артериальные заболевания» [5]. В зарубежных инструкциях такого противоречия нет. В них в разделе «Противопоказания» атеросклероз отсутствует и упоминается он только в числе состояний, при которых цитизин назначается с осторожностью (with caution in case of ischemic heart disease, <...>, atherosclerosis and other peripheral vascular diseases <...>) [6-8]. На рисунке в Национальном руководстве (рис. 1), как и в трех публикациях 2019 г., противоречивые сведения из инструкции к Табексу воспроизведены без надлежащей коррекции и атеросклероз включен в перечень противопоказаний, что может препятствовать назначению цитизина пациентам с атеросклеротическими ССЗ (ИБС, заболеваниями периферических артерий), перечисленными в рубрике «С осторожностью».

Необходимо добавить, что согласно ГРЛС, Табекс зарегистрирован в России в начале 2010 г., и с тех пор в инструкции к препарату содержание большинства разделов, включая «Противопоказания» и «С осторожностью» не обновлялось [5]. Начиная с 2020 г. в России зарегистрированы и другие препараты цитизина (Ресигар А, Стопадикс, Табенова и др.) [10-12]. В инструкциях к ним большинство разделов, в том числе «Противопоказания» и «С осторожностью», повторяют по содержанию соответствующие разделы инструкции к Табексу [5,10-12]. Ранее нами неоднократно показано, что отечественные инструкции могут уступать зарубежным по своевременности обновления и/или точности данных [13-17]. В связи с этим использование отечественных инструкций как единственного источника сведений об особенностях применения того или иного лекарственного средства представляется неоправданным.

Эффективность и переносимость цитизина по сравнению с другими препаратами

Утверждение о том, что *«по данным метаанализа эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами, правда, с большими побочными желудочно-кишечными явлениями»*, подкреплено в Национальном руководстве 2022 г. ссылкой на работу Р. Најек и соавт. [18].

Работа опубликована в 2013 г. и в ней представлены результаты двух метаанализов эффективности цитизина [18]. В первый авторы включили два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования 2008 и 2011 гг. [19,20], а также пять выполненных в 1968-2004 гг. исследований менее высокого методологического качества, в том числе два нерандомизированных, в четырех из которых цитизин сравнивался с плацебо и в одном – с отсутствием медикаментозной терапии [21-25]. Во второй метаанализ вошли только рандомизированные плацебо-контролируемые исследования 2008 и 2011 гг. [19,20].

Согласно результатам первого метаанализа, прием цитизина сопровождался увеличением частоты отказа от курения в 1,57 раза по сравнению с контролем: относительный «риск» (ОР) в пользу цитизина – 1,57; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) – 1,42-1,74 [18]. Согласно результатам второго метаанализа, цитизин повышал частоту отказа от курения в 3,29 раза по сравнению с плацебо: ОР – 3,29, 95% ДИ – 1,84-5,90 [18].

В разделе «Обсуждение» авторы отмечают, что полученные ими значения ОР эффективности цитизина (1,57 и 3,29) не ниже, чем у других препаратов [18]. И в подтверждение этого тезиса приводят данные трех Кокрановских метаанализов 2007-2012 гг. [26-28], продемонстрировавших, что по сравнению с плацебо показатели ОР эффективности НЗТ, бупропиона и варениклина составляют соответственно 1,58 (95% ДИ 1,50-1,66), 1,69 (95% ДИ 1,53-1,85) и 2,27 (95% ДИ 2,02-2,55) [18].

Как видим, с формальной точки зрения, приведенное в Национальном руководстве утверждение о том, что *«эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами»*, соответствует тому, о чем говорится в работе Р. Најек и соавт. Вместе с тем, работа содержит лишь косвенные сравнения, но в ней нет результатов исследований, в которых бы цитизин напрямую сравнивался с НЗТ, бупропионом или варениклином. Поэтому представленные в работе данные не могут рассматриваться как убедительное доказательство того, что эффективность цитизина сопоставима с другими фармакологическими препаратами.

Приведенное в Национальном руководстве утверждение об эффективности цитизина, сравнимой с другими препаратами, завершается фразой *«правда, с большими побочными*

желудочно-кишечными явлениями» [1]. Эта фраза может быть ошибочно воспринята читателем как указание на то, что в работе Р. Најек и соавт. содержатся данные, свидетельствующие о худшей переносимости цитизина по сравнению с другими препаратами. Помимо двух метаанализов эффективности, авторы работы выполнили также метаанализ безопасности цитизина, включив в него два исследования 2008 и 2011 гг. [19,20] и два из шести исследований более раннего периода [23,25]. Согласно результатам метаанализа, цитизин чаще, чем плацебо, вызывал желудочно-кишечные симптомы (преимущественно тошноту): ОР 1,76, 95% ДИ 1,28-2,42 [18]. В разделе «Обсуждение» эти показатели, в отличие от показателей эффективности цитизина, не сравниваются с показателями других препаратов [18].

В период после опубликования работы Р. Најек и соавт. (2013) появились результаты трех рандомизированных исследований, в одном из которых цитизин сравнивался с НЗТ (N. Walker и соавт., 2014) [29], а в двух других – с варениклином (R.J. Courtney и соавт., 2021; N. Walker и соавт., 2021) [30,31].

В исследовании N. Walker и соавт. (2014) пациенты группы цитизина получали препарат по стандартной схеме (рис. 1) в течение 25 дней, а пациенты группы сравнения – комбинированную НЗТ (никотиновые пластыри в сочетании с жевательной резинкой или леденцами) в течение 8 недель [29]. Частота воздержания от курения через 6 месяцев составила 21,8% в группе цитизина и 15,2% в группе НЗТ: абсолютная разница в пользу цитизина (21,8% – 15,2% = 6,6%) статистически значима ($p = 0,002$); ОР 1,4, 95% ДИ 1,1-1,8 [29]. Тошнота с рвотой чаще регистрировались в группе цитизина (4,6%), чем в группе НЗТ (0,3%); величины p и/или ОР авторы не приводят [29].

В исследовании R.J. Courtney и соавт. (2021) пациенты группы цитизина получали препарат по стандартной схеме (рис. 1) в течение 25 дней, а пациенты группы сравнения – варениклин по стандартной схеме (рис. 1) в течение 12 недель [30]. Частота воздержания от курения через 6 месяцев составила 11,7% в группе цитизина и 13,3% в группе варениклина: абсолютная разница в пользу варениклина (1,6%) статистически значима ($p = 0,03$); величину ОР авторы не приводят [30]. Тошнота реже регистрировалась в группе цитизина (10,9%), чем в группе варениклина (27,2%); величины p и/или ОР авторы не приводят [30].

В исследовании N. Walker и соавт. (2021) пациенты группы цитизина получали препарат по стандартной схеме (рис. 1) в течение 25 дней, а с 26-го дня до конца 12-й недели – в поддерживающей дозе по 1 таблетке (1,5 мг) 2 раза в день. Пациенты группы сравнения принимали варениклин по стандартной схеме (рис. 1) в течение 12 недель [31]. Частота воздержания от курения через 6 месяцев составила 12,2% в группе цитизина и 7,9% в группе варениклина, но абсолютная разница в пользу цитизина (4,3%) не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,17$); ОР 1,55, 95% ДИ 0,97-2,46 [31]. Тошнота реже регистрировалась в группе цитизина (22,5%), чем в группе варениклина (39,1%); величины p и/или ОР авторы не приводят [31].

Таким образом, результаты прямых сравнительных исследований 2014 и 2021 гг. свидетельствуют о том, что стандартная 25-дневная терапия цитизином по эффективности превосходит 8-недельную комбинированную НЗТ и несколько уступает 12-недельной терапии варениклином. При этом нестандартная (продленная до 12 недель) терапия цитизином, по меньшей мере, столь же эффективна как 12-недельная терапия варениклином, а возможно, и превосходит последнюю по эффективности. Тошноту, иногда с рвотой, но, как правило, без рвоты цитизин вызывает чаще, чем комбинированная НЗТ, и реже, чем варениклин.

Эффективность цитизина по сравнению с плацебо

Об эффективности НЗТ и варениклина в Национальном руководстве 2022 г. сообщается следующее:

«Комбинирование разных лекарственных форм НЗТ: например, препаратов медленного и длительного действия (пластыри) с препаратами быстрого и короткого действия (таблетки, жевательная резинка) может увеличить вероятность отказаться от курения от 2 до 3 раз по сравнению с теми, кто не получал лекарственной терапии. Комбинация разных форм НЗТ более эффективна, чем НЗТ в моноформе... Варениклин может от 2 до 3 раз увеличить шансы курильщика успешно отказаться от курения в течение года» [1].

В отличие от комбинированной НЗТ и варениклина, количественные показатели эффективности цитизина представлены не в относительных величинах, а в неких «пунктах»:

«У курильщиков 15 и более сигарет в день цитизин увеличивает уровень 6-12 мес. продолжительного воздержания от табака на 6 пунктов (95% ДИ: 4-9) по сравнению с плацебо» [1].

Данное утверждение подкреплено в руководстве ссылкой на работу T. Karnieg и X. Wang (2018) [32]. Однако в ней нет таких сведений, но при этом кратко представлены результаты исследования N. Walker и соавт. (2014) [29], свидетельствующие о том, что по эффективности цитизин превосходит комбинированную НЗТ.

Таким образом, литературный источник, на который ссылаются авторы Национального руководства, не только не содержит сведений о «6 пунктах», но и противоречит приведенному в руководстве утверждению о том, что эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами.

Такое же утверждение, как в Национальном руководстве 2022 г., только с уточнением, что речь идет о 6 процентных пунктах, встречается и в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ: в упомянутых ранее методических пособиях и журнальной статье 2019 г. [2-4], а также в журнальных статьях 2016 и 2017 гг. [33,34]. В методических пособиях оно сопровождается ссылками на работу К. Cahill и соавт. (2012) [28], в статьях 2019 и 2016 гг. – ссылками на работу D. Vinnikov и соавт. (2008) [19], а в статье 2017 г. – ссылкой на работу Р. Bader и соавт. (2009) [35]. Однако ни в одной из указанных работ нет сведений об эффективности цитизина, превышающей эффективность плацебо на 6 процентных пунктов (95% ДИ: 4-9).

Поиск в базах данных PubMed и в системе Google Scholar показывает, что первоисточником этих сведений является работа R. West и соавт. [36]. Хотя работа опубликована в сентябре 2015 г., ее рукопись поступила в редакцию журнала в декабре 2014 г. [36]. Поэтому в ней не нашли отражения результаты прямого сравнительного исследования N. Walker и соавт. «цитизин против комбинированной НЗТ», опубликованные тогда же, в декабре 2014 г. [29].

В работе R. West и соавт. представлены показатели эффективности нелекарственных и лекарственных методов лечения табачной зависимости, для расчета которых авторы использовали данные Кокрановских систематических обзоров [26-28,37-40 и др.]. Показатели представляют собой абсолютную разницу в процентах (процентных пунктах – *percentage points*) между частотой 6-12 месячного воздержания от курения в группах вмешательства и контроля. Для большинства вмешательств, за исключением комбинированной НЗТ, авторы помимо средней величины различий рассчитали также ее 95%-й ДИ.

Согласно расчетам, среди нелекарственных вмешательств наиболее эффективной оказалась групповая поведенческая терапия, которая по сравнению с кратким советом врача или печатными материалами по самопомощи увеличивала частоту непрерывного 6-12 месячного воздержания от курения на 5 (95% ДИ 4-7) процентных пунктов [36]. Из лекарственных вмешательств наибольшую эффективность по сравнению с плацебо продемонстрировали комбинированная НЗТ и варениклин, повышавшие частоту 6-12 месячного воздержания от курения в среднем на 11 и 15 (95% ДИ 13-17) процентных пунктов соответственно [36]. Менее выраженные преимущества перед плацебо показали НЗТ в моноформе и бупропион – 6 (95% ДИ 6-7) и 7 (95% ДИ 6-9) процентных пунктов соответственно [36]. Практически такую же эффективность продемонстрировал и цитизин, о чем в работе сообщается следующим образом:

«При использовании курильщиками 15 или более сигарет в день цитизин, как было обнаружено в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, увеличивает показатели непрерывного воздержания от курения в течение 6-12 месяцев на 6 процентных пунктов (95% ДИ = 4-9) по сравнению с плацебо» [36].

В оригинале: «*When used by smokers of 15 or more cigarettes per day, cytisine has been found in multiple RCTs to increase 6-12-month continuous abstinence rates by 6 percentage points (95% CI = 4-9) compared with placebo*») [36].

Комментируя полученные результаты, R. West и соавт. в разделе «Обсуждение» отмечают, что для прекращения курения наиболее эффективным вмешательством является поведенческая поддержка в сочетании с комбинированной НЗТ или варениклином [36].

Однако результаты прямых сравнительных исследований оказались не такими, как можно было бы ожидать, исходя из данных, приведенных в работе R. West и соавт. Как уже отмечалось в предыдущем разделе, по частоте 6-месячного воздержания от курения цитизин при приеме по стандартной схеме превзошел комбинированную НЗТ на 6,6 процентных пунктов [29] и лишь ненамного (на 1,6 процентных пунктов) уступил варениклину [30]. Причем при продленной схеме приема цитизин продемонстрировал тенденцию к большей (на 4,3 процентных пунктов) эффективности, чем варениклин [31].

Таким образом, первоисточником утверждения об эффективности цитизина по сравнению с плацебо является работа, в которой комбинированная НЗТ и варениклин выделены как наиболее эффективные методы фармакотерапии терапии табачной зависимости. И в Национальном руководстве 2022 г., и в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ это утверждение снабжено некорректными библиографическими ссылками, но в Национальном руководстве, в отличие от предыдущих публикаций, ссылка ведет к работе, в которой цитизин охарактеризован как более эффективный препарат, чем НЗТ. При этом в Национальном руководстве утверждается, что эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами. Указанные противоречия остались незамеченными, поскольку утверждение о «6 пунктах», по-видимому, было заимствовано из предыдущих публикаций или иных авторских материалов, а проверка, соответствует ли оно содержанию работы T. Karnieg и X. Wang (2018) [32], не выполнялась. Ранее нами показано, что одна из причин появления в отечественных согласительных документах недостаточно корректных сведений о лекарственных препаратах – использование авторами вторичных библиографических источников без непосредственного обращения к «цитируемым» работам [41,42].

Заключение

Приведенные в Национальном руководстве по профилактике ХНИЗ утверждения о противопоказаниях к приему, эффективности и переносимости цитизина недостаточно корректны, что необходимо учитывать при использовании руководства в практической работе.

Литература

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Защита здоровья женщин от воздействия табачного дыма, профилактика и лечение потребления табака и табачной зависимости у женщин. Воронеж: ООО «Канцтовары»; 2019. Режим доступа: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/zashhita-zdorovya-zhenshhin-ot-vozdeystviya-tabachnogo-dyma-profilaktika-i-lechenie-potrebleniya-tabaka-i-tabachnoj-zavisimosti-u-zhenshhin.pdf> (дата обращения: 13.07.2022).
3. Драпкина О.М., Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шепель Р.Н. Организация и оказание медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака. Воронеж: ООО «Канцтовары»; 2019. Режим доступа: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/organizaciya-i-okazanie-meditsinskoj-pomoshhi-napravlennoj-na-prekrashhenie-potrebleniya-tabaka.pdf> (дата обращения: 13.07.2022).
4. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы оказания помощи курящим в системе здравоохранения. «Позвольте спросить: Вы курите?» *Профилактическая медицина* 2019; 22(3): 57-72, doi: 10.17116/profmed20192203157.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Табекс (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 05.02.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=906af015-1acf-44ba-ac8f-c65664a21433&t= (дата обращения: 13.07.2022).
6. Asmoken (international name: cytisine): summary of product characteristics. Режим доступа: <https://myhealthbox.eu/en/asmoken/4425544> (дата обращения: 13.07.2022).
7. Citidaron (international name: cytisine): summary of product characteristics. Режим доступа: <https://myhealthbox.eu/en/citidaron-15-mg-tablets/4817416> (дата обращения: 13.07.2022).
8. Novynta (international name: cytisine): summary of product characteristics. Режим доступа: <https://myhealthbox.eu/en/novynta-15-mg-tablets/6377180> (дата обращения: 07.13.2022).
9. Desmoxan (international name: cytisine): package insert. Режим доступа: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/Desmoxan.pdf> (дата обращения: 07.13.2022).
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ресигар А (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 09.10.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ac7965-0345-4df7-8ce8-4b33fa2d6585 (дата обращения: 13.07.2022).
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стопадикс (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 23.08.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aacbd53-bbce-403f-a06d-6eb9a2108623 (дата обращения: 13.07.2022).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Табенова (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 25.04.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbb132b9-a14f-47b7-91fb-18a066c98d50 (дата обращения: 13.07.2022).

13. Бельдиев С.Н., Андреева Е.В., Березина Е.И., Егорова И.В., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Почему никорандил не рассматривается как антиангинальный препарат первой линии. *Медицина* 2020; 8(3): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-25-47
14. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Колбасников С.В. Мифы о лекарственных взаимодействиях Джозамицина. *Медицина* 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30
15. Петрова Е.Д., Платонова М.Д., Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Описание ulcerогенных эффектов никорандила в европейской и отечественной инструкциях по медицинскому применению препарата. Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Тверь, 22 сентября 2018 г.). Тверь, 2019. С. 314-317.
16. Бельдиев С.Н. Взаимодействие ривароксабана с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с фибрилляцией предсердий: terra incognita. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(1): 101-105, doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-101-105
17. Бельдиев С.Н. Практические аспекты применения апиксабана в клинической практике: продолжение темы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(5): 543-547, doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-543-547
18. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68(11): 1037-1042, doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035
19. Vinnikov D., Brimkulov N., Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of Smoking Cessation* 2008; 3(1): 57-62, doi: 10.1375/jsc.3.1.57
20. West R., Zatonski W., Cedzynska M., Lewandowska D., Pazik J., Aveyard P., et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1193-1200, doi: 10.1056/NEJMoa1102035
21. Paun D., Franze J. Raucherentwöhnung mit cytisinhaltigen "Tabex"-Tabletten. *Das Deutsche Gesundheitswesen* 1968; 23(44): 2088-2091.
22. Scharfenberg G., Benndorf S., Kempe G. Cytisin (Tabex) als medikamentöse Raucherentwöhnungshilfe. *Das Deutsche Gesundheitswesen* 1971; 26(10): 463-465.
23. Schmidt F. Medikamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. Bericht über Versuche an über 5000 Rauchern im Doppelblindversuch. *MMW, Münchener medizinische Wochenschrift* 1974; 116(11): 557-564.
24. Маракулин В.С., Комаров В.М., Чуприн В.В. Об опыте лечения никотинизма. *Военно-медицинский журнал* 1984; 1: 55-58.
25. Monova A., Monova D., Petrov V., Peneva E., Todorova M., Petrova M. Final report on double blind, placebo controlled, randomized clinical study for evaluation of efficacy, safety and tolerability of Tabex in patients with chronic nicotine (tabacism): TAB-SPH-04014. Sopharma plc unpublished report, 2004.
26. Stead L.F., Perera R., Bullen C., Mant D., Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD000146, doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub3
27. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000031, doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub3
28. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006103, doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub6

29. Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2353-2362, doi: 10.1056/NEJMoa1407764
30. Courtney R.J., McRobbie H., Tutka P., Weaver N.A., Petrie D., Mendelsohn C.P., et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(1): 56-64, doi: 10.1001/jama.2021.7621
31. Walker N., Smith B., Barnes J., Verbiest M., Parag V., Pokhrel S., et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction* 2021; 116(10): 2847-2858, doi: 10.1111/add.15489
32. Karnieg T., Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ* 2018; 190(19): E596, doi: 10.1503/cmaj.171371
33. Гамбарян М.Г. Хронические респираторные заболевания и потребление табака. Обзор. *Медицинский совет* 2016; (17): 144-152, doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152
34. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Хроническая обструктивная болезнь легких и курение табака: принципы и пути профилактики (обзор). *Профилактическая медицина* 2017; 20(5): 74-82, doi: 10.17116/profmed201720574-82
35. Bader P., McDonald P., Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tob Control* 2009; 18(1): 34-42, doi: 10.1136/tc.2008.025635
36. West R., Raw M., McNeill A., Stead L., Aveyard P., Bitton J., et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction* 2015; 110(9): 1388-1403, doi: 10.1111/add.12998
37. Stead L.F., Buitrago D., Preciado N., Sanchez G., Hartmann-Boyce J., Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD000165, doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4
38. Hartmann-Boyce J., Lancaster T., Stead L.F. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD001118, doi: 10.1002/14651858.CD001118.pub3
39. Stead L.F., Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001007, doi: 10.1002/14651858.CD001007.pub2
40. Stead L.F., Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009670, doi: 10.1002/14651858.CD009670.pub2
41. Платонов Д.Ю., Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Лаздин О.А., Березина Е.И., Андреева Е.В. и др. Первые российские клинические рекомендации по ведению больных с коморбидной патологией: оцениваем уровень доказательности. *Верхневолжский медицинский журнал* 2018; 17(3): 23-32.
42. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11, doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11.

Cytisine Use for Tobacco Addiction Treatment: Comments on the Russian Guidelines for Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases

Bel'diev S. N.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Trufanova G. Yu.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Medvedeva I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Egorova I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Berezina E. I.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Platonov D. Yu.

MD, PhD, MPH, Head, Chair of therapy and cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: Bel'diev Sergey; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The National guidelines "2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation" in the subsection "Pharmacotherapy of tobacco dependence" contain insufficiently correct statements about contraindications for use, efficacy and tolerability of cytosine. This paper presents a detailed analysis of these statements.

Keywords: tobacco dependence treatment, cytosine, nicotine replacement therapy, varenicline

References

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M., et al. Profilaktika hronicheskikh neinfekcionnykh zabolevanij v Rossijskoj Federacii. Nacional'noe rukovodstvo 2022 [2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235. (In Russ.)
2. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Zashhita zdorov'ja zhenshhin ot vozdejstviya tabachnogo dyma, profilaktika i lechenie potrebleniya tabaka i tabachnoj zavisimosti u zhenshhin [Protecting women's health from exposure to tobacco smoke, preventing and treating tobacco use and tobacco dependence in women]. Voronezh: Kanctovary; 2019. Available at: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/zashhita-zdorovya-zhenshhin-ot-vozdejstviya-tabachnogo-dyma-profilaktika-i-lechenie-potrebleniya-tabaka-i-tabachnoj-zavisimosti-u-zhenshhin.pdf>. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
3. Drapkina O.M., Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Shepel R.N. Organizacija i okazanie medicinskoj pomoshhi, napravlennoj na prekrashhenie potrebleniya tabaka, lechenie tabachnoj zavisimosti i posledstvij potrebleniya tabaka [Organization and provision of medical care aimed at cessation of tobacco consumption, treatment of tobacco dependence and the consequences of tobacco consumption]. Voronezh: Kanctovary; 2019. Available at: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/organizacija-i-okazanie-meditsinskoj-pomoshhi-napravlennoj-na-prekrashhenie-potrebleniya-tabaka.pdf>. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)

4. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Algoritmy okazaniya pomoshhi kurjashhim v sisteme zdavoohranenija. «Pozvol'te sprositi': Vy kurite?» [Algorithms for smoking-cessation support in health care. «Let me ask You: do You smoke?»]. *Profilakticheskaja medicina [The Russian Journal of Preventive Medicine]* 2019; 22(3): 57-72, doi: 10.17116/profmed20192203157. (In Russ.).
5. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Tabeks (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 05.02.2010 [Tabex (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: February 5, 2010]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=906af015-1acf-44ba-ac8f-c65664a21433&t=. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
6. Asmoken (international name: cytisine): summary of product characteristics. Available at: <https://myhealthbox.eu/en/asmoken/4425544>. Accessed: 07.13.2022.
7. Citidaron (international name: cytisine): summary of product characteristics. Available at: <https://myhealthbox.eu/en/citidaron-15-mg-tablets/4817416>. Accessed: 07.13.2022.
8. Novynta (international name: cytisine): summary of product characteristics. Available at: <https://myhealthbox.eu/en/novynta-15-mg-tablets/6377180>. Accessed: 07.13.2022.
9. Desmoxan (international name: cytisine): package insert. Available at: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/Desmoxan.pdf>. Accessed: 07.13.2022.
10. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Resigar A (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 09.10.2020 [Recigar A (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: October 9, 2020]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ac7965-0345-4df7-8ce8-4b33fa2d6585. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
11. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Stopadiks (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 23.08.2021 [Stopadix (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: August 23, 2021]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aacbd53-bbce-403f-a06d-6eb9a2108623. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
12. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Tabenova (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 25.04.2022 [Tabenova (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: April 25, 2022]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbb132b9-a14f-47b7-91fb-18a066c98d50. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
13. Bel'diev S.N., Andreeva E.V., Berezina E.I., Egorova I.V., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Pochemu nikorandil ne rassmatrivaetsja kak antianginal'nyj preparat pervoj linii [Why nicorandil is not considered to be the first-line antianginal drug]. *Medicina [Medicine]* 2020; 8(3): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-25-47. (In Russ.)
14. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Kononova A.G., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Kolbasnikov S.V. Mify o lekarstvennyh vzaimodejstvijah Dzhozamicina [Myths about drug interactions of Josamycin]. *Medicina [Medicine]* 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30. (In Russ.)
15. Petrova E.D., Platonova M.D., Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Opisanie ul'cerogennyh effektorov nikorandila v evropejskoj i otechestvennoj instrukcijah po medicinskomu primeneniju preparata [Description of nicorandil-induced ulceration in European and Russian instructions for the medical use of the drug]. Molodezh' i medicinskaja nauka: stat'i VI Vserossijskoj mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem (Tver', 22 sentjabrja 2018 g.) [Youth and medical science: articles of VI Russian interuniversity scientific and practical conference of young scientists with international participation (Tver, September 22, 2018)]. Tver', 2019. P. 314-317. (In Russ.)

16. Bel'diev S.N. Vzaimodejstvie rivaroksabana s amiodaronom, verapamilom i diltiazemom u pacientov s fibrillaciej predserdij: terra incognita [Interaction of rivaroxaban with amiodarone, verapamil and diltiazem in patients with atrial fibrillation: terra incognita]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2016; 12(1): 101-105, doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-101-105. (In Russ.)
17. Bel'diev S.N. Prakticheskie aspekty primenenija apiksabana v klinicheskoj praktike: prodolzhenie temy [Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2015; 11(5): 543-547, doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-543-547. (In Russ.)
18. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68(11): 1037-1042, doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035
19. Vinnikov D., Brimkulov N., Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of Smoking Cessation* 2008; 3(1): 57-62, doi: 10.1375/jsc.3.1.57
20. West R., Zatonski W., Cedzynska M., Lewandowska D., Pazik J., Aveyard P., et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1193-1200, doi: 10.1056/NEJMoa1102035
21. Paun D., Franze J. Raucherentwöhnung mit cytisinhaltigen "Tabex"-Tabletten [Breaking the smoking habit using cytisin containing "Tabex" tablets]. *Das Deutsche Gesundheitswesen [Dtsch Gesundheitsw]* 1968; 23(44): 2088-2091. (In German).
22. Scharfenberg G., Benndorf S., Kempe G. Cytisin (Tabex) als medikamentöse Raucherentwöhnungshilfe [Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking]. *Das Deutsche Gesundheitswesen [Dtsch Gesundheitsw]* 1971; 26(10): 463-465. (In German)
23. Schmidt F. Medikamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. Bericht über Versuche an über 5000 Rauchern im Doppelblindversuch [Medical support of nicotine withdrawal. Report on a double blind trail in over 5000 smokers]. *MMW, Münchener medizinische Wochenschrift [MMW Munch Med Wochenschr]* 1974; 116(11): 557-564. (In German)
24. Marakulin V.S., Komarov V.M., Chuprin V.V. Ob opyte lechenija nikotinizma [Treatment of nicotineism]. *Voenno-medicinskij zhurnal [Journal of Military Medicine]* 1984; 1: 55-58. (In Russ.)
25. Monova A., Monova D., Petrov V., Peneva E., Todorova M., Petrova M. Final report on double blind, placebo controlled, randomized clinical study for evaluation of efficacy, safety and tolerability of Tabex in patients with chronic nicotineism (tabacism): TAB-SPH-04014. Sopharma plc unpublished report 2004.
26. Stead L.F., Perera R., Bullen C., Mant D., Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD000146, doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub3
27. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000031, doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub3
28. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006103, doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub6
29. Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2353-2362, doi: 10.1056/NEJMoa1407764
30. Courtney R.J., McRobbie H., Tutka P., Weaver N.A., Petrie D., Mendelsohn C.P., et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(1): 56-64, doi: 10.1001/jama.2021.7621

31. Walker N., Smith B., Barnes J., Verbiest M., Parag V., Pokhrel S., et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction* 2021; 116(10): 2847-2858, doi: 10.1111/add.15489
32. Karnieg T., Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ* 2018; 190(19): E596, doi: 10.1503/cmaj.171371
33. Gambaryan M.G. Hronicheskie respiratornye zabolevaniya i potreblenie tabaka. Obzor [Chronic respiratory disease and tobacco consumption. Review]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]* 2016; (17): 144-152, doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152. (In Russ.)
34. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih i kurenje tabaka: principy i puti profilaktiki (obzor) [Chronic obstructive pulmonary disease and smoking: prevention principles and ways: a review]. *Profilakticheskaya medicina [The Russian Journal of Preventive Medicine]* 2017; 20(5): 74-82, doi: 10.17116/profmed201720574-82. (In Russ.)
35. Bader P., McDonald P., Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tob Control* 2009; 18(1): 34-42, doi: 10.1136/tc.2008.025635
36. West R., Raw M., McNeill A., Stead L., Aveyard P., Bitton J., et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction* 2015; 110(9): 1388-1403, doi: 10.1111/add.12998
37. Stead L.F., Buitrago D., Preciado N., Sanchez G., Hartmann-Boyce J., Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD000165, doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4
38. Hartmann-Boyce J., Lancaster T., Stead L.F. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD001118, doi: 10.1002/14651858.CD001118.pub3
39. Stead L.F., Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001007, doi: 10.1002/14651858.CD001007.pub2.
40. Stead L.F., Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009670, doi: 10.1002/14651858.CD009670.pub2
41. Platonov D.Yu., Bel'diev S.N., Egorova I.V., Lazdin O.A., Berezina E.I., Andreeva E.V. et al. Pervye rossijskie klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh s komorbidnoj patologiej: ocenivaem uroven' dokazatel'nosti [First Russian clinical recommendations for the management of patients with comorbid pathology: evaluate the evidence level]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal]* 2018; 17(3): 23-32. (In Russ.)
42. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Rekomendacii po primeneniju peroral'nyh antikoagulantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsy i dokazatel'naja medicina [Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(4): 1-11, doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11. (In Russ.).

Сканирующая лазерная офтальмоскопия в диагностике ламеллярного макулярного разрыва с эпиретинальной пролиферацией

Панова И. Е.

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе

Самкович Е. В.

*к.м.н., врач-офтальмолог, 3-е офтальмохирургическое отделение,
ORCID 0000-0002-5573-5712*

Анкутдинова С. В.

к.м.н., врач-методист, организационно-методический отдел

Пензева К. В.

к.м.н., врач-офтальмолог, консультативно-диагностическое отделение

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал

Автор для корреспонденции: Самкович Елена Владиславовна; **e-mail:** e.samkovich@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация. Появление технологии оптической когерентной томографии (ОКТ) определило возможность прижизненного изучения морфоструктурных и морфометрических изменений центральной зоны сетчатки, в том числе эпиретинальной пролиферации. Сканирующая лазерная офтальмоскопия (СЛО) позволяет оценить изменения витреоретинального интерфейса и хориоретинального комплекса «на различной глубине», применение данного метода при ламеллярных макулярных разрывах (ЛМР) возможно не только для диагностики, но и для оценки характера изменений и степени распространенности процесса. **Цель.** Установить возможности СЛО в диагностике и оценке распространенности эпиретинальной пролиферации при ламеллярных макулярных разрывах в сопоставлении с данными ОКТ. **Материал и методы.** В исследование, проведенное на базе Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова, включено 48 пациентов с установленным диагнозом ЛМР, при этом у 27 (52,6%) пациентов по данным ОКТ диагностирована эпиретинальная пролиферация. СЛО выполнили у 21 пациента с диагностированной по данным ОКТ эпиретинальной пролиферацией. **Результаты.** Наилучшая визуализация эпиретинальной пролиферации была достигнута при обработке изображения с уменьшением интенсивности красного и увеличением синего и зеленого цветов. При эпиретинальной пролиферации имела место более низкая максимально корригируемая острота зрения и выраженные структурные изменения сетчатки: фовеолярный бугорок у 6 (12,5%) пациентов, нарушение эллипсоидной зоны у 10 (20,8%) из 48 пациентов, при этом ее протяженность составила $110,26 \pm 19,85$ мкм. Установлена обратная корреляционная зависимость между значениями площади эпиретинальной пролиферации и показателем минимальной толщины сетчатки ($R = -0,7$, $P = 0,005$), что косвенно подтверждает постепенную потерю ретинальной ткани при ЛМР за счет развития эпиретинальной пролиферации. **Заключение.** Выполнение СЛО позволяет визуализировать эпиретинальную пролиферацию и определить ее площадь, что может быть полезно как в динамическом наблюдении ЛМР, так и в планировании хирургического лечения при данной патологии.

Ключевые слова: сканирующая лазерная офтальмоскопия, ламеллярные макулярные разрывы, эпиретинальная пролиферация

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-29-41

Для цитирования: Панова И. Е., Самкович Е. В., Анкутдинова С. В., Пензева К. В. Сканирующая лазерная офтальмоскопия в диагностике ламеллярного макулярного разрыва с эпиретинальной пролиферацией. *Медицина* 2022; 10(3): 29-41.

Актуальность

Появление технологии оптической когерентной томографии (ОКТ) определило возможность прижизненного изучения морфоструктурных изменений центральной зоны сетчатки при ряде патологических состояний и идентификации такой структуры витреоретинального интерфейса, как эпиретинальная пролиферация.

Эпиретинальная пролиферация, по данным ОКТ, представляет собой слой гомогенной, изорефлексивной по отношению к сетчатке ткани различной толщины (в среднем 40-50 мкм), которая расположена кнутри от внутренней пограничной мембраны (ВПМ). В отличие от классической эпиретинальной мембраны, эпиретинальная пролиферация полностью прилежит к ВПМ не имея гипорефлективных промежутков между двумя анатомическими структурами [1,2].

Эпиретинальная пролиферация сначала была описана как «толстая» или «более толстая» эпиретинальная мембрана (ЭРМ), а затем переименована в «Сочетанную с ламеллярными макулярными разрывами (ЛМР) эпиретинальную пролиферацию» (Lamellar-macular Hole-associated Epiretinal Proliferation), так как считалось, что она присутствует только при ЛМР [3]. Однако, в дальнейшем было установлено, что наличие этого эпиретинального субстрата возможно и при другой патологии сетчатки, и было решено оставить название «эпиретинальная пролиферация» [4,5].

Важность детального изучения данной структуры при ЛМР определяется характером течения: в частности, установлено, что у пациентов с эпиретинальной пролиферацией наблюдается более низкая острота зрения по сравнению с пациентами без ее наличия при ЛМР [6-8].

Диагностика ЛМР, как правило основывается на данных ОКТ, позволяющей детально оценивать не только морфоструктурные, но и морфометрические показатели сетчатки [9-11].

Появление сканирующей лазерной офтальмоскопии (СЛО), основанной на использовании лазерных источников с различной длиной волны, позволяет оценить изменения витреоретинального интерфейса и хориоретинального комплекса, что способствует уточненной диагностике при ряде заболеваний: отслойке сетчатки, ретиношизисе, опухолях хориоидеи и др. [12,13].

Учитывая возможности СЛО в оценке патологических изменений «на различной глубине» представляется перспективным применение данного метода при ЛМР не только уточненной диагностики, но и для оценки характера изменений и степени распространенности процесса.

Цель

Установить возможности СЛО в диагностике и оценке распространенности эпиретинальной пролиферации при ламеллярных макулярных разрывах в сопоставлении с данными ОКТ.

Материал и методы

В исследование, проведенное на базе Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова», было включено 48 пациентов с установленным диагнозом ЛМР, при этом у 27 пациентов по данным ОКТ диагностирована эпиретинальная пролиферация.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию с измерением максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ), тонометрию, периметрию. Оптическая когерентная томография центральной зоны сетчатки, а также СЛО выполнялась на диагностическом офтальмологическом приборе Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Германия).

Характер изменений микроанатомии сетчатки в области витреомакулярного интерфейса оценивали с помощью ОКТ. Данное исследование выполняли на двух приборах: Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec, Германия) и RTVue 100 (Optovue, США). Во время исследования на приборе Cirrus HD-OCT использовали протокол Macular thickness analyses (Maculacube 512×128). Оценивали следующие морфометрические характеристики при ЛМР: максимальную толщину сетчатки, минимальную толщину сетчатки, максимальный диаметр ЛМР и диаметр ЛМР у основания. Измерения данных параметров выполняли в ручном режиме с помощью инструментов программного обеспечения прибора. В автоматическом режиме производился подсчет показателя «Объем макулы». Кроме этого, на приборе оценивали такие морфоструктурные параметры, как наличие фовеолярного бугорка, эпиретинальной мембраны, нарушение эллипсоидной зоны фоторецепторов.

Исследования на приборе RTVue 100 (Optovue, США) включали оценку наличия эпиретинальной пролиферации.

Для изучения эпиретинальной пролиферации выполняли сканирующую лазерную офтальмоскопию в режиме Multicolor imaging на диагностическом офтальмологическом приборе Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Германия) у 21 пациента с диагностированной по данным ОКТ эпиретинальной пролиферацией. После выполнения снимка осуществляли его обработку с помощью программного обеспечения прибора. Для визуализации эпиретинальной пролиферации на полученном изображении уменьшали яркость красного цвета, увеличивали яркость синего и зеленого, а также исследовали

монохромные изображения в синем спектре. Для подтверждения границ эпиретинальной пролиферации и исключения ложноположительной ее диагностики снимки сканирующей лазерной офтальмоскопии сопоставляли со сканами ОКТ.

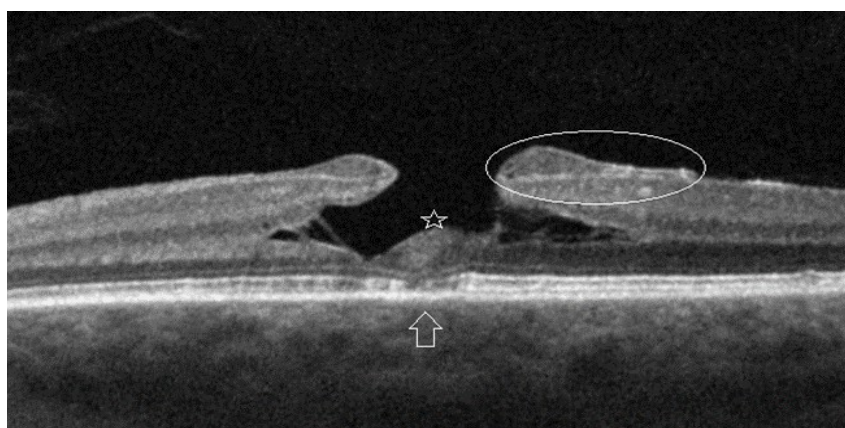
После визуализации эпиретинальной пролиферации, обнаружения ее границ и сопоставления со снимками ОКТ с помощью программного обеспечения прибора в ручном режиме обводили границы эпиретинальной пролиферации, прибор автоматически выполнял расчет ее площади. Измерения проводили два независимых исследователя.

Статическую обработку проводили в стандартных статистических программах. Для проверки формы распределения количественных данных использовали тест Колмогорова-Смирнова. Для поиска корреляционной зависимости применяли коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Если эпиретинальная мембрана при ЛМР, как правило, может быть обнаружена офтальмоскопически, то диагностика эпиретинальной пролиферации у пациентов с ЛМР устанавливается на основании результатов ОКТ (рис.1). Согласно данному исследованию, она выявлена у 27 из 48 (56,2%) пациентов с ЛМР, при этом на снимках ОКТ эпиретинальная пролиферация визуализировалась в виде толстого, гомогенного и изорефлексивного эпиретинального материала, расположенного кнутри от внутренней пограничной мембраны в непосредственной близости от ЛМР.

Рис. 1. ОКТ морфоструктурные характеристики центральной зоны сетчатки при ЛМР. Эпиретинальная пролиферация обведена овалом. Фовеолярный бугорок отмечен звездочкой. Нарушение эллипсоидной зоны показано стрелкой.



При ЛМР также наблюдались такие морфоструктурные изменения, как фовеолярный бугорок и нарушение эллипсоидной зоны. «Фовеолярный бугорок» наблюдался у 6

пациентов из 48 (12,5%), нарушение эллипсоидной зоны было диагностировано у 10 из 48 больных (20,8%), при этом ее протяженность составила $110,26 \pm 19,85$ мкм.

Изучение частоты встречаемости различных морфоструктурных изменений центральной зоны сетчатки у пациентов с ЛМР с учетом различных показателей МКОЗ в динамике (табл. 1), показало, что у больных с более низкой остротой зрения (до 0,7) различные ОКТ признаки (эпиретинальная пролиферация, эпиретинальная мембрана, фовеолярный бугорок и нарушение эллипсоидной зоны) диагностировались достоверно чаще. Данный факт, вероятно, обусловлен более длительным течением процесса и определяет важность идентификации данных патологических изменений, в частности, эпиретинальной пролиферации на различных сроках течения ЛМР.

Таблица 1. Частота ОКТ морфоструктурных изменений сетчатки у пациентов с ЛМР при различной МКОЗ в динамике.

Показатель	I группа (МКОЗ ниже 0,7) M±σ (N=25)	II группа (МКОЗ 0,7 и выше) M±σ (N=23)
Эпиретинальная пролиферация	18* (72%)	9 (39,1%)
Нарушение эллипсоидной зоны	10* (40%)	0
«Фовеолярный бугорок»	6* (24%)	0
Эпиретинальная мембрана	17* (68%)	5 (21,7%)

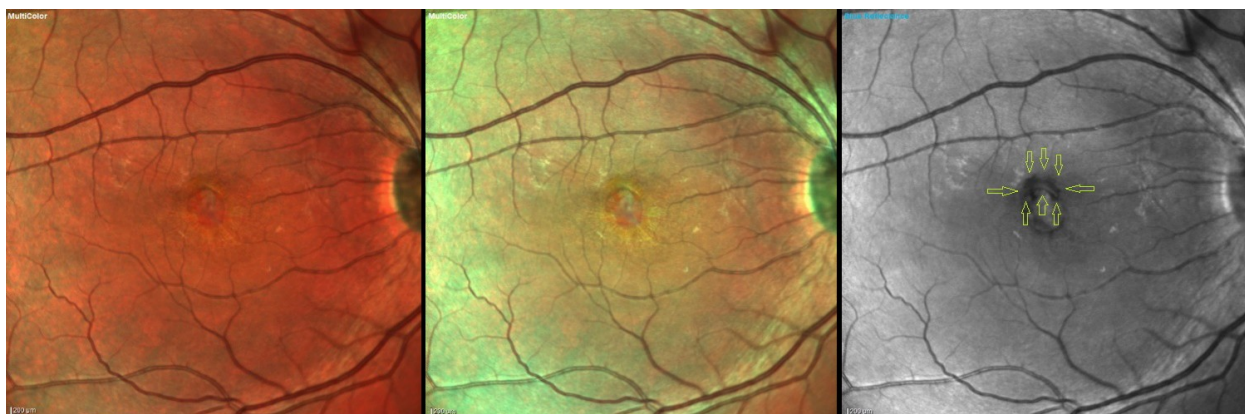
Примечание: * –достоверность различий между группами $p < 0,05$.

Появление в диагностическом арсенале приборов, позволяющих исследовать структуры глазного дна с применением лазера с различной длиной волны, определило применение сканирующей лазерной офтальмоскопии у 21 больного с ЛМР, сопровождающейся развитием эпиретинальной пролиферации, подтвержденной данными ОКТ.

Как показали наши исследования, в большинстве случаев эпиретинальная пролиферация получила наилучшую визуализацию в сине-зелёной цветовой обработке, при которой она идентифицировалась на фоне общего желто-зелёного или сине-зелёного, или красного фона глазного дна в виде полупрозрачной красно-коричневой или зеленоватой области, которая располагалась вокруг ламеллярного разрыва, либо граничила с ним (рис. 2 а, б).

В синем монохромном изображении эпиретинальную пролиферацию также удалось дифференцировать, однако данный спектр светового потока не позволял отличить эпиретинальную пролиферацию от эпиретинальной мембраны при ее наличии. На данных изображениях эпиретинальная пролиферация выглядела выраженным затемнением на фоне черно-белого изображения глазного дна (рис. 2 в).

Рис. 2. а) Стандартный снимок Multicolor imaging. Эпиретинальная пролиферация не видна. б) Режим Multicolor imaging с увеличенной яркостью синего и зеленого цветов. Эпиретинальная пролиферация угадывается сверху от ЛМР. в) В синем спектре. Эпиретинальная пролиферация сверху от ЛМР четко очерчена (показана желтыми стрелками).



Возможности прибора позволили определить площадь эпиретинальной пролиферации, которая вычислялась автоматически, после маркировки ее границ в ручном режиме с помощью инструментов программного обеспечения прибора Spectralis (рис. 3 а, 3 б). Установлено, что площадь эпиретинальной пролиферации в исследуемой группе варьирует в диапазоне от 0,25 до 33,68 мм² (3,76 (1,18;7,50) мм²) (рис. 3 б, 4 б).

Рис. 3 а. ОКТ снимок пациентки с обширной эпиретинальной пролиферацией. Показатель минимальной толщины сетчатки равен 86 мкм.

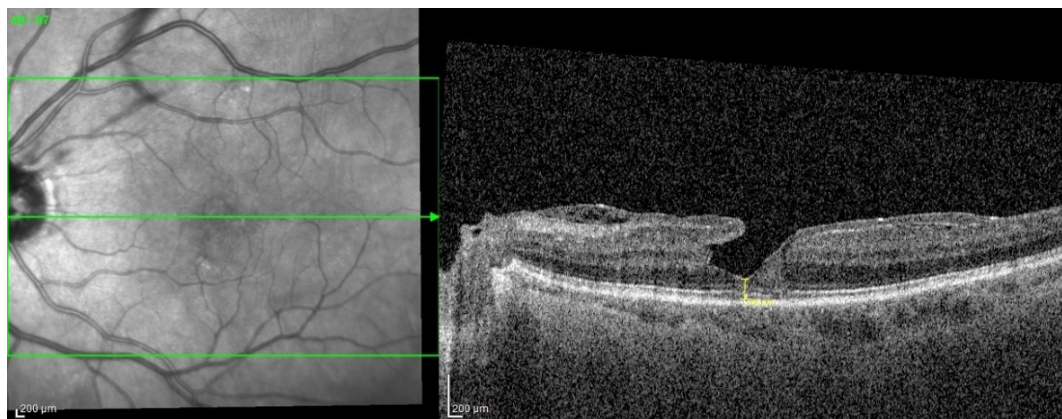


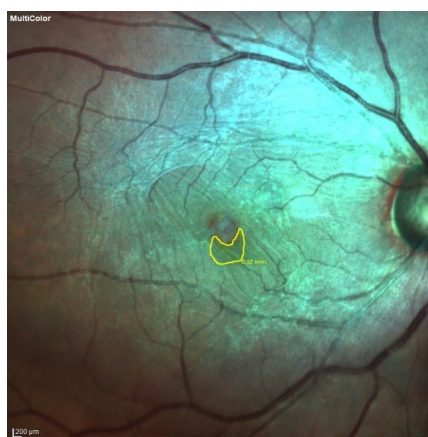
Рис. 3 б. СЛО – снимок пациентки с ЛМР и обширной эпиретинальной пролиферацией. Площадь эпиретинальной пролиферации составляет 33,68 мм².



Рис. 4 а. ОКТ снимок пациентки с начальной эпиретинальной пролиферацией. Показатель минимальной толщины сетчатки равен 146 мкм.



Рис. 4 б. СЛО – снимок пациентки с ЛМР и начальной эпиретинальной пролиферацией. Площадь эпиретинальной пролиферации составляет 0,32мм².



Корреляционный анализ показателей площади эпиретинальной пролиферации с морфоструктурными данными продемонстрировал сильную обратную зависимость между её протяженностью и показателем минимальной толщины сетчатки ($R = -0,7$, $P = 0,0003$). При этом, статистически значимой связи площади эпиретинальной пролиферации с МКОЗ не установлено.

Обсуждение

Развитие метода СЛО (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy) началось в конце 70-х годов, когда R.H. Webb с коллегами предложили использовать лазерное излучение для сканирования сетчатки [14]. Несколько позже, в 1995 году с помощью данного метода получено изображение аутофлуоресценции глазного дна [15]. Основной принцип работы сканирующего офтальмоскопа основан на точечном лазерном сканировании сетчатки и регистрации отражённого или поглощённого излучения, проходящего через различные отверстия (апертуры) [16,17], при этом используются лазерные источники с разной длиной волны и различные апертуры (прямые и не прямые). В ходе данного исследования лазерный излучатель генерирует световой луч на сетчатку, а отражённый свет, проходя

через специальное отверстие (апертуру), декодируется для получения изображения. Точечное сканирование позволяет проводить количественную обработку информации на полученных изображениях. В некоторых аппаратах существует возможность выбора длины волны светового импульса для проведения исследования в заданном режиме работы [17-19].

В большинстве приборов возможность исследования сетчатки осуществляется четырьмя лазерными источниками – синий лазер (490 нм), зелёный лазер (532 нм), красный лазер (660 нм) и инфракрасный лазер (790 нм). Различная длина волны определяет разный уровень глубины исследования за счёт смены лазерного источника [17].

Данная технология нашла свое применение при ряде патологических состояний: отеке сетчатки различного генеза, диабетической ретинопатии, возрастной макулодистрофии, отслойке сетчатки, ретиношизисе, глаукомной оптической нейрооптикопатии [12,13,17,20-22].

Как показало данное исследование, ЛМР сопровождаются формированием эпиретинальной пролиферации более чем у половины пациентов, при этом у данных больных имеет место более низкая МКОЗ и выраженные структурные изменения сетчатки, вероятно, отражающие тяжесть и длительность процесса.

Выполнение сканирующей лазерной офтальмоскопии в сопоставлении с данными ОКТ позволило осуществить ее визуализацию во всех случаях у больных с ЛМР. Наилучшая визуализация эпиретинальной пролиферации была достигнута при обработке изображения с уменьшением интенсивности красного и увеличением синего и зеленого цветов. По данным dell'Omo (2018), эпиретинальная пролиферация лучше видна на синем монохромном изображении, однако, такая обработка может приводить к ложноположительной диагностике эпиретинальной пролиферации при наличии эпиретинальной мембраны [23].

С помощью программного обеспечения прибора Spectralis стало возможным измерение площади визуализированной эпиретинальной пролиферации при данной патологии. Установленная обратная корреляционная зависимость между значениями площади эпиретинальной пролиферации и показателем минимальной толщины сетчатки ($R = -0,7$, $P = 0,005$) косвенно подтверждает постепенную потерю ретинальной ткани при ЛМР за счет развития эпиретинальной пролиферации. В пользу данного предположения также свидетельствуют установленные нами ранее низкие показатели минимальной толщины сетчатки у пациентов с нарушением эллипсоидной зоны, дальнейшее прогрессирование процесса в итоге приводит к формированию сквозного макулярного разрыва [1,24-25].

Выводы

Выполнение лазерной сканирующей офтальмоскопии позволяет визуализировать эпиретинальную пролиферацию, а также определить ее площадь, что может быть полезно как в динамическом наблюдении ЛМР, так и в планировании хирургического лечения при данной патологии.

Литература

1. Жоголев К.С., Байбородов Я.В. Ламеллярные макулярные разрывы: эволюция представлений о патогенезе и клинической картине. Развитие диагностических подходов. Современная классификация. *Офтальмологические ведомости* 2020; 13(2): 77-88, doi: 10.17816/OV16334
2. Gass J.D. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1975; 73: 231-250, doi: 10.1001/archophth.1976.03910030391008
3. Pang C.E., Spaide R.F., Freund K.B. Epiretinal proliferation seen in association with lamellar macular holes: a distinct clinical entity. *Retina* 2014; 34(8): 1513-1523, doi: 10.1097/IAE.0000000000000163
4. Hubschman J.P., Govetto A., Spaide R.F., Schumann R., Steel D., Figueroa M.S., Sebag J., Gaudric A., Staurengi G., Haritoglou C., Kadosono K., Thompson J.T., Chang S., Bottoni F., Tadayoni R. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br J Ophthalmol* 2020; 104(12): 1741-1747, doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315432
5. Itoh Y., Levison A.L., Kaiser P.K., et al. Prevalence and characteristics of hyporeflective preretinal tissue in vitreomacular interface disorders. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 399-404, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306986
6. Zampedri E., Romanelli F., Semeraro F., Parolini B., Frisina R. Spectral-domain optical coherence tomography findings in idiopathic lamellar macular hole. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2017; 255(4): 699-707, doi: 10.1007/s00417-016-3545-1
7. Стояхина А.С., Мусаткина И.В. Морфогенез меланом хориоидеи в свете оптической когерентной томографии. *Вестник офтальмологии* 2018; 134(5, ч.2):186-194.
8. Стояхина А.С. Возможности ОКТ в дифференциальной диагностике ВМД и новообразований хориоидеи центральной локализации. *Точка зрения. Восток-Запад* 2018; (2): 87-90.
9. Балашевич Л.И., Байбородов Я.В., Жоголев К.С. Патология витреомакулярного интерфейса. Обзор литературы в вопросах и ответах. *Офтальмохирургия* 2014; (1): 109-114.
10. Шпак А.А., и др. Ламеллярные макулярные разрывы. *Офтальмохирургия* 2019; (2): 76-80.
11. Bottoni F., Deiro A.P., Giani A., Orini C., Cigada M., Staurengi G. The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2013; 251(2): 467-475. doi: 10.1007/s00417-012-2044-2
12. Podoleanu A.G., Dobre G.M., Cucu R.G., Rosen R., Garcia P., Nieto J., Will D., Gentile R., Muldoon T., Walsh J., Yannuzzi L.A., Fisher Y., Orlock D., Weitz R., Rogers J.A., Dunne S., Boxer A. Combined multiplanar optical coherence tomography and confocal scanning ophthalmoscopy. *J Biomed Opt.* 2004 Jan-Feb; 9(1): 86-93, doi: 10.1117/1.1627778

13. Rudolph G.; Kalpadakis P.; Bechmann M., Haritoglou C., Kampik A. Scanning laser ophthalmoscope-evoked multifocal ERG (SLO-mfERG) in patients with macular holes and normal individuals. *Eye (Lond)* 2003; 17(7): 801-8, doi: 10.1038/sj.eye.6700502
14. Webb R.H., Hughes G.W., Pomerantzeff O. Flying spot TV ophthalmoscope. *Appl Opt.* 1980; 19(17): 2991-7, doi: 10.1364/AO.19.002991
15. von Rückmann A., Fitzke F.W., Fan J., Halfyard A., Bird A.C. Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133(6): 780-6, doi: 10.1136/bjo.79.5.407
16. Алябьева Ж.Ю. Новые горизонты сканирующей лазерной офтальмоскопии. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2005; 6(1): 4.
17. Кочергин С.А., Слонимский С.Ю., Овсянко А.А., Гупало О.Д. Некоторые аспекты применения сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике офтальмопатологии. *Офтальмология* 2017; 14(3): 227-232.
18. Анисимов А.А., Бойко Э.В., Чурашов С.В., и др. Конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия как дополнительный метод диагностики регматогенной отслойки сетчатки. Актуальные проблемы офтальмологии: VIII Всерос. науч. конф. молодых ученых: Сб. науч. работ. Под ред. Б.Э. Малюгина. М.: Офтальмология, 2013: 26.
19. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Исследование аутофлюоресценции глазного дна с помощью конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа. *Офтальмологические ведомости* 2008; 1(3): 40-45.
20. Гуро М.Ю., Потапова В.Н., Хзарджан Ю.Ю., Шарифова О.Ш. Значение регистрации аутофлюоресценции глазного дна и сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии. *Вестник ОГУ* 2012; 148: 41-43.
21. Kelly J.P., Weiss A.H., Zhou Q., Schmode S., Dreher A.W. Imaging a child's fundus without dilation using a handheld confocal scanning laser ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(3): 391-6, doi: 10.1001/archophth.121.3.391
22. Nakakura S., Okamoto A., Nagasato D., Tabuchi H., Kiuchi Y. Hypotony maculopathy obtained by retro-mode retinal imaging. *Ophthalmolog.* 2015 Jan; 122(1): 216-7, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.045
23. dell'Omo R., De Turre S., dell'Omo E., Costagliola C. Visualization of Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation With Blue-Reflectance Imaging. *Retina* 2018; 38(5): e34-e35, doi: 10.1097/IAE.0000000000002048
24. Жоголев К.С., Панова И.Е. Функциональные, ОКТ-морфометрические и структурные показатели сетчатки в мониторинге течения ламеллярных макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии* 2020; (1): 319-324.
25. Жоголев К.С., Байбородов Я.В. Современные представления о тактике лечения пациентов с несквозными макулярными разрывами: наблюдать или оперировать? *Офтальмологические ведомости* 2019; 12(1): 37-44.

Scanning Laser Ophthalmoscopy in the Assessment of Lamellar Macular Holes with Epiretinal Proliferation

Panova I. E.

Doctor of Medicine, Professor, Vice-Director for Science

Samkovich E. V.

MD, PhD, Ophthalmologist,

ORCID 0000-0002-5573-5712

Ankudinova S. V.

MD, PhD., Methodologist, Organizational and Methodological Department

Penzeva K. V.

MD, PhD, Ophthalmologist

S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution, St. Petersburg Branch, Saint-Petersburg, Russian Federation

Corresponding Author: Samkovich Elena; **e-mail:** e.samkovich@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Optical coherence tomography (OCT) technology has determined the possibility of in vivo study of morphostructural and morphometric changes in the central zone of the retina, including epiretinal proliferation. Scanning laser ophthalmoscopy (SLO) allows assessing changes in the vitreoretinal interface and chorioretinal complex "at different depths", the use of this method for lamellar macular holes (LMR) can be used not only for diagnosis, but also for assessing changes and the extent of the process. **Purpose.** To determine the possibilities of SLO in diagnosing and assessing the prevalence of epiretinal proliferation in lamellar macular holes in comparison with OCT data. **Material and methods.** In a study conducted on the basis of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint Petersburg branch, 48 patients with an established diagnosis of LMR were included, while epiretinal proliferation was diagnosed in 27 (52.6%) patients by OCT. SLO was performed in 21 patients with epiretinal proliferation diagnosed by OCT. **Results.** The best visualization of epiretinal proliferation was achieved by processing the image with a decrease in the intensity of red and an increase in blue and green. With epiretinal proliferation, there was a lower maximum correctable visual acuity and pronounced structural changes in the retina: a foveolar tubercle in 6 (12.5%) patients, a violation of the ellipsoidal zone in 10 (20.8%) of 48 patients, while its length was $110.26 \pm 19.85 \mu\text{m}$. An inverse correlation was established between the values of the epiretinal proliferation area and the index of the minimum retinal thickness ($R = -0.7$, $P = 0.005$), which indirectly confirms the gradual loss of retinal tissue during LMR due to the development of epiretinal proliferation. **Conclusion.** The performance of SLO allows visualization of epiretinal proliferation and determination of its area, which can be useful both in the dynamic observation of LMR and in planning surgical treatment for this pathology.

Keywords: scanning laser ophthalmoscopy, lamellar macular holes, epiretinal proliferation

References

1. Zhogolev K.S., Bayborodov Ya.V. Lamellyarnye makulyarnye razryvy: evolyuciya predstavlenij o patogeneze i klinicheskoy kartine. Razvitie diagnosticheskikh podhodov. Sovremennaya klassifikaciya. [Lamellar macular holes: the evolution of ideas about pathogenesis and the clinical picture. The development of diagnostic approaches. Modern classification.] *Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmological gazette]* 2020; 13(2): 77-88, doi: 10.17816/OV16334 (In Russ.)
2. Gass J.D. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1975; 73: 231-250, doi: 10.1001/archophth.1976.03910030391008

3. Pang C.E., Spaide R.F., Freund K.B. Epiretinal proliferation seen in association with lamellar macular holes: a distinct clinical entity. *Retina* 2014; 34(8): 1513-1523, doi: 10.1097/IAE.000000000000163
4. Hubschman J.P., Govetto A., Spaide R.F., Schumann R., Steel D., Figueroa M.S., Sebag J., Gaudric A., Staurengi G., Haritoglou C., Kadosono K., Thompson J.T., Chang S., Bottoni F., Tadavoni R. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br J Ophthalmol* 2020; 104(12): 1741-1747, doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315432
5. Itoh Y., Levison A.L., Kaiser P.K., et al. Prevalence and characteristics of hyporeflexive preretinal tissue in vitreomacular interface disorders. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 399-404, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306986
6. Zampedri E., Romanelli F., Semeraro F., Parolini B., Frisina R. Spectral-domain optical coherence tomography findings in idiopathic lamellar macular hole. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2017; 255(4): 699-707, doi: 10.1007/s00417-016-3545-1
7. Stoyukhina A.S., Musatkina I.V. Morfogenez melanom horioidei v svete opticheskoy kogerentnoy tomografii. [Morphogenesis of choroidal melanomas in OCT imaging.] *Vestnik Oftalmologii [Bulletin of ophthalmology]* 2018; 134(5, part. 2): 186-194, doi: 10.17116/oftalma2018134051186 (In Russ.)
8. Stoyukhina A.S. Vozmozhnosti OKT v differencial'noj diagnostike VMD i novoobrazovaniy horioidei central'noj lokalizatsii. [OCT abilities in differential diagnostic of AMD and central localization choroidal tumors.] *Tochka Zreniya. Vostok-Zapad [Point of View. East-West]* 2018; 2: 87-90. doi: 10.25276/2410-1257-2018-2-87-90 (In Russ.)
9. Balashevich L.I., Baiborodov Ya.V., Zogolev K.S. Patologiya vitreomakulyarnogo interfejsa. Obzor literatury v voprosah i otvetah. [Vitreomacular interface pathology. Review of foreign literature in questions and answers.] *Oftal'mokhirurgiya [Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery]* 2014; (4): 109-114. (In Russ.)
10. Shpak A.A., Shkvorchenko D.O., Vedernikova O.Y., Hurdaeva A.G. Lamellyarnye makulyarnye razryvy. [Lamellar macular holes.] *Oftal'mokhirurgiya [Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery]* 2019; (2): 76-80, doi: 10.25276/0235-4160-2019-2-76-75 (In Russ.)
11. Bottoni F., Deiro A.P., Giani A., Orini C., Cigada M., Staurengi G. The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2013; 251(2): 467-475, doi: 10.1007/s00417-012-2044-2
12. Podoleanu A.G., Dobre G.M., Cucu R.G., Rosen R., Garcia P., Nieto J., Will D., Gentile R., Muldoon T., Walsh J., Yannuzzi L.A., Fisher Y., Orlock D., Weitz R., Rogers J.A., Dunne S., Boxer A. Combined multiplanar optical coherence tomography and confocal scanning ophthalmoscopy. *J Biomed Opt.* 2004; 9(1): 86-93, doi: 10.1117/1.1627778
13. Rudolph G.; Kalpadakis P.; Bechmann M., Haritoglou C., Kampik A. Scanning laser ophthalmoscope-evoked multifocal ERG (SLO-mfERG) in patients with macular holes and normal individuals. *Eye (Lond.)* 2003; 17(7): 801-8, doi: 10.1038/sj.eye.6700502
14. Webb R.H., Hughes G.W., Pomerantzeff O. Flying spot TV ophthalmoscope. *Appl Opt.* 1980; 1; 19(17): 2991-7, doi:10.1364/AO.19.002991
15. von Rückmann A., Fitzke F.W., Fan J., Halfyard A., Bird A.C. Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133(6): 780-6, doi: 10.1136/bjo.79.5.407
16. Alyab'eva Zh.Yu. Novye gorizonty skaniruyushchej lazernoj oftal'moskopii. [New horizons of scanning laser ophthalmoscopy.] *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya [Russian medical journal. Clinical ophthalmology]* 2005; 1: 4. (In Russ.)
17. Kochergin S.A., Slonimsky S.Yu., Ovsyanko A.A., Gupalo O.D. Nekotorye aspekty primeneniya skaniruyushchej lazernoj oftal'moskopii v diagnostike oftal'mopatologii. [Some aspects of scanning laser ophthalmoscopy in the

diagnostics of ophthalmopathology.] *Oftal'mologiya [Ophthalmology]* 2017; 14(3): 227-232, doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-227-232 (In Russ.)

18. Anisimov A.A., Boiko E.V., Churashev S.V., et al. Konfokal'naya lazernaya skaniruyushchaya oftal'moskopiya kak dopolnitel'nyy metod diagnostiki regmatogennoj otslojki setchatki. Aktual'nye problemy oftal'mologii: VIII Vseros. nauch. konf. molodyh uchenyh: Sb. nauch. rabot. Pod red. B.E. Malyugina. [Confocal laser scanning ophthalmoscopy as an additional diagnostic method for rhegmatogenous retinal detachment. Actual problems of ophthalmology: VIII All-Russia scientific conference of Young Scientists: Coll. scientific work. Edited by B.E. Malyugin.] Moscow: Ophthalmology, 2013: 26. (In Russ.)

19. Astakhov Yu.S., Lisochkina A.B., Nechiporenko P.A. Issledovanie autoflyuoretsentsii glaznogo dna s pomoshch'yu konfokal'nogo skaniruyushchego lazernogo oftal'moskopa. [The study of fundus autofluorescence by confocal scanning laser ophthalmoscope.] *Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmological gazette]* 2008; 1(3): 40-45. (In Russ.)

20. Guro M.Yu., Potapova V.N., Khzardzhan Yu.Yu., Sharifova O.Sh. Znachenie registratsii autoflyuoretsentsii glaznogo dna i skaniruyushchej lazernoj oftal'moskopii v diagnostike i lechenii central'noj seroznoj horioretinopatii. [The value of recording fundus autofluorescence and scanning laser ophthalmoscopy in the diagnosis and treatment of central serous chorioretinopathy.] *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Orenburg State University]* 2012; (12): 41-43. (In Russ.)

21. Kelly J.P., Weiss A.H., Zhou Q., Schmode S., Dreher A.W. Imaging a child's fundus without dilation using a handheld confocal scanning laser ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(3): 391-6, doi: 10.1001/archophth.121.3.391

22. Nakakura S., Okamoto A., Nagasato D., Tabuchi H., Kiuchi Y. Hypotony maculopathy obtained by retro-mode retinal imaging. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 216-7, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.045

23. dell'Omo R., De Turre S., dell'Omo E., Costagliola C. Visualization of Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation With Blue-Reflectance Imaging. *Retina* 2018; 38(5): e34-e35, doi: 10.1097/IAE.0000000000002048

24. Zhogolev K.S., Panova I.E. Funktsional'nye, OKT-morfometricheskie i strukturnye pokazateli setchatki v monitoringe techeniya lamellyarnykh makulyarnykh razryvov. [Functional, OCT-morphometric and structural parameters of the retina in monitoring the course of lamellar macular holes.] *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii [Modern technologies in ophthalmology]* 2020; (1): 319-324, doi: 10.25276/2312-4911-2020-2-319-324 (In Russ.)

25. Zhogolev K.S., Bayborodov Ya.V. Sovremennyye predstavleniya o taktike lecheniya pacientov s neskvoznymi makulyarnymi razryvami: nablyudat' ili operirovat'? [Modern notions about the tactics of treatment of patients with non-full thickness macular holes: to observe or to operate?] *Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmological gazette]* 2019; 12(1): 37-44, doi: 10.17816/OV2019137-44 (In Russ.)

Пути развития аппаратуры и методов исследований для функциональной диагностики

Гельман В. Я.

д.т.н., профессор, кафедра медицинской информатики и физики

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Гельман Виктор Яковлевич; **e-mail:** Viktor.Gelman@szgmu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Функциональная диагностика в настоящее время является одной из стремительно развивающихся областей медицины. Инструментальное оснащение функциональной диагностики имеет решающее значение для эффективности и качества собственно диагностики. Целью работы являлось выявление и анализ тенденций развития инструментальных и программных средств физических методов исследований в функциональной диагностике. Показано, что основными направлениями развития технического обеспечения функциональной диагностики можно считать: расширение спектра измеряемых физиологических характеристик; повышение точности измерения; применение методов совместной регистрации и анализа нескольких показателей; компьютеризацию и цифровизацию функциональной диагностики; использование методов искусственного интеллекта; применение бесконтактных измерений; переход к длительному мониторингу; развитие носимых устройств; создание комплексных систем для проведения функциональных проб; улучшение интерфейса с медперсоналом и облегчение проведения исследований; рост доступности аппаратуры функциональной диагностики для пациентов и использование ее в домашней телемедицине.

Ключевые слова: функциональная диагностика, инструментальное обеспечение, методы исследования, пути развития

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-42-52

Для цитирования: Гельман В. Я. Пути развития аппаратуры и методов исследований для функциональной диагностики. *Медицина* 2022; 10(3): 42-52.

Введение

Обычно в медицине выделяют 3 основных группы объективных методов исследования организма человека [15]:

1. Лабораторная диагностика, обеспечивающая анализ различных биосред in vitro.
2. Структурная диагностика, оценивающая структурные изменения в организме пациента, например, рентгеновские исследования.
3. Функциональная диагностика, оценивающая изменения в функционировании различных органов и систем организма.

Содержанием функциональной диагностики в широком смысле являются выявление и оценка степени нарушений функции органов и физиологических систем организма на основе определения физических, химических или иных объективных показателей их деятельности с помощью инструментальных, структурных и/или лабораторных методов исследования [2,11]. В узком смысле понятие «функциональная диагностика» означает специализированное направление современной диагностики, основывающееся только на инструментальных исследованиях, с целью раннего выявления патологии, дифференциальной диагностики различных заболеваний и контроля эффективности лечебно-оздоровительных мероприятий.

С помощью методов функциональной диагностики исследуется состояние практически всех функций и систем организма пациента: сердечно-сосудистой системы; центральной, периферической и вегетативной нервной системы; функции внешнего дыхания; пищеварительной системы; эндокринной системы; органов кроветворения и других [12]. Важное значение имеют также и полифункциональные исследования [2].

В своем основном назначении функциональная диагностика предполагает собственно медицинскую деятельность в области функциональной диагностики. Эту деятельность обеспечивают инструментальные и программные средства, реализующие методологию автоматизированных медицинских исследований [1]. Соответственно, обеспечение качественной диагностики зависит не только от квалификации врача, но и от качества работы используемой аппаратуры и получаемых данных. Поэтому повышение качества диагностики невозможно без дальнейшего развития соответствующих технических средств.

Цель работы

Целью работы является выявление и анализ тенденций развития инструментальных и программных средств физических методов исследований в функциональной диагностике.

Методологической основой исследования являлись анализ научных публикаций, экспертная оценка и обобщенный практический опыт, касающиеся основных тенденций развития инструментальных и программных средств функциональной диагностики.

Результаты и обсуждение

Предпосылки возможных путей развития инструментальных средств функциональной диагностики

Техническое обеспечение функциональной диагностики включает физические методы исследования физиологических функций пациентов и аппараты и системы для проведения этих исследований в практической медицине.

Техническое обеспечение функциональной диагностики является современным наукоемким направлением, в котором неразрывно переплетается множество отраслей знания: физические методы исследования, вычислительная математика, прикладная статистика, частотный анализ, измерительная и вычислительная техника, схемотехника, автоматическое управление, системный анализ, программирование, эргономика, психология и ряд других, совокупный вклад которых нередко соизмерим с собственно базисной медико-физиологической составляющей [7]. Развитие каждого из этих направлений может внести свой вклад в совершенствование технического обеспечения функциональной диагностики.

Можно полагать, что развитие и совершенствование инструментальных и программных средств функциональной диагностики в первую очередь будет идти традиционными путями. Это разработка новых методов диагностики, повышение эффективности существующих методов, их автоматизация и компьютеризация. Кроме того, в ближайшей перспективе значительный вклад в совершенствование аппаратуры, по-видимому, будут вносить медицинская информатика, новые направления развития медицинской составляющей функциональной диагностики, микроминиатюризация, искусственный интеллект и эргономика.

Расширение спектра измеряемых физиологических характеристик

В настоящее время изучаются практически все характеристики жизнедеятельности человека с использованием различных физических методов: измерением электрических и ультразвуковых сигналов [9,10], рентгеновского излучения, уровня радиоактивного излучения и многих других. Однако с развитием науки и техники появляются новые устройства и системы функциональной диагностики, основанные на ранее не использовавшихся физических принципах, таких как ядерный магнитный резонанс [13], позитронно-эмиссионная томография и тому подобное. Этот процесс, несомненно, будет продолжаться и дальше. При этом разработка новых диагностических методов и современной аппаратуры функциональной диагностики является актуальной и социально значимой задачей медицинской физики и современного медицинского приборостроения.

Повышение точности измерения

Важным показателем, влияющим на результаты функциональной диагностики, является точность измерения и погрешности оценки показателей жизнедеятельности пациента. Чем выше точность измерения, тем точнее и безошибочнее может быть поставлен диагноз, проведена оценка состояния пациента и осуществлено более раннее выявление заболевания. Работы по повышению точности медицинских измерений постоянно ведутся разработчиками аппаратуры функциональной диагностики и будут продолжаться и в дальнейшем.

Полиграфия

Перспективным направлением развития систем функциональной диагностики является широкое применение в современных исследованиях совместной регистрации и анализа различных физиологических показателей (полиграфии) [7,18]. Совместный одновременный анализ соответствующего набора физиологических показателей существенно расширяет возможности функциональной диагностики. Особенно большие перспективы этого направления функциональной диагностики возникли в связи с компьютеризацией и цифровизацией этих исследований.

Бесконтактные измерения

Создание аппаратуры бесконтактного измерения, позволяющей без прямого контакта с пациентом проводить достаточно точные измерения различных физиологических характеристик, является еще одним направлением развития. Примерами могут служить анализаторы различных излучений пациента (в частности, бесконтактные инфракрасные термометры), запахов, выявление патологий с помощью анализаторов изображения лица, голоса [6] и движений пациента (в частности, с использованием систем искусственного интеллекта) и тому подобные устройства.

Компьютеризация и цифровизация

Методы цифровой медицины для целей функциональной диагностики в настоящее время бурно развиваются. Применение информационных и сквозных цифровых технологий для сбора, обработки и анализа данных функциональных исследований широко внедряется в медицинскую практику [16,17]. Современные информационные технологии позволяют проводить автоматическую обработку результатов исследований. Оснащение отделений функциональной диагностики современными медицинскими приборно-компьютерными системами значительно ускоряет выполнение диагностических методик и повышает качество и точность измерений, а также качество диагностики и врачебных заключений.

Дополнительный вклад вносит включение аппаратуры функциональной диагностики в локальную сеть медицинского учреждения и его информационные системы. На этой базе формируются структурированные электронные медицинские документы, которые служат основой взаимодействия врачей функциональной диагностики и других медицинских специалистов. Можно полагать, что хранение большого количества расшифрованных результатов диагностических обследований и заключений по ним в электронном виде позволит создавать надежные и ценные программные продукты по извлечению новых знаний из этих массивов данных (в частности, с использованием методов Data Mining и искусственного интеллекта), способные оказывать врачу эффективную помощь.

Искусственный интеллект

Бурное развитие использования компьютерных нейронных сетей и тенденции к передаче решения все большего числа вопросов компьютеру привели к появлению элементов искусственного интеллекта в аппаратуре функциональной диагностики [8]. Использование систем искусственного интеллекта представляется перспективным направлением для расширения измерительных возможностей и повышения точности диагностики за счет более глубокого анализа измеряемых показателей и изображений. Это позволяет также включать в анализ косвенные показатели, которые ранее не учитывались и считались малоинформативными.

К основным эффектам от использования искусственного интеллекта в функциональной диагностике можно отнести: повышение скорости и качества принятия врачебных решений; снижение количества врачебных ошибок; повышение степени удобства выполнения процедур для медицинских работников и пациентов.

Мониторинг

В рамках функциональной диагностики все шире начинают использовать мониторинг различных показателей в условиях нормальной жизнедеятельности пациентов [14]. Началось это с применения длительной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), предложенной американским биофизиком Норманом Холтером в 1952 году.

В настоящее время суточное холтеровское мониторирование ЭКГ – широко распространенный метод электрофизиологической инструментальной диагностики сердца. Холтеровское мониторирование ЭКГ представляет собой длительную регистрацию ЭКГ с помощью портативных устройств в течение продолжительного времени при обычном образе жизни обследуемого.

Такой подход открывает перед врачом новые диагностические возможности, и в настоящее время это направление активно развивается. К холтеровскому мониторированию подключаются другие показатели, такие как артериальное давление, сатурация крови, температура тела и тому подобные. Очевидно, что направление мониторинга в функциональной диагностике в дальнейшем будет также активно развиваться.

Носимые устройства

В связи с развитием мониторинга в условиях нормальной жизнедеятельности пациента для целей функциональной диагностики получило развитие направление носимых измерительных устройств. Одним из путей развития таких систем, помимо микроминиатюризации, является повышение удобства расположения датчиков для пациента. Это может быть крепление датчиков в одежде, установка в смартфонах и других

аксессуаров. Например, кардиопояс с набором биодатчиков, регистрирующих ЭКГ, артериальное давление и ряд других параметров, или смартфон с возможностью регистрации ЭКГ и отправки её в центр функциональной диагностики, а также с возможностью определения координат человека в случае угрозы жизни с помощью GPRS (или ГЛОНАСС).

Широко используются также фитнес-браслеты. Они позволяют регистрировать частоту пульса, насыщение крови кислородом, температуру тела и ряд других показателей. В настоящее время из-за низкой точности измерения фитнес-браслеты еще не рекомендуются для использования в медицинских целях, но их точность постепенно повышается, приближаясь к уровню, принятому в методах функциональной диагностики.

Функциональные пробы

Дальнейшее развитие получит также аппаратура для проведения специальных воздействий на организм человека при проведении медицинского обследования. Здесь будет развиваться совмещение оборудования для проведения функциональных тестов с инструментальными средствами функциональной диагностики на основе компьютеризации.

Улучшение интерфейса с медперсоналом и облегчение проведения исследований

В ходе развития аппаратуры функциональной диагностики повышается ее эргономичность. Облегчается и упрощается работа с ней медперсонала, что значительно ускоряет выполнение диагностических процедур и повышает качество и точность измерений. Повышается надежность проводимых измерений. Снижаются возможности допуска ошибок медперсоналом. Осуществляется визуализация результатов на всех этапах проведения исследования. Облегчается написание и повышается качество врачебных заключений.

Рост доступности для пациентов и домашняя телемедицина

В последнее время аппаратура функциональной диагностики все чаще используется для регистрации различных показателей состояния здоровья в домашних условиях. Как правило, этим занимаются люди, активно следящие за своим здоровьем, и люди, страдающие хроническими заболеваниями и находящиеся под амбулаторным наблюдением. Измеряются и регистрируются частота сердечных сокращений, артериальное давление крови, температура тела, содержание сахара в крови и другие показатели.

К настоящему времени домашний арсенал пациента пополнился большим количеством различных медицинских приборов. Соответствующие приборы широко распространены и свободно продаются в торговой сети, например, в аптеках.

Мониторинг состояния здоровья людей в условиях их повседневной жизни получает все более широкое распространение [3]. При этом основной анализ состояния и назначение лечения хронических больных и пациентов, заботящихся о здоровье, осуществляется врачом. Консультации врача могут проводиться как в отложенном режиме, так и в режиме реального времени. Как правило, они происходят в режиме отложенного времени (off-line), то есть при очередном посещении лечащего врача.

В отложенном режиме домашняя телемедицина в настоящее время используется достаточно широко: это и различные мониторы (например, Холтеровские), самостоятельная периодическая регистрация различных параметров (АД, ЧСС, сахар крови, температура и так далее) [3,4]. На основании этих регистрируемых параметров вычисляются различные показатели жизнедеятельности, позволяющие осуществлять функциональную диагностику, отслеживать состояние больных и принимать необходимые решения по тактике лечения врачом функциональной диагностики или другим специалистом [4,5].

Однако, в ходе развития телемедицины начали появляться специализированные мониторные системы реального времени, ориентированные на конкретные заболевания с передачей информации о состоянии больного в лечебно-профилактические учреждения и лечащему врачу, в частности, с применением автоматических или полуавтоматических механизмов обработки данных [4]. Здесь уже становится возможным осуществлять функциональную диагностику пациентов в режиме on-line. В реальном времени медицинские приборно-компьютерные системы осуществляют сбор и передачу данных о текущем состоянии пациента (информацию о температуре тела, артериальном и парциальном давлении, ЭКГ и функции дыхания) в лечебно-профилактическое учреждение для дальнейшей обработки специалистами. Это важно для больных, нуждающихся в регулярных и частых обследованиях.

Таким образом, можно ожидать дальнейшего развития инструментальных средств функциональной диагностики для использования в домашней телемедицине.

Заключение

Повышение качества функциональной диагностики требует дальнейшего развития соответствующих технических средств. При этом основными направлениями развития технического обеспечения функциональной диагностики можно считать:

1. Расширение спектра измеряемых физиологических характеристик.
2. Повышение точности измерения.
3. Применение методов совместной регистрации и анализа нескольких показателей.

4. Компьютеризацию и цифровизацию функциональной диагностики.
5. Использование методов искусственного интеллекта.
6. Применение бесконтактных измерений.
7. Переход к длительному мониторингу.
8. Развитие носимых устройств.
9. Создание комплексных систем для проведения функциональных проб.
10. Улучшение интерфейса с медперсоналом и облегчение проведения исследований.
11. Рост доступности аппаратуры функциональной диагностики для пациентов и использование ее в домашней телемедицине.

Учет основных путей развития инструментального обеспечения функциональной диагностики поможет дальнейшему совершенствованию этого направления медицины.

Литература

1. Абдуллин И., Панкова Е., Шарифуллин Ф. Медицинские приборы, аппараты, системы и комплексы. Казань: КГТУ. 2011. 106 с.
2. Берестень Н. Ф. Функциональная диагностика: национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 784 с.
3. Гельман В.Я., Дохов М.А. Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья. *Медицина* 2020; (2): 50-60.
4. Гельман В.Я. Моделирование домашнего телемониторинга состояния здоровья в системе здравоохранения. *Медицина* 2021; (1): 14-23.
5. Гельман В.Я. Оптимизация периода наблюдения для повышения качества ранней диагностики заболеваний. *Медицина* 2021; (3): 43-53, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-43-53
6. Дмитриева Е.С., Гельман В.Я., Зайцева К.А., Орлов А.М. Влияние индивидуальных особенностей человека на акустические корреляты эмоциональной интонации речи. *Журнал высшей нервной деятельности* 2009; 59(5): 538-546.
7. Кулаичев А.П. Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика. М.: Инфра. 2019. 470 с.
8. Серговенцев А.А., Левин В.И., Борисов Д.Н. Современная функциональная диагностика и искусственный интеллект. *Военно-медицинский журнал* 2020; 341(2): 40-45.

9. Сердюков Ю.П., Гельман В.Я. Формирование сигналов для методов УЗИ, обеспечивающих высокую разрешающую способность. Часть 1. Анализ и формирование требований. *Биотехносфера* 2017; (4): 5-9.
10. Сердюков Ю.П., Гельман В.Я. Формирование сигналов для методов УЗИ, обеспечивающих высокую разрешающую способность Часть 2. Класс сигналов с оптимальными спектральными характеристиками для методов УЗИ. *Биотехносфера* 2017; (5): 23-27.
11. Титов В.А., Цыганов С.Н. Математические методы и инструментальные средства повышения эффективности деятельности медицинских организаций. *Открытое образование* 2016; 20(6): 70-76, doi: 10.21686/1818-4243-2016-6-70-76
12. Толмачев Д.А. Роль функционально-диагностических методов исследования в оказании медицинской помощи. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2019; (2): 295-310. doi: 10.24411/2312-2935-2019-00044
13. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Анализ инструментальных средств обработки и визуализации биомедицинских данных магнитно-резонансной томографии (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий* 2016; 23(4): 307-315. doi: 10.12737/23880
14. Фролов С.В., Лядов М.А., Комарова И.А., Остапенко О.А. Современные тенденции развития медицинских информационных систем мониторинга. *Вопросы современной науки и практики. Университет им. В.И. Вернадского* 2013; (2): 66-75.
15. Фролов С.В., Строев В.М., Горбунов А.В., Трофимов В.А. Методы и приборы функциональной диагностики: учебное пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та. 2008. 80 с.
16. Краснов С.В., Куралесова Н.О., Палевская С.А. Цифровые решения в здравоохранении: Учебно-методическое пособие. Самара: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 2021. 158 с.
17. Шандора Н. Цифровизация системы здравоохранения: опыт и перспективы. *Наука и инновации* 2020; (2): 38-43.
18. Kostishyn S., Tymchyk S., Vyrozyb R., Zlepko A., Pavlov V. Design features of automated diagnostic systems for family medicine. In: 13th International Conference on Modern Problems of Radio Engineering, Telecommunications and Computer Science (TCSET). IEEE. 2016. P. 774-776.

Ways of Development of Equipment and Research Methods for Functional Diagnostics

Gelman V. Ya.

Doctor of Technical Sciences, Professor, Chair for Medical Informatics and Physics

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding Author: Gelman Viktor; **e-mail:** Viktor.Gelman@szgmu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Functional diagnostics is currently one of the rapidly developing areas of medicine. The instrumentation of functional diagnostics is of crucial importance for the efficiency and quality of the actual diagnostics. The aim of the work was to identify and analyze trends in the development of instrumental and software tools of physical research methods in functional diagnostics. It is shown that the following principal directions of development of the technical support of functional diagnostics can be considered: expansion of the range of measured

physiological characteristics; increase in measurement accuracy; application of methods of simultaneous recording of several indicators; computerization and digitalization of functional diagnostics; use of artificial intelligence methods; application of non-contact measurements; transition to permanent monitoring; development of wearable devices; creation of complex systems for carrying out functional tests; improving the interface with medical staff and facilitating research; increase in the availability of functional diagnostic equipment for patients and its use in home telemedicine.

Keywords: functional diagnostics, instrumentation, research methods, ways of development

References

1. Abdullin I., Pankova E., Sharifullin F. *Medicinskie pribory, apparaty, sistemy i komplekсы*. [Medical instruments, devices, systems and complexes.] Kazan: KSTU. 2011. (In Russ.)
2. Beresten N.F. *Funkcional'naya diagnostika: nacional'noe rukovodstvo*. Pod red. N.F. Beresten', V.A. Sandrikova, S.I. Fedorovoj [Functional diagnostics: National guide. Eds. Beresten N.F., Sandrikova V.A., Fedorova S.I.] Moscow: GEOTAR-Media. 2019. 784 p. (In Russ.)
3. Gelman V.Ya, Dokhov M.A. [Problems of development of home health monitoring.] *Medicina* 2020; (2): 50-60, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-50-60 (In Russ.)
4. Gelman V.Ya. *Modelirovanie domashnego telemonitoringa sostoyaniya zdorov'ya v sisteme zdravoohraneniya*. [Simulation of home health telemonitoring in the healthcare system.] *Medicina* 2021; (1) 14-23, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-14-23 (In Russ.)
5. Gelman V.Ya. *Optimizatsiya perioda nablyudeniya dlya povysheniya kachestva rannej diagnostiki zabolevanij*. [Optimization of the observation period to improve the quality of early diagnosis of diseases.] *Medicina* 2021; (3): 43-53, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-43-53 (In Russ.)
6. Dmitrieva E.S., Gelman V.Ya., Zaitseva K.A., Orlov A.M. *Vliyanie individual'nyh osobennostey cheloveka na akusticheskie korrelyaty emocional'noj intonatsii rechi*. [The influence of individual characteristics of a person on the acoustic correlates of the emotional intonation of speech.] *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti [Journal of higher nervous activity]* 2009; 59(5): 538-546. (In Russ.)
7. Kulaichev A.P. *Komp'yuternaya elektrofiziologiya i funktsional'naya diagnostika*. [Computer electrophysiology and functional diagnostics.] Moscow: Infra. 2019. (In Russ.)
8. Sergoventsev A.A., Levin V.I., Borisov D.N. *Sovremennaya funktsional'naya diagnostika i iskusstvennyj intellekt*. [Modern functional diagnostics and artificial intelligence.] *Voенно-медицинский журнал [Military Medical Journal]* 2020; 341(2): 40-45. (In Russ.)
9. Serdyukov Yu.P., Gelman V.Ya. *Formirovanie signalov dlya metodov UZI, obespechivayushchih vysokuyu razreshayushchuyu sposobnost'*. Chast' 1. *Analiz i formirovanie trebovanij*. [Formation of signals for ultrasonic methods providing high resolution. Part 1. Analysis and formation of requirements.] *Biotekhnosfera [Biotechnosphere]* 2017; (4): 5-9. (In Russ.)
10. Serdyukov Yu.P., Gelman V.Ya. *Formirovanie signalov dlya metodov UZI, obespechivayushchih vysokuyu razreshayushchuyu sposobnost'*. Chast' 1. *Analiz i formirovanie trebovanij* [Formation of signals for ultrasonic methods providing high resolution Part 2. Class of signals with optimal spectral characteristics for ultrasonic methods.] *Biotekhnosfera [Biotechnosphere]* 2017; (5): 23-27. (In Russ.)
11. Titov V.A., Tsyganov S.N. *Matematicheskie metody i instrumental'nye sredstva povysheniya effektivnosti deyatel'nosti medicinskih organizatsij*. [Mathematical methods and tools for improving the efficiency of medical organizations.] *Otkrytoe obrazovanie [Open Education]* 2016; 20(6): 70-76. doi: 10.21686/1818-4243-2016-6-70-76. (In Russ.)

12. Tolmachev Ye.S. Rol' funktsional'no-dagnosticheskikh metodov issledovaniya v okazanii medicinskoj pomoshchi. [The role of functional diagnostic research methods in the provision of medical care.] *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki* [Modern problems of public health and medical statistics] 2019; (2): 295-310. doi: 10.24411/2312-2935-2019-00044 (In Russ.)
13. Fralenko V.P., Khachumov M.V., Shustova M.V. Analiz instrumental'nyh sredstv obrabotki i vizualizatsii biomeditsinskih dannyh magnitno-rezonansnoj tomografii (obzor literatury). [Analysis of tools for processing and visualization of biomedical data from magnetic resonance imaging (literature review).] *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij* [Bulletin of new medical technologies] 2016; 23(4): 307-315, doi: 10.12737/23880. (In Russ.)
14. Frolov S.V., Lyadov M.A., Komarova I.A., Ostapenko O.A. Sovremennye tendentsii razvitiya medicinskih informatsionnyh sistem monitoringa. [Modern trends in the development of medical information monitoring systems.] *Voprosy sovremennoj nauki i praktiki. Universitet im. V.I. Vernadskogo* [Questions of modern science and practice V.I. Vernadsky University] 2013; (2): 66-75. (In Russ.)
15. Frolov S.V., Stroeve V.M., Gorbunov A.V., Trofimov V.A. Metody i pribory funktsional'noj diagnostiki: uchebnoe posobie. [Methods and devices of functional diagnostics: a tutorial.] Tambov: Izdatel'stvo Tambovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. 2008. (In Russ.)
16. Krasnov S.V., Kuralesova N.O., Palevskaya S.A. Cifrovye resheniya v zdavoohranenii: Uchebno-metodicheskoe posobie. [Digital solutions in healthcare: Educational and methodological manual.] FGBOU VO SamGMU Minzdrava Rossii. 2021. (In Russ.)
17. Shandora N. Cifrovizatsiya sistemy zdavoohraneniya: opyt i perspektivy. [Digitalization of the healthcare system: experience and prospects.] *Nauka i innovatsii* [Science and innovations] 2020; (2): 38-43. (In Russ.)
18. Kostishyn S., Tymchuk S., Vyrozyb R., Zlepko A., Pavlov V. Design features of automated diagnostic systems for family medicine. In: 13th International Conference on Modern Problems of Radio Engineering, Telecommunications and Computer Science (TCSET). IEEE. 2016. P. 774-776.

Обзор местных побочных эффектов при применении аналогов простагландинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Гарькавенко В. В.¹

к.м.н., заведующий отделением

Киреева Е. А.¹

врач-офтальмолог

Эпова Е. В.¹

врач-офтальмолог

Балашова П. М.^{2,1}

ассистент, кафедра офтальмологии с курсом ПО², врач-офтальмолог¹

1 – КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница имени профессора П.Г. Макарова», Красноярск, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Гарькавенко Виктор Валерьевич; **e-mail:** victor-unique@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Представлен краткий обзор гипотензивного действия аналогов простагландинов. Затронута историческая справка появления молекулы первого представителя аналогов простагландинов – латанопрост. Рассмотрены все группы аналогов простагландинов, представленных на российском рынке, их механизмы действия, положительные эффекты. Более подробно описаны возможные местные побочные действия, которые очень негативно влияют на комплаентность, а также возможные косметические дефекты, в том числе моменты, влияющие на продолжительность и эффективность хирургического лечения.

Ключевые слова: аналоги простагландинов, гиперемия конъюнктивы, рост ресниц, изменение цвета радужки, простагландин-ассоциированная периорбитопатия

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-53-62

Для цитирования: Гарькавенко В. В., Киреева Е. А., Эпова Е. В., Балашова П. М. Обзор местных побочных эффектов при применении аналогов простагландинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Медицина 2022; 10(3): 53-62.

Глаукома является одной из ведущих причин необратимой слепоты в мире [1,2]. В ежедневной офтальмологической практике назначение местного антиглаукоматозного препарата для снижения внутриглазного давления (ВГД) зачастую является первым шагом в лечении пациента с глаукомой. Класс местных гипотензивных препаратов, выбранный для стартовой терапии глаукомы, зависит от ряда факторов, одним из которых может быть местная или национальная система здравоохранения и ее требования. Например, в странах с ограниченным бюджетом на здравоохранение до сих пор регулярно используется препарат пилокарпин. С 1970-х до середины 1990-х препаратами первого

выбора при назначении местной гипотензивной терапии являлись бета-блокаторы, в частности тимолол. В настоящее время в промышленно развитых странах золотым стандартом для начальной фармакологической терапии глаукомы считаются аналоги простагландинов [3].

Аналоги простагландинов прочно вошли в практику врачей-офтальмологов. Первым препаратом группы простагландинов, появившимся в клинической практике в 1996 году, был латанопрост 0,005% (под торговым названием оригинального препарата «Ксалатан»), разработанный в Швеции группой учёных университета г. Уппсалы, которую возглавляли Johan Stjernschantz, Bahram Resul и Albert Alm [4,5]. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Российской Федерации группу простагландинов представляют 4 оригинальных препарата: латанопрост, травопрост, тафлупрост, биматопрост, первые трое из которых относятся к производным изопропилового эфира простагландина F2 α . И только один биматопрост является простамидом, содержащим амидную группу и стимулирующим «простаமிдные» рецепторы, многие из которых до сих пор неизвестны.

Клиницистам в качестве «стартового» лечения и препаратов первой линии предлагаются аналоги простагландинов/простакиды (АПГ) в виде монотерапии [6-8]. Это объясняется выраженным гипотензивным эффектом данной группы препаратов, минимизацией суточных колебаний внутриглазного давления (ВГД), хорошей комплаентностью за счет однократной инстилляций [9]. Кроме того механизм действия АПГ, направленный на улучшение увеосклерального оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), является более физиологичным, в отличие от других групп препаратов, угнетающих секреторную функцию цилиарного тела [10-12]. Другим положительным эффектом при назначении АПГ можно считать отсутствие системного воздействия, связанного с максимально коротким периодом выведения из организма. Так период полувыведения кислоты латанопроста из плазмы после местного применения составляет всего 17 минут, а травопрост выводится в течение часа [13]. В литературе имеются публикации о наличии у препаратов группы АПГ нейропротекторного действия, что отражено на примере латанопроста [14]. Н.И. Курышева с соавторами доказала его нейропротекторный эффект за счет увеличения антиоксидантной активности [15].

Несмотря на описанные положительные качества препаратов-аналогов простагландинов, на протяжении многих лет наблюдаются и описываются и отрицательные моменты, в основном связанные с местными побочными эффектами препаратов, к которым относятся гиперемия слизистой оболочки глаза, чувство жжения, обратимое усиление роста ресниц, и пигментация кожи век. При использовании более 3 месяцев аналогов простагландинов отмечается усиление пигментации радужки (при лечении одного глаза возможна постоянная гетерохромия). При длительных инстилляциях, хоть и крайне редко, может развиваться отек макулы. В редких случаях возникают системные побочные реакции: одышка, острый астматический приступ, ухудшение течения бронхиальной астмы [16].

В клинической практике гиперемия глазной поверхности является наиболее частым местным побочным эффектом препаратов АПГ, и затрагивает не только бульбарную и пальпебральную конъюнктиву, но также кожу век, что, конечно, негативным образом отражается на комплаентности. В большинстве случаев гиперемия отмечена, как реакция в меньшей степени на латанопрост (27,6%), в отличие от травопроста (49,5%) и биматопроста (44,7%) [17].

Другим важным критерием оценки побочного действия препаратов является их субъективная переносимость. При инстилляции местных АПГ пациентов беспокоят жжение, зуд, затуманивание зрения. Применение латанопроста может индуцировать боль в 2% случаев, ощущение сухости и инородного тела – в 0,6%, раздражение, резь и жжение – в 0,3% случаев использования, затуманивание зрения беспокоит 0,6-2,3% пациентов [18]. При этом на фоне инстилляций на боль и дискомфорт жалуются 4,6% пациентов [19]. Использование бесконсервантной формы биматопроста вызывает вышеописанные жалобы сравнительно редко (0,8-1,7%), еще реже это отмечается на фоне применения тафлупроста [20].

Изменения структуры и роста ресниц при использовании аналогов простагландинов или простамидов также являются важным косметическим нюансом. Механизм, посредством которого молекула АПГ влияет на рост ресниц, еще полностью не выяснен [21]. Считается, что препараты данной группы, взаимодействуя с рецепторами простаноидов в волосяном фолликуле, стимулируют покоящиеся фолликулы и переводят их в растущие, за счет более раннего вступления в анаген и более длительного пребывания в нем. Тем самым ускоряется рост ресниц и меняется их структура. Несомненно, жалобы на асимметрию и внешний вид появляются у пациентов чаще при монокулярном закапывании препаратов [22,23].

Гиперпигментацию радужки, которая также отмечается при назначении простагландинов, несомненно, можно отнести к их нежелательным эффектам. Чаще всего она проявляется у пациентов с зелёно-коричневым и жёлто-коричневым цветом радужной оболочки. Если для кареглазых пациентов с монотонно окрашенной радужкой изменение цвета косметически практически незаметно, то при светлых тонах радужки инстилляции АПГ приводят к ее заметному потемнению. Как описывали J. Tsai и соавторами радужная оболочка при этом становится бархатно-коричневой [24]. В литературе значимых различий между латанопростом и другими аналогами простагландинов по частоте развития подобных изменений отмечено не было [25]. При 6-месячном наблюдении развития дисперсии пигмента в передней камере при использовании травопроста эффект может варьировать от отсутствия пигментации до гиперпигментации [26].

Еще одним немаловажным и косметически значимым эффектом при назначении АПГ является простагландин-ассоциированная периорбитопатия (ПАП), которой в отечественных публикациях уделяется незначительное количество внимания. Простагландин-ассоциированная периорбитопатия представляет собой группу

клинических признаков, заключающихся в отсутствии дерматохалязиса, глубокой складке верхнего века, птозе верхнего века, уплощении нижних орбитальных жировых скоплений, орбитальной жировой атрофии и энофтальме [27]. Механизм развития ПАП связан с тем, что простагландины ингибируют адипогенез и уменьшают объем орбитальной клетчатки, что в среднем у 24% больных ведет к орбитопатии и углублению борозды верхнего века. Активация FP-рецепторов оказывает ингибирующее влияние на дифференцировку адипоцитов, особенно на поздней ее стадии, а также индуцирует апоптоз орбитальных фибробластов [28-30]. Частота данного побочного действия по данным разных авторов варьируется от 25 до 60% случаев [31-35]. ПАП наблюдается у 50% пациентов при использовании биматопроста, в 28 % – травопроста, в 17 % – латанопроста и лишь в 6 % – тафлупроста [36,37]. Также Sakata et al. отмечают, что при переводе пациента с других АПГ на 0,005% раствор латанопроста выраженный ПАП минимизировался или совсем исчез в 85% случаев [38].

Наличие простагландин-ассоциированной периорбитопатии может отражаться на офтальмологических показателях пациентов в предоперационном периоде перед гипотензивной операцией, а также иметь значительное влияние на измерение ВГД и хирургические результаты синустрабекулэктомии [39]. В небольшом ретроспективном исследовании после трабекулэктомии по поводу ОУГ у пациентов с ПАП, до операции наблюдался достоверно более высокий риск повторного повышения ВГД в течение 24 месяцев после операции, чем у пациентов без ПАП ($p < 0,0001$). При этом было установлено, что самый высокий риск рецидива повышения ВГД после трабекулэктомии наблюдается на фоне использования биматопроста [40].

Нами было проведено сравнительное исследование пациентов с ПОУГ, применяющих для местной гипотензивной терапии АПГ в сочетании с бета-блокаторами и ингибиторами карбоангидразы и не использующих препараты АПГ, в ходе которого были выявлены достоверные значения ишемического состояния зоны лимба в группе включающей АПГ, что может свидетельствовать о негативном влиянии АПГ на переднюю поверхность глаза [41].

Выраженное проявление ПАП у пациентов с ПОУГ наводит на мысли об угнетении аналогами простагландинов процессов трофики, как со стороны ретробульбарной клетчатки, так и глазной поверхности – конъюнктивы и самого глаза, что ограничивает чрезмерно длительное использование препаратов группы. Поиск новых гипотензивных средств продолжается, так как продолжается исследование временных интервалов нахождения пациентов на терапии АПГ перед проведением гипотензивных вмешательств для наиболее эффективного и долгосрочного эффекта хирургического лечения и тем самым для максимально долгого сохранения зрительных функций.

Литература

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(2): e144-e160, doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
2. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H. A., Aung T., Cheng Ch. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-2090, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Thelen U. Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost-Timolol Fixed-Dose Combination versus Preservative-Free Latanoprost-Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: Real-World Experience. *Journal of Ophthalmology and Research* 2022; 5(1): 24-28.
4. Stjernschantz J., Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drugs Future* 1992; 17: 691-704, doi: 10.1358/dof.1992.017.08.187766
5. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости* 2017; 10(1): 40-52.
6. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 384 с.
7. Terrin N., Schmid C. H., Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *Journal of clinical epidemiology* 2005; 58(9): 894-901.
8. Петров С.Ю., Волжанин А.В., Кравчик М.В., Мазурова Ю.В., Сапарова Л.М. Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2018; 17(4): 91-96, doi: 10.25700/ NJG.2018.04.08
9. Антонов А.А., Вострухин С.В., Волжанин А.В. Витков А.А., Акимов А.М., Асиновскова И.И. Влияние аналогов простагландинов на колебания внутриглазного давления при изменении положения тела. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2022; 22(2): 103-107, doi: 10.32364/2311-7729- 2022-22-2-103-107
10. Lim K.S., Nau C.B., O'Byrne M.M., Hodge D.O., Toris C.B., McLaren J.W., Johnson D.H. Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A crossover study. *Ophthalmology* 2008; 115(5): 790-795.e4, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.07.002
11. Neacsu A.M. Receptors involved in the mechanism of action of topical prostaglandins. [Article in Romanian]. *Oftalmologia* 2009; 53 (2): 3-7.
12. Shah M., Lee G., Lefebvre D.R., Kronberg B., Loomis S., Brauner S.C., Turalba A., Rhee D.J., Freitag S.K., Pasquale L.R. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PloS one* 2013; 8(5): e61638.
13. Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2004; 5(3): 127-131.
14. Yamamoto K., Sato K., Yukita M., Yasuda M., Omodaka K., Ryu M., Fujita K., Nishiguchi K.M., Machida S., Nakazawa T. The neuroprotective effect of latanoprost acts via klotho-mediated suppression of calpain activation after optic nerve transection. *Journal of Neurochemistry* 2017; 140(3): 495-508, doi: 10.1111/jnc.13902
15. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности аналогов простагландинов для местного лечения глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(4): 31-39.

16. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2011; 12(3): 111-113.
17. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2th ed. Savona: Italy DOGMA; 2003.
18. Clinical Review Report: Preservative-free latanoprost 50 µg/mL ophthalmic solution (Monoprost): (Laboratoires Théa): Indication: Reduction of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 May. CADTH Common Drug Reviews.
19. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.П., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020; (3): 5-10.
20. Pillunat L.E., Eschstruth P., Hsemeyer S., Thelen U., Foja C., Leaback R., Pfennigsdorf S. Preservative-free bimatoprost 0.03% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension in clinical practice. *Clinical Ophthalmology* 2016; 10: 1759-1765.
21. Kapur R., Osmanovic S., Toyran S., Edward D.P. Bimatoprost-Induced Periocular Skin Hyperpigmentation: Histopathological Study. *Archive Ophthalmology* 2005; 123: 1541-1546.
22. Law S.K. Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. *Clinical Ophthalmology* 2010; 26(4): 349-358, doi: 10.2147/opth.s6480
23. Johnstone M.A., Albert D.M. Prostaglandin-induced hair growth. *Survey of Ophthalmology* 2002; 47(1): S185-202, doi: 10.1016/s0039-6257(02)00307-7
24. Tsai J.C., Sivak-Callcott J.A., Haik B.G., Zhang J., McLean I.W. Latanoprost-induced iris heterochromia and open-angle glaucoma: a clinicopathologic report. *Journal of Glaucoma* 2001; 10(5): 411-413, doi: 10.1097/00061198-200110000-00009
25. Alm A., Schoenfelder J., McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Archive of Ophthalmology* 2004;122: 957-965, doi: 10.1001/ archopht.122.7.957
26. El Hajj Moussa W.G., Farhat R.G., Nehme J.C., Sahyoun M.A., Schakal A.R., Jalkh A.E., Pierre Abi Karam M., Georges Azar G. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, and Tafluprost in glaucoma patients. *Journal of Ophthalmology* 2018;1319628. doi: 10.1155/2018/1319628
27. Filippopoulos T., Paula J.S., Torun N., Hatton M.P., Pasquale L.R., Grosskreutz C.L. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2008; 24: 302-307.
28. Shah M., Lee G., Lefebvre D.R., Kronberg B., Loomis S., Brauner S.C., Turalba A., Rhee D.J., Freitag S.K., Pasquale L.R. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One* 2013; 8(5): e61638. doi: 10.1371/journal.pone.0061638
29. Tappeiner C., Perren B., Iliev M.E., Frueh B.E., Goldblum D. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost – can bimatoprost cause enophthalmos? . *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde* 2008; 225 (5): 443-445, doi: 10.1055/s-2008-1027362. (In Germ.)
30. Kim J.W. Topical prostaglandin analogue drugs inhibit adipocyte differentiation. *Korean Journal of Ophthalmology* 2014; 28(3): 257-264. doi: 10.3341/kjo.2014.28.3.257
31. Kim H.W., Choi Y.J., Lee K.W., Lee M.J. Periorbital changes associated with prostaglandin analogs in Korean patients. *BMC Ophthalmology* 2017; 17(1):126, doi: 10.1186/s12886-017-0521-4

32. Aihara M., Shirato S., Sakata R. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from latanoprost to bimatoprost. *Japan Journal of Ophthalmology* 2011; 55(6): 600-604, doi: 10.1007/s10384-011-0075-6
33. Maruyama K., Tsuchisaka A., Sakamoto J. Incidence of deepening of upper eyelid sulcus after topical use of tafluprost ophthalmic solution in Japanese patients. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1441-1446, doi: 10.2147/OPHT.S47783
34. Maruyama K., Shirato S., Tsuchisaka A. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after topical use of travoprost ophthalmic solution in Japanese. *Journal of Glaucoma* 014; 23: 160-163.
35. Inoue K., Shiokawa M., Wakakura M., Tomito G. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *Journal of Glaucoma* 2013; 22: 626-631.
36. Taketani Y., Yamagishi R., Fujishiro T., Igarashi M., Sakata R., Aihara M. Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(3): 1269-1276.
37. Miki T., Naito T., Fujiwara M., Araki R., Kiyoi R., Shiode Y., Fujiwara A., Morizane Y., Shiraga F. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One* 2017; 12(7): e0181550, doi: 10.1371/journal.pone.0181550
38. Sakata R., Shirato S., Miyata K., Aihara M. Recovery from deepening of the upper eyelid sulcus after switching from bimatoprost to latanoprost. *Japan Journal of Ophthalmology* 2013; 57: 179-184.
39. Yaoeda K., Fukushima A., Shirakashi M., Miki A., Fukuchi T. Factors associated with fluctuations in repeated measurements of intraocular pressure using the Goldmann applanation tonometer in Japanese patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12: 1473-1478, doi:10.2147/OPHT.S174277
40. Park J., Cho H.K., Moon J.I. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn. J. Ophthalmol* 2011; 55(1): 22-27, doi: 10.1007/s10384-010-0904-z
41. Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Салмин В.В. Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал* 2021; 14(4): 60-64, doi:10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64

Overview of Local Side Effects of Prostaglandin Analogues in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Gar'kavenko V. V.¹

MD, PhD, Department Head

Kireeva E. A.¹

MD, Ophthalmologist

Erova E. V.¹

MD, Ophthalmologist

Balashova P. M.^{2,1}

MD, Assistant, Chair for Ophthalmology², Ophthalmologist¹

¹ – P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

² – V.F. Vojno-Yaseneckij Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Corresponding Author: Gar'kavenko Viktor; **e-mail:** victor-unique@yandex.ru.

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

A brief review of the hypotensive effect of prostaglandin analogs is presented. The history of the appearance of the molecule of the first of prostaglandin analogues, latanoprost, is touched upon. All groups of prostaglandin analogs presented on the Russian market, their mechanisms of action and positive effects are considered. Possible local side effects having a pronounced negative impact on compliance, as well as possible cosmetic defects, including issues affecting the duration and effectiveness of surgical treatment, are described in more detail.

Keywords: prostaglandin analogs, hyperemia of the conjunctiva, eyelash growth, change in the color of the iris, prostaglandin-associated periorbitopathy

References

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(2): e144-e160, doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
2. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H. A., Aung T., Cheng Ch. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-2090, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Thelen U. Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost-Timolol Fixed-Dose Combination versus Preservative-Free Latanoprost-Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: Real-World Experience. *Journal of Ophthalmology and Research* 2022; 5(1): 24-28.
4. Stjernschantz J., Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drugs Future* 1992; 17: 691-704, doi: 10.1358/dof.1992.017.08.187766
5. Astahov Yu.S., Nechiporenko P.A. Analogi prostaglandinov: proshloe, nastoyashchee i budushchee. [Prostaglandin analogues: past, present and future.] *Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmological bulletin]* 2017; 10(1): 40-52. (In Russ.)
6. National Glaucoma Guidelines for Practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)
7. Terrin N., Schmid C. H., Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *Journal of clinical epidemiology* 2005; 58(9): 894-901.
8. Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Kravchik M.V., Mazurova Yu.V., Saparova L.M. Vliyanie tafluprosta na sutochnye kolebaniya oftal'motonusa pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome. [Effect of tafluprost on the diurnal intraocular pressure fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma.] *Nacional'nyj zhurnal glaukoma [National Journal of Glaucoma]* 2018; 17(4): 91-96, doi: 10.25700/NJG.2018.04.08 (In Russ.)
9. Antonov A.A., Vostruhin S.V., Volzhanin A.V. Vitkov A.A., Akimov A.M., Asinovskova I.I. Vliyanie analogov prostaglandinov na kolebaniya vnutriglaznogo davleniya pri izmenenii polozheniya tela. [Influence of prostaglandin analogues on intraocular pressure fluctuations in body position change.] *Klinicheskaya oftal'mologiya [RMJ. Clinical ophthalmology]* 2022; 22(2): 103-107, doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-103-107 (In Russ.)
10. Lim K.S., Nau C.B., O'Byrne M.M., Hodge D.O., Toris C.B., McLaren J.W., Johnson D.H. Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A crossover study. *Ophthalmology* 2008; 115(5): 790-795.e4, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.07.002

11. Neacsu A.M. Receptors involved in the mechanism of action of topical prostaglandins. [Article in Romanian]. *Oftalmologia* 2009; 53 (2): 3-7.
12. Shah M., Lee G., Lefebvre D.R., Kronberg B., Loomis S., Brauner S.C., Turalba A., Rhee D.J., Freitag S.K., Pasquale L.R. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS one* 2013; 8(5): e61638.
13. Egorova T.E. Prostaglandiny v lechenii glaukomy. [Prostaglandins in the treatment of glaucoma.] *RMJ. Klinicheskaya oftal'mologiya [RMJ. Clinical ophthalmology]* 2004; 5(3): 127-131. (In Russ.)
14. Yamamoto K., Sato K., Yukita M., Yasuda M., Omodaka K., Ryu M., Fujita K., Nishiguchi K.M., Machida S., Nakazawa T. The neuroprotective effect of latanoprost acts via klotho-mediated suppression of calpain activation after optic nerve transection. *Journal of Neurochemistry* 2017; 140(3): 495-508, doi: 10.1111/jnc.13902
15. Kurysheva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Sravnitel'naya harakteristika antioksidantnoj aktivnosti analogov prostaglandinov dlya mestnogo lecheniya glaukomy. [Comparison of antioxidant activity of prostaglandin analogues for topical glaucoma treatment.] *Nacional'nyj zhurnal glaukoma [National Journal of Glaucoma]* 2014; 13(4): 31-39. (In Russ.)
16. Egorov E.A. Nezhelatel'nye yavleniya gipotenzivnoj terapii glaukomy. [] *RMJ. Klinicheskaya oftal'mologiya [RMJ. Clinical ophthalmology]* 2011; 12(3): 111-113. (In Russ.)
17. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2th ed. Savona: Italy DOGMA; 2003.
18. Clinical Review Report: Preservative-free latanoprost 50 µg/mL ophthalmic solution (Monoprost): (Laboratoires Théa): Indication: Reduction of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 May. CADTH Common Drug Reviews.
19. Onufrijchuk O.N., Gazizova I.R., Kuroedov A.V., Seleznev A.V. Vliyanie na sostoyanie glaz pacientov s glaukomoj osnovnykh dejstvuyushchih veshchestv gipotenzivnykh kapel'. [The effect of the main active substances of antihypertensive eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients.] *Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific medical journal]* 2020; (3): 5-10. (In Russ.)
20. Pillunat L.E., Eschstruth P., Hsemeyer S., Thelen U., Foja C., Leaback R., Pfennigsdorf S. Preservative-free bimatoprost 0.03% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension in clinical practice. *Clinical Ophthalmology* 2016; 10: 1759-1765.
21. Kapur R., Osmanovic S., Toyran S., Edward D.P. Bimatoprost-Induced Periocular Skin Hyperpigmentation: Histopathological Study. *Archive Ophthalmology* 2005; 123: 1541-1546.
22. Law S.K. Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. *Clinical Ophthalmology* 2010; 26(4): 349-358, doi: 10.2147/opth.s6480
23. Johnstone M.A., Albert D.M. Prostaglandin-induced hair growth. *Survey of Ophthalmology* 2002; 47(1): S185-202, doi: 10.1016/s0039-6257(02)00307-7
24. Tsai J.C., Sivak-Callcott J.A., Haik B.G., Zhang J., McLean I.W. Latanoprost-induced iris heterochromia and open-angle glaucoma: a clinicopathologic report. *Journal of Glaucoma* 2001; 10(5): 411-413, doi: 10.1097/00061198-200110000-00009
25. Alm A., Schoenfelder J., McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Archive of Ophthalmology* 2004;122: 957-965, doi: 10.1001/ archophth.122.7.957
26. El Hajj Moussa W.G., Farhat R.G., Nehme J.C., Sahyoun M.A., Schakal A.R., Jalkh A.E., Pierre Abi Karam M., Georges Azar G. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, and Tafluprost in glaucoma patients. *Journal of Ophthalmology* 2018;1319628. doi: 10.1155/2018/1319628

27. Filippopoulos T., Paula J.S., Torun N., Hatton M.P., Pasquale L.R., Grosskreutz C.L. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2008; 24: 302-307.
28. Shah M., Lee G., Lefebvre D.R., Kronberg B., Loomis S., Brauner S.C., Turalba A., Rhee D.J., Freitag S.K., Pasquale L.R. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One* 2013; 8(5): e61638. doi: 10.1371/journal.pone.0061638
29. Tappeiner C., Perren B., Iliev M.E., Frueh B.E., Goldblum D. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost – can bimatoprost cause enophthalmos? . *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde* 2008; 225 (5): 443-445, doi: 10.1055/s-2008-1027362. (In Germ.)
30. Kim J.W. Topical prostaglandin analogue drugs inhibit adipocyte differentiation. *Korean Journal of Ophthalmology* 2014; 28(3): 257-264. doi: 10.3341/kjo.2014.28.3.257
31. Kim H.W., Choi Y.J., Lee K.W., Lee M.J. Periorbital changes associated with prostaglandin analogs in Korean patients. *BMC Ophthalmology* 2017; 17(1): 126, doi: 10.1186/s12886-017-0521-4
32. Aihara M., Shirato S., Sakata R. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from latanoprost to bimatoprost. *Japan Journal of Ophthalmology* 2011; 55(6): 600-604, doi: 10.1007/s10384-011-0075-6
33. Maruyama K., Tsuchisaka A., Sakamoto J. Incidence of deepening of upper eyelid sulcus after topical use of tafluprost ophthalmic solution in Japanese patients. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1441-1446, doi: 10.2147/OPTH.S47783
34. Maruyama K., Shirato S., Tsuchisaka A. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after topical use of travoprost ophthalmic solution in Japanese. *Journal of Glaucoma* 014; 23: 160-163.
35. Inoue K., Shiokawa M., Wakakura M., Tomito G. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *Journal of Glaucoma* 2013; 22: 626-631.
36. Taketani Y., Yamagishi R., Fujishiro T., Igarashi M., Sakata R., Aihara M. Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014; 55(3): 1269-1276.
37. Miki T., Naito T., Fujiwara M., Araki R., Kiyoi R., Shiode Y., Fujiwara A., Morizane Y., Shiraga F. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One* 2017; 12(7): e0181550, doi: 10.1371/journal.pone.0181550
38. Sakata R., Shirato S., Miyata K., Aihara M. Recovery from deepening of the upper eyelid sulcus after switching from bimatoprost to latanoprost. *Japan Journal of Ophthalmology* 2013; 57: 179-184.
39. Yaoeda K., Fukushima A., Shirakashi M., Miki A., Fukuchi T. Factors associated with fluctuations in repeated measurements of intraocular pressure using the Goldmann applanation tonometer in Japanese patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12: 1473-1478, doi:10.2147/OPTH.S174277
40. Park J., Cho H.K., Moon J.I. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn. J. Ophthalmol* 2011; 55(1): 22-27, doi: 10.1007/s10384-010-0904-z
41. Neroev V.V., Gar'kavenko V.V., Salmin V.V. Spektrofluorimetricheskoe issledovanie zony limba u pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [A spectrofluorimetric study of the limbal area in patients with primary open-angle glaucoma.] *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal [Russian ophthalmological journal]* 2021; 14(4): 60-64, doi:10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64 (In Russ.)

Микроэкологические биомаркеры уровня резистентности организма у новорожденных детей

Страхова С. С.¹

врач

Самоукина А. М.²

к.м.н., доцент, заведующий, научный отдел; заведующий, кафедра гигиены и экологии

Алексеева Ю. А.²

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра поликлинической педиатрии и неонатологии

Родионов А. А.²

к.м.н., доцент, кафедра общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения с учебным центром «Бережливые технологии в здравоохранении»

Страхов М. А.²

к.м.н., доцент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии

1 – ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М.Бакуниной», Тверь, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Родионов Андрей Александрович; **e-mail:** andrew.rodionov@tvngmu.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В результате настоящего исследования были выявлены маркеры, отражающие уровень резистентности организма и микроэкологического неблагополучия пищеварительного тракта новорожденных детей по качественным и количественным характеристикам микробиоты полости рта. В ходе исследования определены бактериальный и вирусный компонент, включая представителей семейства герпесвирусов (Эпштейна-Барр вирус, герпеса 6 типа, простого герпеса 1 и 2 типа) в сочетании с показателями локальной иммунной резистентности в ротовой жидкости у 173 новорожденных I-II группы здоровья. Определение в ротовой жидкости новорожденных представителей семейства герпесвирусов на фоне выявления условно-патогенной бактериальной микрофлоры отражает несостоятельность общей и локальной иммунной резистентности, что позволяет отнести таких детей к группе риска по развитию инфекционной патологии с последующим назначением корректирующих и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: пищеварительный тракт, полость рта, герпесвирусы, микрофлора

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-63-71

Для цитирования: Страхова С. С., Самоукина А. М., Алексеева Ю. А., Родионов А. А., Страхов М. А. Микроэкологические биомаркеры уровня резистентности организма у новорожденных детей. *Медицина* 2022; 10(3): 63-71.

Введение

Одной из приоритетных задач нашего государства и современного здравоохранения является формирование здоровья подрастающего поколения. По данным различных исследований последних лет показано, что микробиота пищеварительного тракта – это

дискретный орган, оказывающий влияние на целый ряд физиологических процессов, а также иммунную резистентность и поведение человека. В связи с этим, состояние микробиома пищеварительного тракта может рассматриваться как один из интегральных критериев оценки состояния здоровья человека. В свою очередь, показателями индивидуального адаптогенеза являются качественные (биологические свойства) и количественные параметры микробиоты пищеварительного тракта [1,2,3,4,6,10,12,14].

Входными воротами пищеварительной и бронхо-легочной систем является полость рта и ее микробиом, состояние которого определяет колонизационную локальную резистентность, формирование микробиоты других биотопов и, как следствие, здоровье детей в целом. По данным литературы и результатам ранее проведенных исследований следует, что микробиота полости рта по качественным и количественным показателям коррелирует с микробиотой пищеварительной системы. В то же время, преимуществами использования ротовой жидкости является доступность забора биологической пробы, а также клиническая информативность биомаркеров данного биоматериала, отличающихся стабильностью, точностью обнаружения, а также обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью результатов анализа, простоту выполнения и экономическую эффективность клинико-диагностических алгоритмов [1,2,3,5,7,8,11]. Кроме того, имеются научные публикации, указывающие на существование тесной динамической взаимосвязи микроэкологии пищеварительного тракта и резистентности организма, что позволяет в дальнейшем формировать группы риска с последующим проведением персонифицированной превентивной коррекции [6,8,9,11,13].

Следовательно, оценка состояния микробиома пищеварительного тракта, как одного из интегральных параметров здоровья, поиск биомаркеров, позволяющих объективно определить уровень резистентности ребенка является актуальным и перспективным направлением превентивной медицины в современной педиатрической практике.

Цель исследования

Цель настоящего исследования: определение и оценка биомаркеров, отражающих уровень резистентности организма ребенка и микроэкологического неблагополучия пищеварительного тракта, позволяющих сформировать группы риска для своевременного назначения персонифицированных корректирующих и профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Тип исследования. Одномоментное (cross-sectional)

Способ отбора участников исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФБГОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

В рамках проведения научно-исследовательской работы было обследовано 173 новорожденных I и II группы здоровья в соответствии с Приказом Минздрава России от 10.08.2017 г. № 514н в возрасте от рождения до 7 дней жизни. Это все дети, соответствовавшие критериям включения, рождённые в ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» в октябре месяце 2020 года.

Все дети были осмотрены неонатологом, для верификации состояния здоровья и уровня адаптационных резервов проведены ряд функциональных исследований (антропометрия, 12-канальная ЭКГ, ВНС-спектрометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости).

Для определения бактериального компонента микробиоты ротовой жидкости проведено бактериологическое исследование с последующим определением микроэкологического варианта нормомикробиоты – первый, второй или третий. Они характеризуются определенным сочетанием индигенной и условно-патогенной микрофлоры, где наиболее оптимальным является первый, а наиболее неблагоприятным – третий вариант нормомикробиоты (патент на изобретение № 2602697 от 03.03.2015).

Для определения представителей семейства герпесвирусов микробиоты полости рта, вирусного компонента, было проведено молекулярно-генетическое исследование ротовой жидкости на наличие ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типа, вируса Эпштейна-Барр, вируса герпеса 6 типа, цитомегаловируса. В исследовании использованы тест-системы для выделения и амплификации нуклеиновых кислот «РибоПреп» и «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с проведением полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» в амплификаторе Applied Biosystems.

Локальная иммунная резистентность определена по уровню лизоцима (турбидиметрия), секреторного иммуноглобулина А и avidности антител в ротовой жидкости с использованием иммуноферментного анализа («Вектор-Бест»).

Данная научно-исследовательская работа проведена в рамках реализации государственного задания (№ 056-00150-18-00 от 27.12.2017) с соблюдением основных норм биоэтики научных исследований (заключение Этического комитета ФБГОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России от 21 января 2018). Исследования выполнены в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу 170036, г. Тверь, Петербургское шоссе, д. 115, корп. 1. (Лицензия на медицинскую деятельность № ФС-69-01-000812 от 15.02.2018 г., сроком действия – бессрочно).

Способы представления и обработки данных. Статистическая обработка полученных в работе данных проводилась с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 23.0 и Win PEPI 11.64. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, качественные – абсолютных значений и долей (%). Для оценки статистической значимости различий между средними использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки, для качественных переменных – точный тест Фишера с поправкой Сидака на множественность сравнений. Подготовка текста работы была выполнена с использованием программы Microsoft Word 2016.

Результаты

Первый этап исследования включал определение бактериально-вирусных ассоциаций микробиоты полости рта у всех новорожденных I и II группы здоровья.

При определении микроэкологического варианта нормомикробиоты по бактериальному компоненту оптимально благоприятный первый вариант был выявлен у 43 детей, второй – у 77 детей, и прогностически неблагоприятный третий вариант – у 53 обследованных, что составило 24,9%, 44,5% и 30,6% соответственно (таблица 1).

При сопоставлении результатов молекулярно-генетического исследования вирусной составляющей у здоровых новорожденных с различными вариантами бактериальной микрофлоры, выявлено, что для первого варианта нормомикробиоты вирусопозитивные образцы составили 30,3%, для второго – 40,3% и для третьего – 73,6% соответственно. Следовательно, вирусный компонент микробиоты достоверно чаще определялся у детей с третьим вариантом нормомикробиоценоза, прогностически более неблагоприятным ($p \leq 0,05$), что было характерно также и для ассоциации представителей герпесвирусов. Так, частота выявления ДНК вируса Эпштейна-Барр, а также вируса герпеса 6 типа была достоверно выше у лиц с третьим микроэкологическим вариантом по сравнению с наиболее оптимальным первым вариантом нормомикробиоты ($p \leq 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что при нарушении соотношения облигатной и факультативной микрофлоры в бактериальном звене происходят достоверные изменения как качественных, так и количественных параметров вирусной составляющей (табл. 1).

Анализируя спектр вирусной составляющей, было выявлено, что наиболее часто определялась ДНК вируса герпеса 6 типа, что составило 84,6%, 64,5% и 79,5% соответственно, для первого, второго и третьего микроэкологического варианта (табл. 2). Кроме того, в более 50% вирусопозитивных образцов определялась ДНК вируса Эпштейна-Барр. Ассоциации данных вирусов, среди всех вирусопозитивных реципиентов наиболее часто выявлены у новорожденных с третьим вариантом нормомикробиоты. Следует отметить, что наличие у обследованных новорожденных ДНК вируса простого герпеса так

же, как и в ранее проведенных исследованиях [3,6], носило спорадический характер, что в целом соответствует общей тенденции у здоровых людей различных возрастных групп.

Таблица 1. Количественные параметры бактериально-вирусных ассоциаций микробиоты полости рта у новорожденных детей I-II группы здоровья

Количественные параметры вирусного компонента	Вариант нормомикробиоценоза (n=173)					
	Первый n=43		Второй n=77		Третий n=53	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вирусопозитивные	13	30,3	31	40,3	39	73,6*
Ассоциации	3	6,9	8	10,3	14	26,4*
Эпштейна-Барр	9	19,4	19	24,7	21	39,6*
Герпеса 6 типа	11	20,9	20	25,9	31	58,5*
Простого герпеса 1 типа	0	0	1	1,3	2	3,8

Примечание:* $p \leq 0,05$

Таблица 2. Качественные параметры бактериально-вирусных ассоциаций микробиоты полости рта у вирусопозитивных новорожденных I-II группы здоровья

Качественные параметры вирусного компонента у вирусопозитивных новорожденных	Вариант нормомикробиоценоза (n=83)					
	Первый n=13		Второй n=31		Третий n=39	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эпштейна-Барр	9	69,2	19	61,3	21	53,8
Герпеса 6 типа	11	84,6	20	64,5	31	79,5
Простого герпеса 1 типа	0	0	1	3,2	2	5,1
Ассоциации	3	23,1	8	25,8	14	35,9

Для поиска взаимосвязи между бактериально-вирусными ассоциациями микробиома полости рта и параметрами локальной иммунной резистентности было исследовано содержание лизоцима, секреторного IgA и его авидность в ротовой жидкости при различных микрoэкологических вариантах нормомикробиоценоза (табл. 3).

Отмечено, что уровень секреторного IgA был существенно выше у детей с третьим, наиболее неблагоприятным вариантом нормомикробиоты. Однако функциональная активность антител, которая характеризуется показателем авидности, имела обратную зависимость и была достоверно выше у реципиентов с первым вариантом нормомикробиоценоза.

Кроме того, при снижении качества микрoэкологическx параметров от первого к третьему варианту микробиоценоза, у обследованных также наблюдалась тенденция к снижению уровня лизоцима ротовой жидкости.

Следовательно, выявленные изменения неспецифической иммунной реактивности в зависимости от микрoэкологического варианта нормомикробиоты подтверждают наличие тесной динамической взаимосвязи микрoэкологии и локальной резистентности полости рта у новорожденных детей.

Таблица 3. Показатели локальной иммунной резистентности у новорожденных I-II группы здоровья с различными вариантами микробиоты пищеварительного тракта

	Вариант нормомикробиоценоза (n=173)		
	Первый n=43	Второй n=77	Третий n=53
Лизоцим, мкг/мл	28,3*±0,55	23,4±0,68	20,7±0,67
Секреторный IgA, мг/мл	0,47±0,21	0,43±0,21	0,52*±0,84
Авидность, %	89,7*±2,92	81,9±4,47	81,2±2,42

Примечание: * p<0,05

В ходе настоящего исследования созданы базы данных, содержащие клинико-анамнестические, молекулярно-генетические, биохимические и бактериологические показатели новорожденных (БД № 2017620239 от 22.02.2017, БД №2018622056 от 17.12.2018). При статистической обработке полученных данных выявлено, что наиболее значимым для оценки резистентности организма новорожденных детей является вирусный компонент, ассоциированный с представителями герпесвирусов.

Заключение

В ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между бактериально-вирусными ассоциациями микробиоты полости рта, представленными условно-патогенной бактериальной микрофлорой и представителями герпесвирусов, а также параметрами локальной иммунной резистентности у новорожденных детей. Состояние бактериальной и вирусной составляющей, бактериально-вирусные ассоциации полости рта характеризуют состояние резистентности организма в целом и могут использоваться в качестве интегрального показателя для оценки состояния здоровья новорожденных детей на этапе донозологической диагностики. Микрoэкологический мониторинг на основании выявленных биомаркеров позволит сформировать группы риска по снижению резистентности у новорожденных детей для своевременного назначения персонализированных корректирующих и профилактических мероприятий.

Литература

1. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Гаврилова О.А. Формирование биопленок антагонистическими штаммами лактобацилл полости рта. *Стоматология* 2012; (1): 16-19.
2. Беляева Е.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Пятава А.И., Миронов А.Ю. Дисбиотические изменения микрофлоры кишечника у здоровых людей. *Клиническая лабораторная диагностика* 2013; (3): 45-47.
3. Самоукина А.М., Алексеева Ю.А., Михайлова Е.С., Денисова Е.В., Жуков С.В. Взаимосвязь микробиоты различных биотопов у детей в норме и при патологических состояниях. *Современные проблемы науки и образования* 2018; (2): 58.
4. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015; (5): 13-50.
5. Кочурова Е.В., Козлов С.В. Диагностические возможности слюны. *Клиническая лабораторная диагностика* 2014; (1): 13-15.
6. Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Чернин В.В., Алексеева Ю.А. Микробиота пищеварительного тракта как системный фактор оценки здоровья человека и проведения превентивной коррекции. *Лечение и профилактика* 2015; (3): 23-28.
7. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Самоукина А.М., Михайлова Е.С. Антагонистическая активность пробиотических штаммов. *Успехи современного естествознания* 2009; (2): 73.
8. Robles-Sikisaka R., Ly M., Boehm T., Naidu M., Salzman J., Pride D.T. Association between living environment and human oral viral ecology. *ISMEJ* 2013; (9): 1710-1734.
9. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr. Med. (Encinitas)* 2014; (6): 17-22.
10. Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J. Autism Dev. Disord.* 2017; (2): 480-489.
11. Bezerra T.M., Ferreira D.C., Carmo F.L., Pinheiro R., Leite D.C.A., Cavalcante F.S., Belinho R.A., Peixoto R.S., Rosado A.S., dos Santos K.R.N., Castro G.F.B.A. Herpes virus in the oral cavity of children with leukaemia and its impact on the oral bacterial community profile. *J. Clin. Pathol.* 2015; (3): 222-230.
12. Pelzer E., Gomes-Arango L.F., Barrett H.L., Nitert M.D. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017; (54): 30-37.
13. Sassone-Corsi M., Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. *J. Immunol.* 2015; (9): 4081-4088.
14. Vuong H.E., Hsiao E.Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol. Psychiatry* 2017; (5): 411-423.

Microecological Biomarkers of the Resistance Level of the Organism in Newborns

Strakhova S. S.¹

MD

Samoukina A. M.²

MD, PhD, Assistant Professor, Head, Scientific Department; Head, Chair for Hygiene and Ecology

Alexeeva Ju. A.²

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Polyclinic Pediatrics and Neonatology

Rodionov A. A.²

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Public Health, Organization, Management and Economics of Healthcare»

Strakhov M. A.²

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Cardiovascular Surgery

1 – Regional Clinical Perinatal Center, Tver, Russian Federation

2 – Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Corresponding Author: Rodionov Andrej; **e-mail:** andrew.rodionov@tvpgmu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

As a result of this study, some markers reflecting the level of body resistance and microecological disorder of the digestive tract of newborns according to the qualitative and quantitative characteristics of the microbiota of the oral cavity were identified. The study determined the bacterial and viral components, including representatives of the herpesvirus family (Epstein-Barr virus, herpes type 6, herpes simplex types 1 and 2) in combination with indicators of local immune resistance in the oral fluid in 173 newborns of I-II health groups. Determination of both herpesviruses in oral fluid of newborns and opportunistic bacterial microflora reflects the lack of general and local immune resistance. It makes it possible to classify such children as a risk group for the development of infectious pathology, in need for prescription of corrective and preventive measures.

Keywords: digestive tract, oral cavity, herpesviruses, microflora

References

1. Chervinec V.M., Chervinec Yu.V., Samoukina A.M., Mihajlova E.S., Gavrilova O.A. Formirovanie bioplenok antagonisticheskimi shtammami laktobacill polosti rta. [Formation of biofilms by antagonistic strains of oral lactobacilli.] *Stomatologiya [Dentistry]* 2012; (1): 16-19. (In Russ.)
2. Belyaeva E.A. Chervinec V.M., Chervinec Yu.V., Samoukina A.M., Mihajlova E.S., Pyatova A.I., Mironov A.Yu. Disbioticheskie izmeneniya mikroflory kishchnika u здо-ровых lyudej. [Dysbiotic changes in the intestinal microflora of healthy people.] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]* 2013; (3): 45-47. (In Russ.)
3. Samoukina A.M., Alekseeva Yu.A., Mihajlova E.S., Denisova E.V., Zhukov S.V. Vzaimosvyaz' mikrobioty razlichnykh biotopov u detej v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyah. [The relationship of microbiota of different biotopes in children in normal and pathological conditions.] *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]* 2018; (2): 58. (In Russ.)
4. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobrica V.P., Zaharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Havkin A.I., Shenderov B.A. Disbioz (disbakterioz) kishchnika: sovremennoe sostoyanie problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrekciya. [Dysbiosis (bacterial overflow syndrome)

- of the intestine: the current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction.] *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]* 2015; (5): 13-50. (In Russ.)
5. Kochurova E.V., Kozlov S.V. Diagnosticheskie vozmozhnosti slyuny. [Diagnostic potential of saliva.] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]* 2014; (1): 13-15. (In Russ.)
6. Samoukina A.M., Mihajlova E.S., Chernin V.V., Alekseeva Yu.A. Mikrobiota pishchevaritel'nogo trakta kak sistemnyj faktor ocenki zdorov'ya cheloveka i provedeniya preventivnoj korrekcii. [Digestive tract microbiota as a systemic factor in human health assessment and preventive correction.] *Lechenie i profilaktika [Treatment and prevention]* 2015; (3): 23-28. (In Russ.)
7. Chervinec Yu.V., Chervinec V.M., Samoukina A.M., Mihajlova E.S. Antagonisticheskaya aktivnost' probioticheskikh shtammov. [Antagonistic activity of probiotic strains.] *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Successes of Modern Natural Science]* 2009; (2): 73. (In Russ.)
8. Robles-Sikisaka R., Ly M., Boehm T., Naidu M., Salzman J., Pride D.T. Association between living environment and human oral viral ecology. *ISMEJ* 2013; (9): 1710-1734.
9. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr. Med. (Encinitas)* 2014; (6): 17-22.
10. Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J. Autism Dev. Disord.* 2017; (2): 480-489.
11. Bezerra T.M., Ferreira D.C., Carmo F.L., Pinheiro R., Leite D.C.A., Cavalcante F.S., Belinho R.A., Peixoto R.S., Rosado A.S., dos Santos K.R.N., Castro G.F.B.A. Herpes virus in the oral cavity of children with leukaemia and its impact on the oral bacterial community profile. *J. Clin. Pathol.* 2015; (3): 222-230.
12. Pelzer E., Gomes-Arango L.F., Barrett H.L., Nitert M.D. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017; (54): 30-37.
13. Sassone-Corsi M., Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. *J. Immunol.* 2015; (9): 4081-4088.
14. Vuong H.E., Hsiao E.Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol. Psychiatry* 2017; (5): 411-423.

Системный подход в неотложной ультразвуковой диагностике (обзор клинических случаев)

Зотова Н. В.

заведующая, отделение ультразвуковой диагностики, врач ультразвуковой диагностики

Таран О. П.

врач ультразвуковой диагностики

Ан Г. Ф.

врач ультразвуковой диагностики

Савченко Е. Н.

врач ультразвуковой диагностики

ФГКУ «1602 ВКГ» Минобороны России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Зотова Наталья Викторовна; **e-mail:** 89185841848aa@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья написана на основе многолетнего опыта (2016-2021гг.) проведения ультразвуковых исследований по неотложным показаниям в отделении ультразвуковой диагностики ФГКУ «1602 ВКГ» Минобороны России. Актуальность данной работы связана с необходимостью точной и быстрой диагностики широкого спектра заболеваний на этапе приёмного отделения многопрофильного стационара. Целью статьи является усовершенствование диагностики на первичном этапе, снижение количества диагностических ошибок с помощью системного и мультидисциплинарного подхода к проведению неотложных ультразвуковых исследований. Такое разностороннее обследование больного позволяет максимально быстро приблизить лечебные мероприятия. В статье представлен анализ структуры наиболее часто встречаемой патологии при проведении ультразвуковых исследований по неотложным показаниям, а также предложен алгоритм проведения неотложных ультразвуковых исследований. В статье приведены показательные, на наш взгляд, клинические случаи, доказывающие большое значение расширенного диагностического поиска, особенно при проведении ультразвуковых исследований сложным, диагностически «непонятным» пациентам.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, ультразвуковые исследования, диагностика по неотложным показаниям, клинические случаи, расширенный диагностический поиск

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-72-84

Для цитирования: Зотова Н. В., Таран О. П., Ан Г. Ф., Савченко Е. Н. Системный подход в неотложной ультразвуковой диагностике (обзор клинических случаев). *Медицина* 2022; 10(3): 72-84.

Введение

Ультразвуковая диагностика на протяжении последних 40 лет прочно вошла в медицинскую практику и до сих пор продолжает оставаться актуальным и постоянно совершенствующимся методом диагностики. Ультразвуковое исследование (УЗИ) – один из самых доступных методов диагностики, в том числе при острых и неотложных

состояниях. За счёт простоты, достаточной безопасности обследования и высокой информативности УЗИ [1,3,8,9,10] выходит на первый план в диагностике заболеваний и повреждений различных органов и систем.

Показаниями для проведения неотложных ультразвуковых исследований являются боли в животе различной локализации – симптомокомплекс «острый живот», синдром желтухи, травмы и повреждения органов брюшной полости, мочевыводящих путей и мочевого пузыря [2], забрюшинного пространства, органов грудной клетки, органов мошонки, септические состояния, послеоперационные осложнения и осложнения после пункций паренхиматозных органов, почечная колика [3]. В отдельную группу показаний для проведения неотложных УЗ-исследований попадают «непонятные» больные с неопределёнными жалобами, которые требуют дообследования на этапе приемного отделения госпиталя для определения дальнейшей тактики их ведения. Назначение ультразвуковых исследований по неотложным показаниям осуществляют: дежурный врач приемного отделения, дежурные хирург, терапевт, врачи-консультанты. Мы считаем, что их присутствие во время исследования дает возможность оперативно ознакомиться с анамнезом, данными проведенного объективного осмотра и дополнительных методов исследования, совместно обсудить последующий алгоритм диагностических мероприятий (повторное УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ретроградная холангиопанкреатография, рентгенография и так далее) и определиться с тактикой ведения больного [3,4,6,8,11]. В свою очередь, врач ультразвуковой диагностики непосредственно во время исследования, при необходимости, принимает решение о расширении объема ультразвукового обследования.

При проведении УЗИ по неотложным показаниям врач ультразвуковой диагностики сталкивается с определенными трудностями: отсутствие подготовки пациента, некомплаентное поведение пациента, тяжелое общее состояние, вынужденное положение больного. Все эти моменты, а также наличие повязок на передней брюшной стенке и аппарата искусственной вентиляции лёгких ограничивают доступ к зонам интереса и закрывают акустические окна [5]. Протокол УЗ-исследования по неотложным показаниям аналогичен протоколу при плановых УЗИ (соответствует консенсусному заявлению РАСУДМ о протоколе ультразвукового исследования от 23.04.2019 г. и приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 июня 2020 г. №557н), с обязательным указанием времени проведения исследования и указанием значимой информации для интерпретации результатов исследования (метеоризм, вынужденное положение больного, наличие повязок и дренажных трубок на передней брюшной стенке и т.п.) [5,6].

Цель исследований

Таким образом, целью данного исследований является:

- обоснование системного и мультидисциплинарного подхода к проведению УЗИ по неотложным показаниям;

- обоснование применения расширенного диагностического поиска, особенно при проведении ультразвуковых исследований сложным, диагностически «непонятным» пациентам;
- усовершенствование диагностики на этапе приёмного отделения с помощью ультразвукового исследования;
- разработка алгоритма неотложного УЗИ;
- снижение количества диагностических ошибок.

Методология

ФГКУ «1602 ВКГ» Минобороны России оказывает плановую медицинскую помощь и скорую медицинскую помощь. Отделение ультразвуковой диагностики в ФГКУ «1602 ВКГ» Минобороны России осуществляет как плановые ультразвуковые исследования, так и исследования по неотложным показаниям. В эксплуатации находятся 8 ультразвуковых сканеров различных классов, в том числе и портативные аппараты.

Количество ультразвуковых исследований по неотложным показаниям в течение последних нескольких лет остается практически неизменным, несмотря на снижение количества плановых УЗ-исследований в связи с ограничением плановой медицинской помощи на фоне пандемии COVID-19. Так, в 2011 году на долю УЗИ по неотложным показаниям приходилось 10,5%, в 2016 году – 14,5%, в 2021 году – около 12% [7].

Исследование проведено на УЗ-сканерах Samsung S50, Logic P6 и Sonoline Antares с помощью мультисекторных конвексных датчиков с частотой 3-5 МГц, линейных датчиков 7-13 МГц. Выбор датчика определялся целью исследования (конвексный датчик использовался для оценки органов брюшной полости, почек, мочевыводящих путей, линейный – для оценки состояния мягких тканей, правой подвздошной области и аппендикулярного отростка). В изучаемую группу вошли пациенты, поступившие в приемное отделение ФГКУ «1602 ВКГ» Минобороны России с 2016 года по 2021 год. Половой состав: 68% мужчин, 32% женщины, возрастом от 18 лет до 85 лет.

Результаты

Среди всех неотложных УЗИ основную массу – 55,6% составляют УЗ-исследования, связанные с абдоминальным болевым синдромом – патология гепатобилиарной системы, поджелудочной железы. На втором месте (19,1%) – подозрение на острый аппендицит. Далее по количеству исследований идут исследования мочеполовой системы (около 19%

от общего количества ультразвуковых исследований по неотложным показаниям), как правило, это почечная колика, острая задержка мочи. Необходимость исследования плевральных полостей составила 15,3% случаев как самостоятельное показание, так и в комплексе с исследованием органов брюшной полости и забрюшинного пространства при травмах, повреждениях и в связи с утяжелением общего состояния больных. В отдельную группу мы выделили исследование органов мошонки по «cito!» в связи с травматическим повреждением (6,5%). Оставшиеся 3,6% приходится на УЗ-исследование мягких тканей (разрывы мышц и сухожилий), несмотря на то, что основным методом диагностики при данной патологии является магнитно-резонансная томография.

Наш многолетний опыт работы позволяет составить алгоритм проведения неотложного УЗ-исследования, который включает:

- выявление свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости [9];
- наличие или отсутствие расширенных петель тонкой и толстой кишки [1];
- оценка всех органов брюшной полости – печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы;
- оценка состояния брюшного отдела аорты у лиц старше 50 лет;
- оценка состояния почек, паранефральной клетчатки, мочевыводящих путей.

Первым следует проводить УЗИ поджелудочной железы, так как в процессе длительного положения «лежа на спине» железу закрывают петли поперечно-ободочной кишки, что делает невозможным детальный осмотр железы. Приведём в пример выявление довольно крупного образования в проекции головки поджелудочной железы (рис. 1) у пациентки Д., 70 лет, поступившей в приемное отделение с жалобами на тошноту, рвоту, боли в животе. В процессе исследования петля поперечно-ободочной кишки закрыла зону интереса.

Рис. 1. Образование в проекции головки поджелудочной железы.



У всех больных старше 50 лет оцениваем просвет брюшного отдела аорты для выявления аневризмы и ее осложнений (рис. 2а, 2б). При неопределенных болях в животе брюшную аорту осматриваем у всех больных независимо от возраста [9].

Рис. 2а. Аневризма брюшного отдела аорты с пристеночным тромбом у пациента М., 65 лет – поперечное сканирование.

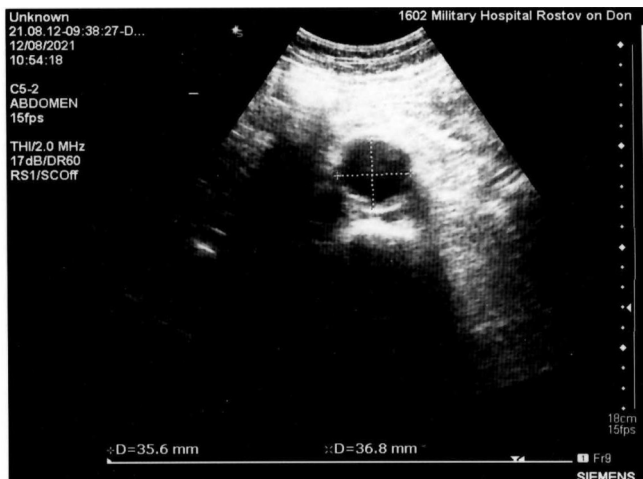
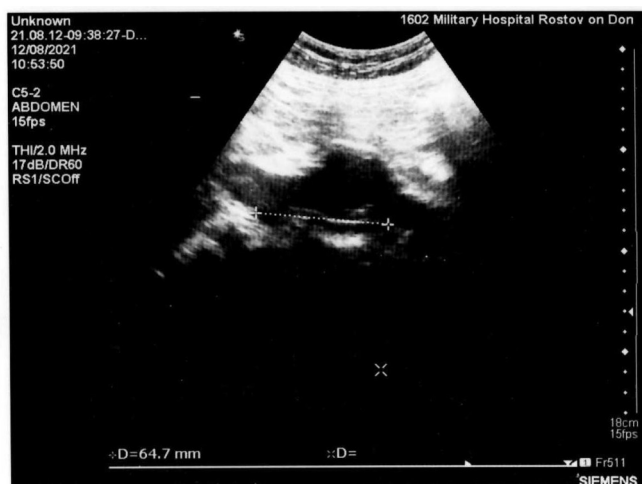


Рис. 2б. Аневризма брюшного отдела аорты с пристеночным тромбом у пациента М., 65 лет – продольное сканирование.



При проведении ультразвукового исследования во время дежурства пациенту Л., 45 лет, который жаловался на боли в эпигастрии, было выявлено кистозное образование больших размеров прилежащее к телу поджелудочной железы (рис. 3а, 3б). При проведении КТ органов брюшной полости был поставлен диагноз хронический панкреатит, псевдокистозная форма.

В структуре острой патологии органов брюшной полости по литературным данным на долю острого аппендицита приходится 1,3-28% [10]. При типичном расположении аппендикулярного отростка в правой подвздошной области выявляется симптом «мишени» [10,11]. Косвенные симптомы – расширенные петли подвздошной и слепой

кишки, жидкость в правой подвздошной области, увеличенные с утолщенным корковым слоем подвздошные лимфатические узлы [10,11].

Рис. 3а. Кистозное образование в эпигастриальной области – продольное сканирование.

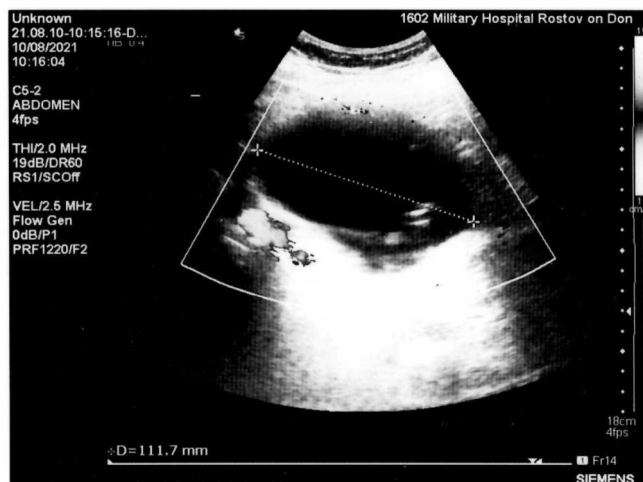
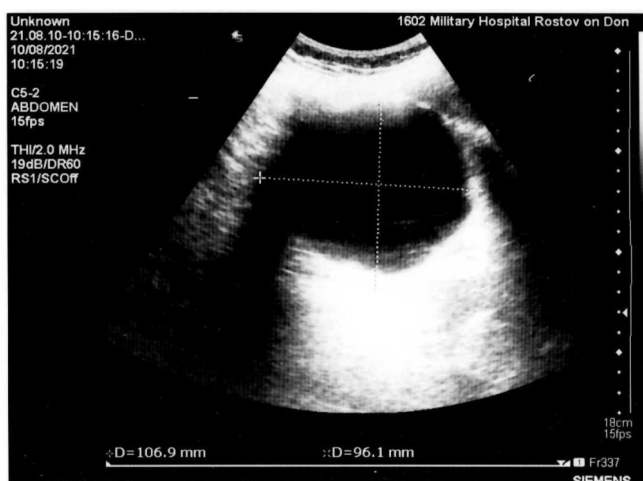


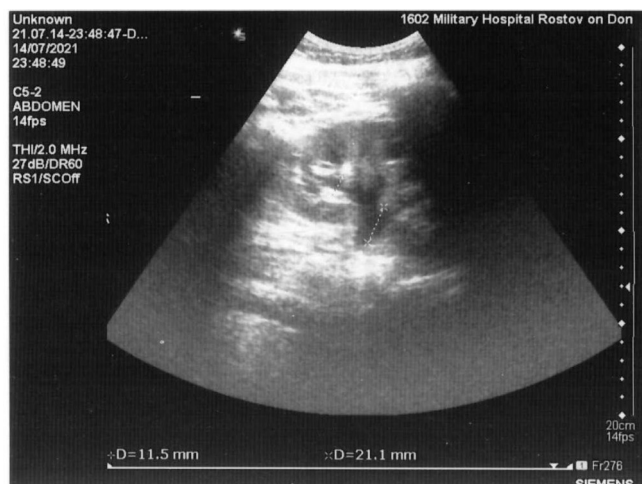
Рис. 3б. Кистозное образование в эпигастриальной области – поперечное сканирование.



В редких случаях при забрюшинном расположении отростка возможно выявление при УЗИ расширенной чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) правой почки с сохраненным выбросом мочи в мочевой пузырь и отсутствием визуализации конкрементов в ЧЛС и по ходу мочеточника (рис. 4), как у пациента Б. 25 лет с неопределенными болями по правому флангу живота, субфебрильной температурой, тошнотой и рвотой. Данный пациент был направлен на УЗИ с предположительным диагнозом мочекаменная болезнь.

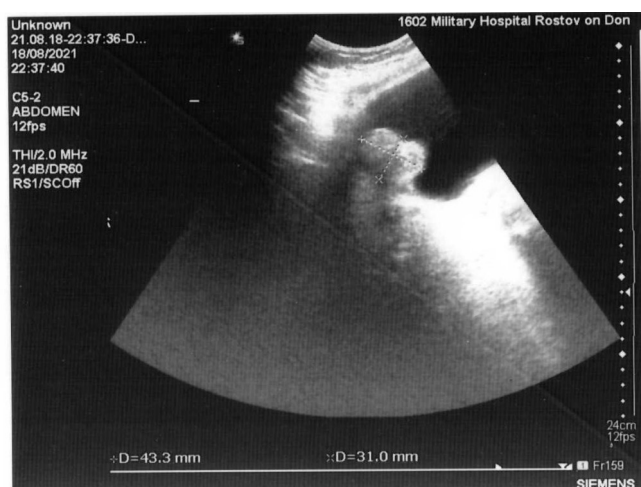
Однако, не обнаружив конкремента в ЧЛС и по ходу правого мочеточника, врач принял решение о необходимости расширить диагностический поиск, в результате которого было выявлено наличие острого аппендицита с нетипичным «забрюшинным, восходящим» расположением аппендикса.

Рис. 4. Расширенная ЧЛС правой почки.



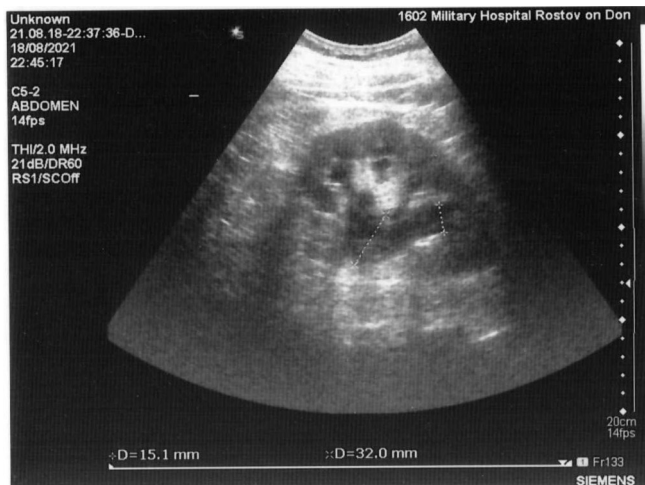
Пациенты с разноплановыми жалобами, с данными объективного исследования, не укладывающимися в определенную нозологическую категорию или синдром, относятся к диагностически «непонятным». Работа с такими больными представляет определенные трудности в плане определения показаний для госпитализации, профиля отделения и дальнейшей тактики ведения, что иллюстрирует следующий клинический случай. В приемное отделение госпиталя по скорой помощи поступил пациент Г., 65 лет, с жалобами на постоянную тошноту, рвоту, субфебрилитет в течении последней недели. В анамнезе гипертоническая болезнь, ожирение 2 степени. Объективно: повышенного питания, бледный, артериальное давление (АД) 145/85 мм. рт. ст., пульс 95 уд/мин., тоны сердца приглушены, живот мягкий, безболезненный. Обращали на себя внимание припухлость и пальпируемое образование в надлобковой области, достигающее пупка. В общем анализе крови без существенных изменений, общий анализ мочи не сдан, т.к. не удалось собрать мочу (нет позыва на мочеиспускание). На момент приезда врача УЗИ биохимический анализ крови был в работе. При УЗИ-исследовании обращали на себя внимание: переполненный мочевой пузырь (объем более 1,5 литра), утолщение стенки мочевого пузыря (0,8-0,9см) с выраженной трабекулярностью, увеличенная предстательная железа объемом 135 см³ (рис. 5).

Рис. 5. Увеличенная предстательная железа с внутрипузырным ростом.



При осмотре обеих почек была выявлена двусторонняя дилатация ЧЛС и обоих мочеточников при сохраненном выбросе мочи в мочевой пузырь при отсутствии конкрементов по ходу мочевыделительной системы, паренхима обеих почек повышенной эхогенности без четкой кортико-медуллярной дифференцировки (рис. 6), но с сохраненным сосудистым рисунком при цветовом доплеровском картировании (ЦДК).

Рис. 6. Расширенная ЧЛС левой почки, повышенная эхогенность паренхимы без четкой КМД.

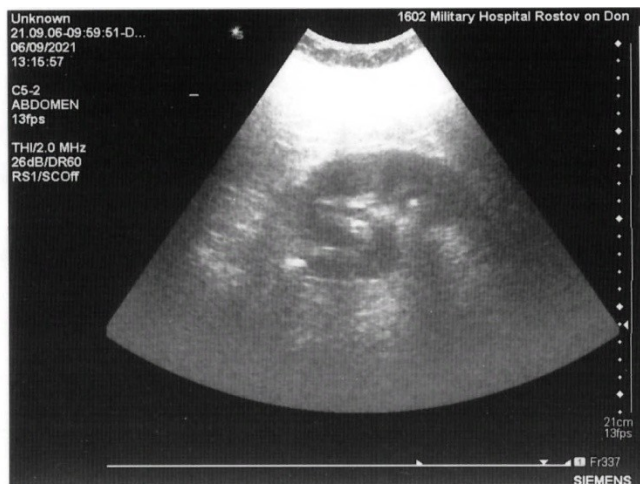


Со стороны органов брюшной полости и брюшной аорты были выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, атеросклероз брюшного отдела аорты. Заключение: УЗ-признаки гиперплазии предстательной железы с выраженным внутрипузырным ростом, хронической задержки мочи, двусторонней каликопиелоуретерозктазии и диффузных изменений паренхимы обеих почек. В биохимическом анализе крови – высокие цифры креатинина и мочевины. При ретроспективном анализе анамнеза удалось выяснить, что проблемы с мочеиспусканием беспокоили пациента на протяжении последнего года, к врачу по этому поводу не обращался.

Показательным с точки зрения необходимости расширенного ультразвукового поиска представляется еще один клинический случай. В приемное отделение госпиталя, переводом из центральной районной больницы, поступила пациентка В., 48 лет, с болями в левом подреберье, тошнотой, рвотой, субфебрилитетом. В переводном эпикризе в качестве основного диагноза был указан острый панкреатит, отечная форма. По данным проведенного обследования в направившем лечебном учреждении при УЗИ органов брюшной полости были выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи без существенных отклонений от нормы. Объективно: общее состояние удовлетворительное, АД 135/75 мм. рт. ст., пульс 80/мин, тоны сердца приглушены, пальпаторно умеренная болезненность в левом подреберье, симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. При обследовании пациентки в условиях приемного отделения госпиталя в общем анализе мочи были выявлены единичные эритроциты в поле зрения, в остальном – без существенных изменений. При УЗИ: со стороны органов брюшной полости размеры

поджелудочной железы в пределах нормы, структурно железа не изменена. Было обнаружено полное удвоение левой почки с расширением ЧЛС верхней ее части и конкрементом в лоханке (рис. 7), выброс мочи был зарегистрирован только справа.

Рис. 7. Конкремент в удвоенной левой почке.



Пациентка была госпитализирована в урологическое отделение. При динамическом УЗИ почек и мочевого пузыря отмечено отхождение камня (рис. 8).

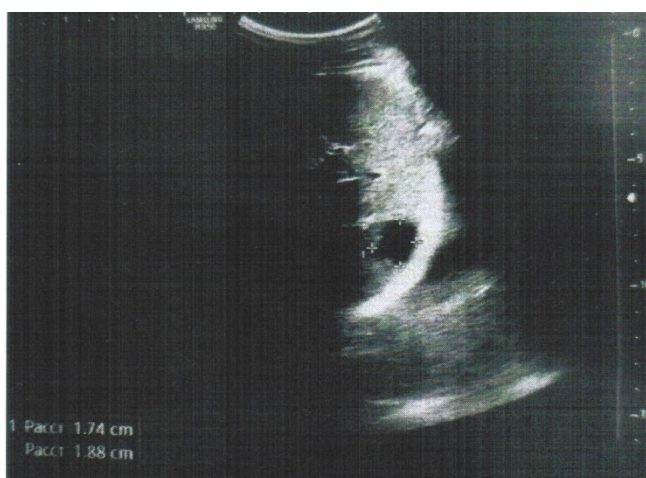
Рис. 8. Удвоенная левая почка после отхождения конкремента.



Приведём ещё один клинический случай, демонстрирующий системный подход в проведении неотложного УЗИ, необходимость расширения объема проводимого исследования руководствуясь клинической необходимостью. Пациент К., 20 лет, поступил в приёмное отделение с жалобами на боль в грудной клетке во время дыхания в течении 7 дней после падения на левый бок. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлен перелом 10-го ребра слева, не исключено наличие жидкости в плевральной полости слева. Для уточнения наличия жидкости в плевральной полости и её характера больному назначили УЗИ плевральной полости. На УЗИ действительно было выявлено наличие небольшого (до 150 мл) количества неоднородной жидкости (гемоторакс). Врачом УЗД было принято решение расширить диагностический поиск, осмотреть органы брюшной

полости на предмет травматических повреждений паренхиматозных органов. Во время исследования в паренхиме селезёнки подкапсульно была выявлена гипо-анэхогенная неоднородная структура овальной формы с относительно четкими контурами, аваскулярная при ЦДК размерами 1,88x1,74x2,56см (рис. 9). Это обстоятельство потребовало проведения дифференциальной диагностики между ложной посттравматической кистой и гематомой. Как правило, ложные кисты представляют собой анэхогенное с неоднородным содержимым аваскулярное образование, с более-менее выраженной эхогенной капсулой [12]. В нашем случае с учетом анамнеза, давности травмы, изучения ультразвуковых характеристик образования в селезенке дежурным врачом УЗИ была предположена гематома селезенки. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости диагноз подтвердился.

Рис. 9. Травматическое повреждение селезёнки, гематома, давностью 7 дней.



Выводы

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. важным остается детальный сбор анамнеза, жалоб, данных объективного осмотра больных и результатов лабораторных анализов;
2. УЗИ следует рассматривать в качестве самого доступного дополнительного метода диагностики для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения больных;
3. необходимо следовать алгоритму проведения неотложного ультразвукового исследования, быть внимательным к деталям ультразвуковой картины;
4. при необходимости врач ультразвуковой диагностики должен применять необходимые пособия, улучшающие визуализацию необходимой области, а также смело принимать решение о расширении диагностического поиска с целью

- максимально быстрой постановки диагноза и назначения правильного, корректного лечения;
5. необходимым для постановки правильного диагноза является участие в проведении УЗИ направившего на исследование врача, «узких» специалистов, врачей других диагностических специальностей;
 6. врач ультразвуковой диагностики, на наш взгляд, может самостоятельно рекомендовать дообследование пациента с помощью других визуализационных методик. Такое разностороннее обследование больного позволяет максимально быстро приблизить лечебные мероприятия;
 7. системный и мультидисциплинарный подход к проведению ультразвуковых исследований на этапе приёмного отделения позволяет максимально снизить количество диагностических ошибок.

Литература

1. Шаврина Н.В., Ярцев П.А., Лебедев А.Г., Левитский В.Д., Драйер М.Н., Цулеискири Б.Т., Хамидова Л.Т., Антонян С.Ж. Значение ультразвукового исследования в диагностике острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости. *Медицинская визуализация* 2021; 25(3): 31-42, doi: 10.24835/1607-0763-875
2. Икрамов А.И., Халибаева Г.Б. Лучевая диагностика повреждений мочевого пузыря и уретры при травме таза. *Медицинская визуализация* 2019; 23(2): 109-118, doi: 10.24835/1607-0763-2019-2-109-118
3. Делорм С., Дебю Ю., Йендерка К.-В. Руководство по ультразвуковой диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 408 с.
4. Авакян Ш.Г., Ан Г.Ф., Зотова Н.В., Фокина М.А. К вопросу ультразвуковой диагностики некоторых заболеваний при оказании медицинской помощи по неотложным показаниям в практике врачей ультразвуковой диагностики. *Главный врач Юга России* 2018; (3): 20-22.
5. Мацас А., Марочков А.В., Капустин С.В. Ультразвуковое исследование в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 160 с.
6. Пенни С.М. Справочник по ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Ультразвуковая анатомия и протоколы исследований. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 496 с.
7. Кокоев В.Г., Авакян Ш.Г., Кашаев О.А., Боженко О.П. К вопросу организации неотложных ультразвуковых исследований в условиях многопрофильного специализированного лечебного учреждения. *Главный врач Юга России* 2015; (1): 45-47.
8. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ВИДАР, 2019. 756 с.
9. Ма О. Джон, Блэйвес М., Матизер Джеймс Р. Ультразвуковое исследование в неотложной медицине. М.: Просвещение/Бином, 2019. 558 с.
10. Бовтюк Н.Я., Николаев Н.Е., Попков О.В. Острый аппендицит. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2011. 27 с.

11. Аллахвердов Ю.А. Ультразвуковая диагностика. Атлас. М.: ВИДАР, 2019. 336 с.
12. Степанова Ю.А., Алимурзаева М.З., Ионкин Д.А. Ультразвуковая дифференциальная диагностика кист и кистозных опухолей селезенки. *Медицинская визуализация* 2020; 24(3): 63-75, doi: 10.24835/1607-0763-2020-3-63-75

A systematic approach in emergency ultrasound diagnostics (review of clinical cases)

Зотова Н. В.

MD, Head, Sonographic Department, Sonographer

Таран О. П.

MD, Sonographer

Ан Г. Ф.

MD, Sonographer

Савченко Е. Н.

MD, Sonographer

1602 Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; Rostov-on-Don, Russian Federation

Corresponding Author: Zotova Natalya Viktorovna; **e-mail:** 89185841848aa@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. There was no sponsorship.

Abstract

Results of the research presented in this article are based on many years experience of ultrasound examinations at the 1602nd Military Clinical Hospital of the Russian Ministry of Defense. Improvements of diagnoses at the primary stage as well as reductions of the number of diagnostic errors by means of a systematic and multidisciplinary approach to urgent ultrasound examinations are presented. These improvements are needed for accurate and rapid diagnosis of a wide range of diseases on the admission stage at a multiprofile hospital. Such a versatile patient examination allows hospital staff to apply therapeutic measures as quickly as possible. We present an analysis of the structure for a most common pathologies detected during ultrasound examinations for urgent indications as well as an algorithm for conducting urgent ultrasound tests. Demonstrative clinical cases that prove urgent importance for advanced diagnostic search are also discussed. These cases are believed to be important when conducting ultrasound diagnostics for complex and diagnostically «incomprehensible» patients.

Keywords: ultrasound diagnostics, ultrasound researches, diagnostics for urgent indications, interesting clinical cases, advanced diagnostic search

References

1. Shavrina N.V., Yartsev P.A., Lebedev A.G., Levitsky V.D., Drayer M.N., Tsuleiskiri B.T., Khamidova L.T., Antonyan S.Z. Znachenie ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike ostroj strangulyacionnoj tonkokishechnoj neprohodimosti. [Value of the ultrasound research in the diagnostic of acute strangulated small bowel obstruction.] *Medicinskaya vizualizaciya [Medical Visualization]* 2021; 25(3): 31-42, doi: 10.24835/1607-0763-875 (In Russ.)
2. Ikramov A.I., Khalibaeva G.B. Luchevaya diagnostika povrezhdenij mochevogo puzyrya i uretry pri travme taza. [Radiology diagnostics of bladder and urethral injuries in pelvic trauma.] *Medicinskaya vizualizaciya [Medical Visualization]* 2019; 23(2): 109-118. doi: 10.24835/1607-0763-2019-2-109-118 (In Russ.)

3. Delorme S., Debu Yu., Yenderka K.-V. Rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. [Guide to ultrasound diagnostics.] Moscow: MEDpress-inform, 2016. (In Russ.)
4. Avakyan Sh.G., An G.F., Zotova N.V., Fokina M.A. K voprosu ul'trazvukovoj diagnostiki nekotoryh zabolevanij pri okazanii medicinskoj pomoshchi po neotlozhnym pokazaniyam v praktike vrachej ul'trazvukovoj diagnostiki [On the issue of ultrasound diagnostics of certain diseases with providing health care for emergency indications in practice of ultrasound diagnostics.] *Glavnyj vrach Yuga Rossii [Chief Physician of the South of Russia]* 2018; 62(3): 20-22. (In Russ.)
5. Matsas A., Marochkov A.V., Kapustin S.V. Ul'trazvukovoe issledovanie v intensivnoj terapii i anesteziologii. 2-e izd. [Ultrasound examination in intensive therapy and anesthesiology. Second edition.] Moscow: MEDpress-inform, 2021. (In Russ.)
6. Penny S.M. Spravochnik po ul'trazvukovomu issledovaniiu organov bryushnoj polosti. Ul'trazvukovaya anatomiya i protokoly issledovanij. [Reference book of ultrasound examination of abdominal organs. Ultrasound anatomy and research protocols.] Moscow: MEDpress-inform, 2022. (In Russ.)
7. Kokoev V.G., Avakyan Sh.G., Kashaev O.A., Bozhenko O.P. K voprosu organizacii neotlozhnyh ul'trazvukovyh issledovanij v usloviyah mnogoprofil'nogo specializirovannogo lechebnogo uchrezhdeniya. [On the issue of the organization of urgent ultrasound examinations in a multidisciplinary specialized medical institution.] *Glavnyj vrach Yuga Rossii [Chief Physician of the South of Russia]* 2015; 42(1): 45-47. (In Russ.)
8. Mitkov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika. 3-e izd., pererab. i dop. Practical guide to ultrasound diagnostics. [General ultrasound diagnostics. Third edition, revised and expanded.] Moscow: VIDAR, 2019. (In Russ.)
9. Ma O.J., Blaves M., Mateer J.R. Ul'trazvukovoe issledovanie v neotlozhnoj medicine. [Ultrasound examination in emergency medicine.] Moscow: Prosveshchenie/Binom, 2019. (In Russ.)
10. Bovtyuk N.Yu., Nikolaev N.E., Popkov O.V. Ostryj appendicit. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Acute appendicitis. Educational and methodical manual.] Minsk.: BGMU, 2011. (In Russ.)
11. Allahverdov Yu.A. Ul'trazvukovaya diagnostika. Atlas. [Ultrasound diagnostics. Atlas.] Moscow: VIDAR, 2019. (In Russ.)
12. Stepanova Yu.A., Alimurzaeva M.Z., Ionkin D.A. Ul'trazvukovaya differencial'naya diagnostika kist i kistozyh opuholej selebenki. [Ultrasonic differential diagnostics of cyst and cystic tumors of the spleen.] *Medicinskaya vizualizaciya [Medical Visualization]* 2020; 24(3): 63-75, doi: 10.24835/1607-0763-2020-3-63-75 (In Russ.).

Определение основных показателей качества и оценка лекарственных пленок, содержащих янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид

Ножкина Н. Н.

старший преподаватель, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет

Дворская О. Н.

д.фарм.н., доцент, заведующий, кафедра фармации и химии фармацевтического факультета

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация*

Автор для корреспонденции: Дворская Оксана Николаевна; **e-mail:** dvoksnik@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Определены основные показатели качества и критерии их приемлемости для лекарственной пленки, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид, в соответствии с требованиями действующей нормативной документации. Произведена оценка качества опытных серий лекарственной пленки, в соответствии с разработанными показателями качества. В результате проведенных исследований разработан проект нормативной документации на исследуемую лекарственную форму – «Лекарственная пленка на десну, содержащая янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид».

Ключевые слова: янтарная кислота, цетилпиридиния хлорид, лекарственная пленка, метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), метод ВЭЖХ

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-85-91

Для цитирования: Ножкина Н. Н., Дворская О. Н. Определение основных показателей качества и оценка лекарственных пленок, содержащих янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид. *Медицина* 2022; 10(3): 85-91.

Необходимым этапом при создании новых лекарственных средств является разработка методик контроля их качества, применяя арсенал химических, физических или физико-химических методов анализа.

Сотрудниками Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск) была разработана лекарственная композиция в виде лекарственной пленки, содержащая янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) [4]. Для определения показателей качества полученной лекарственной формы было приготовлено три опытных серии по 100 штук. Полученные образцы оценивали в соответствии с требованиями действующей нормативной документации по следующим показателям качества: описание, размер лекарственной формы, однородность массы (средняя масса), pH, потеря в массе при высушивании, подлинность, однородность дозирования действующих веществ, растворение, количественное содержание и микробиологическая чистота.

Исследуемая ЛФ представляет собой однородную гомогенную прозрачную эластичную пленку, без механических включений прямоугольной формы, размером $10 \times 20 \pm 0,2$ мм, толщина – $2,8 \pm 0,2$ мм.

Водное извлечение пленочной массы имеет нейтральное значение pH раствора ($7,0 \pm 0,2$) и соответствует pH ротовой полости.

Определение показателя «Однородность массы лекарственных пленок» проводили в средней пробе ($n=20$) каждой партии, путем взвешивания каждой единицы, средняя масса лекарственной пленки составила $0,080 \pm 0,002$ г. Качество каждой партии найдено удовлетворительным, так как не более 2-х индивидуальных масс пленок имели отклонение от средней массы на величину, не более $\pm 7,5\%$.

Значение показателя «Потеря в массе при высушивании» лекарственных пленок должно быть не более 5%, качество исследуемой лекарственной формы каждой партии соответствует данному критерию.

В доступной литературе отсутствует информация о методах одновременного качественного и количественного определения янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в лекарственных средствах. Поэтому были разработаны условия хроматографического определения действующих компонентов в лекарственных пленках комплексного антимикробного и антиоксидантного действия.

В качественном анализе фармацевтической практики используют хроматографию в тонком слое сорбента (метод ТСХ) благодаря экспрессности, точности и простоте пробоподготовки.

Для оценки подлинности янтарной кислоты и ЦПХ при их совместном присутствии в лекарственных пленках была разработана методика ТСХ-анализа. Определение проводили согласно ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография» ГФ РФ XIV изд. [2] на пластинках «Sorbfil» 10×20 см (ПТСХ-АФ-А, Россия).

Для исследования были приготовлены следующие растворы:

Испытуемый раствор. К навеске измельченной пленочной массы, эквивалентной 2,5 мг янтарной кислоты и 1 мг ЦПХ, прибавляли 1 мл этилового спирта, встряхивали в течение 10 минут, фильтровали.

Раствор сравнения (СО) янтарной кислоты. 25 мг (точная навеска) стандартного образца янтарной кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли в 5 мл этилового спирта, доводили до метки тем же растворителем и перемешивали.

Раствор сравнения (СО) ЦПХ. 25 мг (точная навеска) стандартного образца ЦПХ помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 15 мл этилового спирта, доводили тем же растворителем до метки, перемешивали.

Методика проведения испытания. На линию старта хроматографической пластинки микрошприцем наносили по 2 мкл испытуемого раствора и соответствующих растворов сравнения. Пластику с нанесенными пробами сушили на воздухе, хроматографировали восходящим способом в камере, предварительно насыщенной системой растворителей. После того, как фронт растворителей достигал линии финиша, пластинку вынимали из камеры, сушили на воздухе до удаления следов растворителя, затем обрабатывали раствором соответствующего детектора.

Приготовление растворов детекторов проводили согласно методикам ОФС.1.3.001.15 «Реактивы. Индикаторы» ГФ РФ XIV изд. [2].

На первом этапе исследования была изучена подвижность янтарной кислоты в растворах чистых растворителей с различным значением полярности и диэлектрической проницаемости. Растворители подбирались с учетом их доступности и относительно низкой токсичности. Из полученных данных следует, что оптимальная величина значения коэффициента подвижности (R_f) наблюдалась при использовании растворителей с величиной диэлектрической проницаемости не более 20.

Приготовить систему растворителей с заданной элюирующей способностью возможно путем смешивания растворителей с разной полярностью. На основании полученных данных была выбрана бинарная система растворителей: этилацетат – этиловый спирт, и рассчитана элюирующая способность данной системы при различном соотношении этилового спирта (как более полярного растворителя) [1,5].

При хроматографировании янтарной кислоты в бинарной системе растворителей этилацетат : этиловый спирт (при разном соотношении) установлено, что повышение концентрации этилового спирта (более полярного растворителя) приводит к увеличению значения коэффициента подвижности, но только в пределах малых его концентраций. Увеличение содержания этилового спирта практически не увеличивает элюирующую способность системы, что было подтверждено теоретическими расчетами элюирующей способности бинарной системы растворителей [1,5].

На основании проведенных исследований была подобрана бинарная система растворителей этилацетат : этиловый спирт в объемном соотношении 80:20 (по объему) для оценки подлинности янтарной кислоты методом ТСХ. Значение R_f для янтарной кислоты в данных условиях равно $0,82 \pm 0,04$.

Поскольку перед нами стояла задача разработать методику определения подлинности янтарной кислоты и ЦПХ при совместном присутствии методом ТСХ, то на следующем этапе

исследования было проведено хроматографирование раствора ЦПХ в выбранных условиях. Для нанесения на хроматографические пластинки использовали раствор СО ЦПХ, детектирование осуществляли реактивом Драгендорфа, приготовленного согласно ОФС.1.3.001.15 «Реактивы. Индикаторы» ГФ РФ XIV изд. [2]. На хроматограмме желто-оранжевая зона адсорбции (продукт взаимодействия ЦПХ и реактива Драгендорфа) находилась на линии старта ($R_f=0$), поэтому в элюирующую систему был добавлен раствор аммиака концентрированный, применяемый в составе систем растворителей при определении четвертичных аммониевых соединений. Система растворителей этилацетат: этиловый спирт: раствор аммиака концентрированный (80:20:20) является оптимальной для оценки подлинности ЦПХ, поскольку дальнейшее увеличение концентрации раствора аммиака не приводит к значительному увеличению коэффициента подвижности, значение которого равно $0,60 \pm 0,05$.

На следующем этапе исследования был проведен подбор детектора для одновременной идентификации янтарной кислоты и ЦПХ в системе растворителей: этилацетат: этиловый спирт: раствор аммиака концентрированный (80:20:20). С этой целью были приготовлены спиртовые растворы сульфоталеиновых индикаторов, которыми были обработаны пластины после нанесения на них растворов СО янтарной кислоты и ЦПХ. В ходе проведенных исследований в качестве детектора был выбран раствор бромфенолового синего, при его использовании на хроматограмме были получены две зоны адсорбции, резко отличающиеся по цвету: светло-желтая (янтарная кислота) и темно-синяя (ЦПХ).

Для оценки подлинности янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственных пленках был проведено хроматографирование спиртового извлечения из пленок, содержащих янтарную кислоту и ЦПХ, а также спиртового раствора СО ЦПХ и раствора СО янтарной кислоты в подобранной системе растворителей. Для идентификации янтарной кислоты в лекарственных пленках, в которых она находится в форме сукцината, было предложено предварительно выдерживать их в камере, насыщенной парами концентрированной хлористоводородной кислоты в течение 5 минут.

Результаты хроматографического определения показывают, что в данных условиях происходит полное разделение действующих веществ лекарственной формы; зоны адсорбции янтарной кислоты и ЦПХ по положению, интенсивности окраски и величине на хроматограмме совпадают с зонами адсорбции растворов их стандартных образцов.

На основании проведенных исследований была разработана методика определения янтарной кислоты и ЦПХ при совместном присутствии в лекарственных пленках, которая включена в проект фармакопейной статьи, в раздел «Подлинность, метод ТСХ». Условия проведения хроматографического испытания приведены в таблице 1.

Таблица 1. Условия проведения ТСХ для оценки подлинности янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственных пленках при совместном присутствии

	Условия проведения испытания
Пластинка	ТСХ пластины марки Sorbfil (ТУ26-11-17-89)
Подвижная фаза (ПФ)	этилацетат – этиловый спирт – раствор аммиака концентрированный 80:20:20 (по объему)
Детектор	0,1% спиртовой раствор бромфенолового синего, на хроматограмме две зоны адсорбции: светло-желтая (янтарная кислота) и темно-синяя (ЦПХ)

Универсальным фармакопейным методом анализа комбинированных лекарственных препаратов является высокоэффективная жидкостная хроматография (метод ВЭЖХ), позволяющая одновременно проводить определение подлинности и количественного содержания действующих или вспомогательных компонентов. В проведенных ранее исследованиях [3] разработана и валидирована методика ВЭЖХ–анализа с диодноматричным детектированием в градиентном режиме для оценки подлинности и количественного содержания янтарной кислоты и ЦПХ при совместном присутствии. Количественное содержание янтарной кислоты и ЦПХ, согласно требованиям действующей нормативной документации, должно быть не менее 90,0% и не более 110,0%; ЦПХ – не менее 85,0% и не более 115,0%.

Валидацию разработанной методики проводили согласно требованиям ГФ РФ XIV изд. по показателям: специфичность, пригодность хроматографической системы, линейность результатов и аналитическая область методики, правильность и прецизионность [3]. Полученные результаты свидетельствуют о пригодности разработанной методики и внесены в проект нормативной документации на данную лекарственную форму по показателям «Подлинность, метод ВЭЖХ», «Однородность дозирования действующих веществ» и «Количественное определение».

Испытание по показателю «Растворение» проводили в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [2] в условиях испытания «Количественное определение», используя разработанную методику ВЭЖХ–анализа. Согласно полученным данным, каждая партия лекарственных пленок соответствует критерию, так как в среду растворения за 45 минут высвобождается из лекарственной формы более 80% от заявленного содержания янтарной кислоты и ЦПХ.

Контроль равномерного распределения янтарной кислоты и ЦПХ в лекарственных пленках проводили в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» способ 1 [2], в условиях испытания «Количественное определение», метод ВЭЖХ. Каждая исследуемая партия лекарственных пленок соответствует данному показателю качества, первый показатель приемлемости (AV, %) не превышает 15%, что удовлетворяет требованиям действующей ОФС.

В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота» ГФ РФ XIV изд. [1] лекарственные пленки относятся по показателю «Микробиологическая чистота» к категории 2. Проведено микробиологическое исследование полученных образцов лекарственных плёнок, установлено соответствие данным требованиям микробиологической чистоты.

Заключение

Определены основные показатели качества и критерии их приемлемости для лекарственной пленки, содержащей янтарную кислоту и ЦПХ, в соответствии с требованиями действующей нормативной документации. Произведена оценка качества опытных серий лекарственных пленок, содержащих янтарную кислоту и ЦПХ, в соответствии с разработанными показателями качества. Все исследуемые серии лекарственных пленок соответствуют предъявляемым к ним требованиям.

В результате проведенных исследований разработан проект нормативной документации – «Спецификация на срок годности лекарственной пленки, содержащей янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид».

Разработанные методики также включены в проект Фармакопейной статьи на исследуемую лекарственную форму – «Лекарственная плёнка на десну, содержащая янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид».

Литература

1. Гейсс Ф. Основы тонкослойной хроматографии (планарная хроматография). Пер. с англ. под ред. В.Г. Березкина. М.: 1999. 348 с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. 2018. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 23.11.2022).
3. Дворская, О.Н., Ножкина Н.Н. Совместное определение янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках лекарственных методом градиентной высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Медицина* 2021; 9(2): 75-88, *doi:* 10.29234/2308-9113-2021-9-2-75-88
4. Ножкина Н.Н., Симонян Е.В., Синицкий А.И., Филимонова О.И., Шишкова Ю.С., Белоусова Е.О. Способ получения лекарственного средства с кислотой янтарной и цетилпиридиний хлоридом местного действия. Патент на изобретение RU № 2617238 C1. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38263097>
5. Ножкина, Н.Н., Григорьева Г.П. Использование метода тонкослойной хроматографии в анализе кислоты янтарной. Основные достижения научных школ ЮУГМУ: Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 70-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета. (Челябинск, 06 октября 2014 г.). ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 2014. С. 115-118.

Determination of the Main Quality Indicators and Evaluation of Medicinal Films Containing Succinic Acid and Cetylpyridinium Chloride

Nozhkina N. N.

Senior Lecturer, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy

Dvorskaya O. N.

Doctor of Pharmacy, Assistant Professor, Head, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Corresponding Author: Dvorskaya Oksana, dvoksnik@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest: None declared.

Abstract

The main quality indicators and criteria for their acceptance for a medicinal film containing succinic acid and CPC were determined in accordance with the requirements of the current regulatory documentation. The quality of the pilot batches of the medicinal film was assessed in accordance with the developed quality indicators. As a result of the research, a draft regulatory documentation for the studied dosage form was developed – “Medicinal gum film containing succinic acid and cetylpyridinium chloride”.

Keywords: succinic acid, cetylpyridinium chloride, medicinal films, thin layer chromatography (TLC), high performance liquid chromatography

References

1. Geiss F. Osnovy tonkoslojnoj hromatografii (planarnaja hromatografija) [Fundamentals of Thin Layer Chromatography (Planar Chromatography)] : Vol. 2. Translation in Russian edited by Berezkin V.G. Moscow: 1999. (In Russ.)
2. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izdanye. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition.] Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (Accessed: 23.11.2022). (In Russ.)
3. Dvorskaja O.N., Nozhkina N.N. Sovmestnoe opredelenie jantarnoj kisloty i cetilpiridinija hlorigida v plenkah lekarstvennyh metodom gradientnoj vysokojeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii. [Combined Determination of Succinic Acid and Cetylpyridinium Chloride in Medicinal Films by Gradient High Performance Liquid Chromatography.] *Medicine* 2021; 9(2): 75-88, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-75-88 (In Russ.)
4. Nozhkina N.N., Simonyan E.V., Sinickij A.I., Filimonova O.I., Shishkova Yu.S., Belousova E.O. Sposob poluchenija lekarstvennogo sredstva s kislotoj jantarnoj i cetilpiridinij hlorigidom mestnogo dejstvija. [Method for obtaining a medicinal product with succinic acid and cetylpyridinium chloride of local action.] Patent na izobretenie RU № 2617238 C1 [Patent for invention RU No. 2617238 C1]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38263097>. (In Russ.)
5. Nozhkina, N.N., Grigor'eva G.P. Ispol'zovanie metoda tonkoslojnoj hromatografii v analize kisloty jantarnoj. [The use of thin layer chromatography in the analysis of succinic acid.] Osnovnye dostizheniya nauchnyh shkol YUUGMU: Sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 70-letiyu Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. (Chelyabinsk, 06 oktyabrya 2014 g.). [Main achievements of scientific schools of South Ural State Medical University: Collection of materials of the scientific-practical conference dedicated to the 70th anniversary of the South Ural State Medical University. (Chelyabinsk, October 06, 2014).] GBOU VPO «Yuzhno-Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet», 2014. P. 115-118. (In Russ.)