

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕЖВУЗОВСКИЙ ЖУРНАЛ



**АСПИРАНТСКИЙ
ВЕСТНИК**

Поволжья

eISSN 2410-3764

SCIENTIFIC-PRACTICAL INTERCOLLEGIATE JOURNAL

www.aspvestnik.ru

ASPIRANTSKIY VESTNIK

Dovolzhniya

МЕДИЦИНА / ФАРМАЦИЯ



16+

Том 24 (1)

2024

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Котельников Г.П. – академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Колсанов А.В. – профессор РАН, д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Давыдкин И.Л. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лебедев П.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Бабанов С.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авдеева Е.В. – д-р фарм. наук, профессор (Самара, Россия)

Бахтиярова К.З. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Бессмельцев С.С. – д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Болотова Н.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Бородулина Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Булгакова С.В. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Валишин Д.А. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Вербовой А.Ф. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Вертянкин С.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Владимирова Т.Ю. – канд. мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Ганцев Ш.Х. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Герасимова Л.П. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Гладунова Е.П. – д-р фарм. наук, доцент (Самара, Россия)

Горемыкин В.И. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Демин Д.Б. – д-р мед. наук, профессор (Оренбург, Россия)

Дупляков Д.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Жестков А.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Измалков С.Н. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Каганов О.И. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Калинин В.А. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Каменских Т.Г. – д-р мед. наук, доцент (Саратов, Россия)

Кароли Н.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Козлов С.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Корымазов Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Купаев В.И. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Куркин В.А. – д-р фарм. наук, профессор (Самара, Россия)

Ларцев Ю.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Лепилин А.В. – член-корр. РАЕН, д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Липатов И.С. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Лихтенберг А. – доктор медицины (Дюссельдорф, Германия)

Мазур Л.И. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Макаров И.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Мареев О.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Межебовский В.Р. – д-р мед. наук, профессор (Оренбург, Россия)

Митрошин А.Н. – д-р мед. наук, профессор (Пенза, Россия)

Момот А.П. – д-р мед. наук, профессор (Барнаул, Россия)

Мухамадеев Т.Р. – д-р мед. наук, доцент (Уфа, Россия)

Нишанова Р.С. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Новокрещенова И.Г. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Норкин И.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Осадчук А.М. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Павлов В.Н. – член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Петрухина И.К. – д-р фарм. наук, доцент (Самара, Россия)

Печуров Д.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Повереннова И.Е. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Полуконова Н.В. – д-р биол. наук (Саратов, Россия)

Попков В.М. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Попов Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Астрахань, Россия)

Посненкова О.М. – д-р мед. наук, доцент (Саратов, Россия)

Рогожина И.Е. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Савельева Е.Е. – д-р мед. наук, доцент (Уфа, Россия)

Сайганов С.А. – д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Сайфутдинов Р.И. – д-р мед. наук, профессор (Оренбург, Россия)

Салов И.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Солонина А.В. – д-р фарм. наук, доцент (Пермь, Россия)

Сонис А.Г. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Сушков С.А. – канд. мед. наук, доцент (Витебск, Беларусь)

Трунин Д.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Фаризон Ф. – д-р мед. наук, профессор (Сент-Этьен, Франция)

Фархутдинова Л.М. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Федорина Т.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Халиуллин Ф.А. – д-р фарм. наук, профессор (Уфа, Россия)

Черненко Ю.И. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шапкин Ю.Г. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шварц Ю.Г. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шоломов И.И. – член-корр. РАЕН, д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Шульдяков А.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Щукин Ю.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Явлов И.С. – д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Янов Ю.К. – академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Адрес издателя и редакции:
ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: edition@innoscience.ru
Тел.: + 7 (846) 374 10 04.

Выпускающий редактор:
Стефанская А.В.
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Переводчик: Балтиданова Н.В.
Корректор: Чайникова И.Н.
Верстка: Овчинникова Т.И.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной библиотеки: www.elibrary.ru

Архив номеров: <https://aspvestnik.ru/2410-3764/issue/archive>

Открытый доступ к архивам и текущим номерам.

Прием статей в журнал:
<https://aspvestnik.ru/2410-3764/author/submit/1>

Правила публикации авторских материалов:
<https://aspvestnik.ru/2410-3764/about/submissions>

© Это контент открытого доступа, распространяемый по лицензии Creative Commons Attribution License, которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии правильного цитирования оригинальной работы. (CC BY 4.0)

**EDITOR-IN-CHIEF**

Kotelnikov G.P. – Academician of RAS, PhD, Professor (Samara, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Kolsanov A.V. – Professor of RAS, PhD, Professor (Samara, Russia)

Davydkin I.L. – PhD, Professor (Samara, Russia)

SCIENCE EDITOR

Lebedev P.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Babanov S.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Avdeeva E.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Bahtiyarova K.Z. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Bessmeltsev S.S. – PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Bolotova N.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Borodulina E.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Bulgakova S.V. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Valishin D.A. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Verbovoi A.F. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Vertyankin S.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Vladimirova T.Yu. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Gancev Sh.H. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Gerasimova L.P. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Gladunova E.P. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Goremykin V.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Demin D.B. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Duplyakov D.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Zhestkov A.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Izmalkov S.N. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kaganov O.I. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Kalinin V.A. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Kamenskich T.G. – PhD, Associate professor (Saratov, Russia)

Karoli N.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Kozlov S.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Konstantinov D.Yu. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Korymasov E.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kupaev V.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kurkin V.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Larcev Yu.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Lepilin A.V. – Corresponding Member of RANS, PhD, Professor (Saratov, Russia)

Lipatov I.S. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Lichtenberg A. – PhD, Professor (Dusseldorf, Germany)

Mazur L.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Makarov I.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Malov V.M. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Mareev O.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Mezhebovskii V.R. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Mitroshin A.N. – PhD, Professor (Penza, Russia)

Momot A.P. – PhD, Professor (Barnaul, Russia)

Muhamadeev T.R. – PhD, Associate professor (Ufa, Russia)

Nizamova R.S. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Novokreshchenova I.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Norkin I.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Osadchuk A.M. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Pavlov V.N. – Corresponding Member of RAS, PhD, Professor (Ufa, Russia)

Petrukhina I.K. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Pechkurov D.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Poverennova I.E. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Polukonova N.V. – PhD (Saratov, Russia)

Popkov V.M. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Popov E.A. – PhD, Professor (Astrakhan, Russia)

Posnenkova O.M. – PhD, Associate professor (Saratov, Russia)

Rogozhina I.E. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Saiganov S.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Saifutdinov R.I. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Salov I.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Solov'eva S.V. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Soloninina A.V. – PhD, Associate professor (Perm, Russia)

Sonis A.G. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Sushkov V.A. – PhD, Associate professor (Vitebsk, Belarus)

Trunin D.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Farizon F. – PhD, Professor (Saint-Etienne, France)

Farkhutdinova L.M. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Fedorina T.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Haliullin F.A. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Chernenkov Yu.I. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shapkin Yu.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shvarc Yu.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Sholomov I.I. – Corresponding Member of RANS, PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shuldyakov A.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shchukin Yu.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Yavelov I.S. – PhD, Professor (Moscow, Russia)

Yanov Yu.K. – Academician of RAS, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

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

Publisher and editorial office address:
89 Chapayevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
Tel.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Managing Editor: *Stefanskaya A.V.*
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Translator: *Baptidanova N.V.*
Proofreader: *Chainikova I.N.*
Page layout: *Ovchinnikova T.I.*

All issues are in full-text format and can be found on-line in Scientific Electronic Library:
www.elibrary.ru

Journal archive: www.aspvestnik.ru
Archive and current issues have open access.

This is an open access content distributed under the Creative Commons Attribution License Which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. (CC BY 4.0)

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Я.А. Сафронова, А.С. Паньков
Характеристика показателей периферической крови и иммунного статуса у пациентов с коинфекцией грипп и COVID-19

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

И.Е. Берест

Цитологическое исследование слизистой оболочки полости носа у ринологических больных в послеоперационном периоде

А.В. Лукьянов, А.А. Плоскирева

Клинические особенности коронавирусной инфекции, протекающей с нарушением обоняния

Н.В. Тарасова, Э.Б. Белан, М.В. Соколова, А.В. Горшенин

Содержание интерлейкинов 4, 6, 8, 10 в назальном смыве при хроническом риносинусите у лиц пожилого и старческого возраста

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

А.П. Вознюк, С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова,

Л.Л. Арутюнян, Н.С. Анисимова

Отдаленные результаты комбинированной хирургии пациентов с катарактой и глаукомой

Л.М. Цурова, В.М. Малов, Е.Б. Ерошевская, С.В. Киринос

Результаты лечения доброкачественных новообразований век методом радиоволновой хирургии

СТОМАТОЛОГИЯ

А.А. Ремизова, М.Г. Дзгоева, Ю.И. Тингаева,

Н.О. Ремизов, Г.Г. Марьин, Е.А. Медведева

Стоматологический статус пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

П.Р. Блинкова, И.К. Петрухина, П.А. Лебедев,

Т.К. Рязанова, Е.П. Гладунова

Исследование тенденций популяционного потребления антигипертензивных лекарственных препаратов в субъектах Российской Федерации

Л.П. Устинова, И.А. Филина

Сравнительный анализ потребления противосудорожных лекарственных препаратов, отпускаемых бесплатно или со скидкой

И.А. Харина, И.А. Джупарова

Фармакоэкономические аспекты лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Новосибирской области

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

А.С. Журавлева, Е.А. Грицюк, П.С. Викман,

О.Ю. Стрелова, Н.А. Чувина

Разработка методики определения сертралина в крови

О.А. Калашникова, В.М. Рыжов, В.А. Куркин,

Л.В. Тарасенко, И.В. Рузаева, А.А. Ушкова

Микроскопическое исследование травы цефаларии гигантской – *Cephalaria Gigantea* (Ledeb.) Bobrov

М.Н. Качалкин, А.В. Воронин

Применение сорбента для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы для количественного определения прокаина в комбинированных лекарственных препаратах

Ю.А. Селиванова, Н.А. Дьякова, И.М. Коренская,

А.И. Сливкин

Изучение особенностей накопления эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного синантропной флоры Ростовской области

INFECTIOUS DISEASES

4 Yana A. Safronova, Aleksandr S. Pankov
The characteristics of peripheral blood and immune status in patients with influenza and COVID-19 co-infection

OTORHINOLARYNGOLOGY

9 Irina E. Berest
A cytologic analysis of nasal mucosa in rhinological patients in the postoperative period

15 Aleksandr V. Lukyanov, Antonina A. Ploskireva
Clinical features of coronavirus infection with concurrent olfactory dysfunction

20 Natalya V. Tarasova, Eleonora B. Belan, Mariya V. Sokolova, Andrei V. Gorshenin
The content of interleukins 4, 6, 8, 10 in nasal lavage fluid in chronic rhinosinusitis in middle and old age persons

OPHTHALMOLOGY

25 Artem P. Voznyuk, Sergei I. Anisimov, Svetlana Yu. Anisimova, Lyusine L. Arutyunyan, Nataliya S. Anisimova
Long-term results of combined surgery in patients with cataract and glaucoma

32 Leila M. Tsurova, Vladimir M. Malov, Elena B. Eroshevskaya, Sergei V. Kirnosov
Results of radiowave surgery for benign eyelid tumors

DENTISTRY

37 Anna A. Remizova, Madina G. Dzgoeva, Yuliya I. Tingaeva, Nikolai O. Remizov, German G. Marin, Evgeniya A. Medvedeva
Dental status of patients with new coronavirus infection COVID-19

ORGANIZATION OF THE PHARMACEUTICAL BUSINESS

43 Polina R. Blinkova, Irina K. Petrukina, Petr A. Lebedev, Tatyana K. Ryzanova, Elena P. Gladunova
Trends in the antihypertensive drugs consumption in the population of several regions of the Russian Federation

52 Lyudmila P. Ustinova, Irina A. Filina
A comparative analysis of anti-seizure drugs consumption released for free or with a discount

59 Inna A. Kharina, Irina A. Dzhuparova
Pharmacoeconomic aspects of drug provision for diabetic patients in the Novosibirsk region

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY

66 Anastasiya S. Zhuravleva, Evgeniya A. Gritsyuk, Polina S. Vikman, Olga Y. Strelava, Nataliya A. Chuvina
A method development for sertraline detection in the blood

73 Olga A. Kalashnikova, Vitalii M. Ryzhov, Vladimir A. Kurkin, Lyubov V. Tarasenko, Irina V. Ruzaeva, Anastasiya A. Ushkova
Microscopic examination of the *Cephalaria Gigantea* (Ledeb.) Bobrov

79 Maksim N. Kachalkin, Aleksandr V. Voronin
The use of a hypromellose based sorbent for a solid-phase extraction in the quantitative determination of procaine in combination drugs

84 Yuliya A. Selivanova, Nina A. Dyakova, Irina M. Korenskaya, Aleksei I. Slivkin
Study of peculiarities of essential oil accumulation by common yarrow herb of synanthropic flora of the Rostov region

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ГРИПП И COVID-19

Я.А. Сафронова, А.С. Паньков

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» (Оренбург, Россия)

Для цитирования: Сафронова Я.А., Паньков А.С. Характеристика показателей периферической крови и иммунного статуса у пациентов с коинфекцией грипп и COVID-19. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):4-8. <https://doi.org/10.35693/AVP602350>

■ Сведения об авторах

Сафронова Я.А. – аспирант кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней. <https://orcid.org/0000-0003-3949-6851>

E-mail: charkina.ya@yandex.ru

Паньков А.С. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней, директор НИЦ.

<https://orcid.org/0000-0003-4994-6633> E-mail: aspan751@mail.ru

Получено: 03.10.2023

Одобрено: 13.10.2023

Опубликовано: 24.03.2024

■ Аннотация

Цель – изучить изменения параметров периферической крови и иммунного статуса у больных микст-инфекцией и оценить риски развития фиброза легких.

Материал и методы. Обследовано 25 пациентов в возрасте от 23 до 72 лет с коинфекцией в острой фазе заболевания, госпитализированных в ГАУЗ ООКИБ на базе научно-исследовательского центра ОрГМУ. У всех обследованных определены: маркеры клеточного иммунитета, фагоцитарный показатель и фагоцитарный индекс, уровень иммуноглобулинов классов А, М, G, цитокины.

Результаты. У пожилых пациентов с коинфекцией наравне с пациентами с изолированным течением COVID-19 выявлена супрессия параметров клеточного иммунитета, в первую очередь Т-системы иммунитета. У молодых и пациентов среднего возраста разнонаправленные изменения параметров клеточного иммунитета при коинфекции гриппа и COVID-19. У пациентов с изолированным течением коронавирусной инфекции выявлено повышение IL-6, TGF- β уже на ранних сроках заболевания.

Выводы. Изменений иммунитета, происходящих при коинфекции в острый период заболевания, недостаточно для развития фиброзных изменений в легких. Возможность обнаружения вирусов гриппа у пациентов с COVID-19 может поменять стратегию лечения и подавления реакций цитокинового шторма у пациентов в критическом состоянии.

■ **Ключевые слова:** коинфекция, грипп, COVID-19, иммунный статус, цитокины, фиброз легких.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

THE CHARACTERISTICS OF PERIPHERAL BLOOD AND IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH INFLUENZA AND COVID-19 CO-INFECTION

Yana A. Safronova, Aleksandr S. Pankov

Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Citation: Safronova YaA, Pankov AS. The characteristics of peripheral blood and immune status in patients with influenza and COVID-19 co-infection. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2024;24(1):4-8. <https://doi.org/10.35693/AVP602350>

Information about authors

Yana A. Safronova – a postgraduate student of the Epidemiology and Infectious Diseases Department. <https://orcid.org/0000-0003-3949-6851>

E-mail: charkina.ya@yandex.ru

Aleksandr S. Pankov – PhD, Associate professor, Head of the Epidemiology and Infectious Diseases Department, Director of the Research Center.

<https://orcid.org/0000-0003-4994-6633> E-mail: aspan751@mail.ru

Received: 03.10.2023

Accepted: 13.10.2023

Published: 24.03.2024

■ Abstract

Aim – to study the changes in peripheral blood parameters and immune status in patients with mixed infection and to assess the risks of developing pulmonary fibrosis.

Material and methods. We examined 25 patients aged 23 to 72 years with co-infection in the acute phase of the disease, who were hospitalized at the infectious diseases hospital based in the OrSMU research center. The markers of cellular immunity, percentage of phagocytic cells and phagocytic index, the level of immunoglobulins of classes A, M, G, and cytokines were registered in all examined patients.

Results. The suppression of cellular immunity parameters, primarily the T-immune system, was revealed in elderly patients with co-infection, along with patients with an isolated course of COVID-19. In young and middle-aged patients, we found multidirectional changes in cellular immunity parameters during influenza and COVID-19 co-infection. An increase in IL-6 and TGF- β in the early stages of the disease was registered in patients with an isolated course of COVID-19 infection.

Conclusion. The changes in the immunity during co-infection are not pronounced enough for the development of lungs fibrous in the acute period of the disease. The possibility of detecting influenza viruses in patients with COVID-19 may change the strategy of treatment and suppression of cytokine storm reactions in critically ill patients.

- **Keywords:** coinfection, influenza, COVID-19, immune status, cytokines, pulmonary fibrosis.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенными вирусными инфекциями являются острые респираторные вирусные инфекции [1, 2]. В последнее время серьезную медико-социальную проблему представляют новая коронавирусная инфекция и ее отдаленные последствия [3, 4]. С 2020 года в мировой Сети появились сведения о пациентах с COVID-19, коинфицированных гриппом [5, 6]. Большинство исследований направлено на изучение механизмов одновременного заражения SARS-CoV-2 и вирусом гриппа, а также оценку рисков летальных исходов [1, 4]. Результаты метаанализа оказались противоречивыми для разных регионов и подгрупп [1, 5, 7]. Тяжесть течения изолированных респираторных инфекций обусловлена преимущественно дисбалансом иммунной системы (гиперпродукция провоспалительных цитокинов с развитием воспаления органов и тканей) [1, 4].

ЦЕЛЬ

Изучить изменения параметров периферической крови и иммунного статуса у больных микст-инфекцией и оценить риски развития фиброза легких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе инфекционного госпиталя ГАУЗ ООКИБ и научно-исследовательского центра ОрГМУ. Критерием включения больных в исследование был положительный результат взятого из носоглотки на 3-4 день от начала заболевания ПЦР-теста на наличие SARS-CoV-2, гриппа А и гриппа В. Исследование включало лабораторные и инструментальные методы исследования (компьютерная томография легких, физикальное обследование и оценка жизненных показателей, пульсоксиметрия).

Обследовано 25 пациентов в возрасте от 23 до 72 лет с коинфекцией в острой фазе заболевания, госпитализированных в инфекционный госпиталь. Все пациенты при госпитализации подписали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

В ходе обследования были определены следующие группы. Группа 1 – контрольная (использованы нормативные значения иммунологических показателей, разработанные в проблемной лаборатории по изучению механизмов естественного иммунитета ОрГМУ). Группа 2 – пациенты молодого и среднего возраста с коинфекцией (N=12). Группа 3 – пациенты пожилого возраста с коинфекцией (N=13). Группа 4 – пациенты с изолированным течением COVID-19.

У всех обследованных определены маркеры клеточно-го иммунитета (CD-3, CD-4, CD-8, CD-19) методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител фирмы «Сорбент» (Москва); фагоцитарный показатель и фагоцитарный индекс по отношению к *St.aureus*, метаболическая активность сегментоядерных нейтрофилов в спонтанной и индуцированной реакции с нитросиним тетразолием (НСТ-тест); уровень иммуноглобулинов классов А, М, G в реакции иммунодиффузии, а также содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в реакции преципитации с полиэтиленгликолем, цитокины IL-6, IL-8, TGF- β , FNO- α методом ИФА на тест-системах фирмы «Вектор Бест». Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием компьютерной программы Statistica 10.0. Оценка значимости изменений проводилась при помощи U-критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил 51,4 года. Отмечается, что в группе лиц молодого и среднего возраста преобладают мужчины 58% (7 пациентов), в группе же пожилого возраста преобладали женщины 69% (8 пациентов). Наблюдение по возрасту в группах наблюдения представлено на рисунке 1.

Таким образом, в возрасте от 17 до 20 лет было 2 пациента (8%), в группе 21–35 лет – 4 пациента (16%), 36–55 (60) лет – 7 пациентов (28%), от 56 лет женского пола и 61 года мужского пола до 75 лет включительно – 12 пациентов (48%).

Большее половины пациентов имели хронические заболевания (18 человек, из них 8 женщин, 10 мужчин). Среди заболеваний преобладали патология сердечно-сосудистой

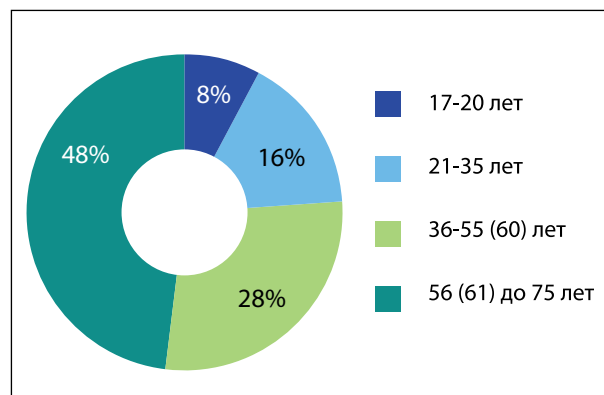


Рисунок 1. Распределение пациентов с коинфекцией по возрасту.

Figure 1. Distribution of patients with coinfection by age.

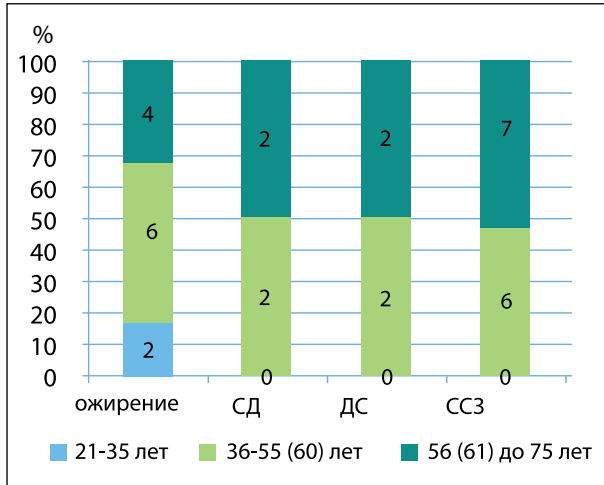


Рисунок 2. Характеристика сопутствующих заболеваний у обследуемых.

Figure 2. Characteristics of concomitant diseases in the subjects.

системы (13), дыхательной системы (4), а также ожирение (12) и сахарный диабет (5). Зачастую пациенты имели сочетанную сопутствующую патологию. Среди пациентов второй группы регистрировалось ожирение у двух пациентов. Наблюдения по коморбидному фону представлены на рисунке 2.

Полученные данные совпадают с опубликованными данными зарубежных ученых, где авторы отнесли заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также эндокринные нарушения к одному из рисков развития коинфекции [3, 7].

Таблица 1 / Table 1

Показатели клинического анализа крови и иммунной системы контрольной группы, пациентов с коинфекцией, пациентов с COVID-19

Indicators of clinical analysis of blood and immune system in the control group, patients with coinfection, patients with COVID-19

Показатели	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (N=12)	Группа 3 (N=13)	Группа 4 (N=17)
L, 10 ⁹ /л	6 [5,15; 7,25]	6,75 [5,6; 8,1]	6,8 [5,4; 8,76]	8,05 [7,65; 10,83]
Лимф, %	36 [33; 38]	39 [27,3; 45]	10 [5,4; 17,3] ↓	11 [9; 14] ↓
Лимф, абс.	2,142 [1,902; 2,597]	2,814 [1,7; 2,9]	0,8 [0,237; 0,935] ↓	1,028 [0,641; 1,406]
CD 3, %	62 [60; 66]	56,5 [34; 58]	40 [35; 57] ↓	46 [39; 54] ↓
CD 3, абс.	1,339 [1,146; 1,609]	1,571 [0,941; 1,711]	0,37 [0,23; 0,45] ↓	0,50 [0,16; 0,715] ↓
CD 4, %	43 [39; 46]	42,5 [32; 48]	37 [31; 45] ↓	36 [30; 41] ↓
CD 4, абс.	0,841 [0,752; 1,049]	0,973 [0,3; 1,4] ↑	0,362 [0,12; 0,47] ↓	0,37 [0,19; 0,56] ↓
CD 8, %	24 [22; 27]	20 [12,5; 25]	20 [10,6; 25]	32 [25; 34] ↑
CD 8, абс.	0,514 [0,421; 0,651]	0,498 [0,1; 0,5]	0,129 [0,1; 0,5] ↓	0,292 [0,19; 0,475]
CD 19, %	15 [11; 16]	24 [14; 26,25] ↑	24 [13,65; 27] ↑	15 [12; 21]
CD 19, абс.	0,29 [0,24; 0,36]	0,447 [0,1; 0,5] ↑	0,23 [0,1; 0,37]	0,15 [0,11; 0,21]
ФП, %	59 [52; 67]	43 [30,8; 47]	33 [27; 41] ↓	33 [26; 37] ↓
ФИ, усл. Ед.	3,6 [3,3; 4,1]	5,8 [3,5; 6,7]	4,95 [3,1; 5,9]	3,8 [3,5; 3,9]
НСТ спонт., %	5,8 [4,9; 6,6]	2,7 [0,7; 4] ↓	3,8 [1,2; 6,5] ↓	1,2 [0,7; 2,3] ↓
НСТ стим., %	37,2 [31,6; 42,8]	6 [1,5; 7,5] ↓	5,8 [4,3; 6,5] ↓	44,2 [37,8; 45,4]
ЦИК, ЕД.	69 [64; 74]	201 [127,3; 353] ↑	51 [37,1; 83]	178 [97; 393] ↑
IgA, г/л	1,9 [1,76; 2,04]	4,93 [1,8; 5,1] ↑	1,37 [1,13; 3,95]	2,53 [2,15; 3,03]
IgM, г/л	1,34 [1,25; 1,64]	0,6 [0,2; 0,8] ↓	0,3 [0,1; 0,6] ↓	1,31 [1,13; 1,31]
IgG, г/л	12,56 [11,04; 14,52]	13,59 [3,4; 14,7]	1,5 [0,7; 6,1] ↓	10,56 [8,94; 15,68]

Примечания: жирным шрифтом выделены показатели, достоверно (p<0,05) отличающиеся от нормативных значений.

Согласно данным метаанализа, необходимость в ИВЛ в группах с коморбидным фоном была выше в 2,31 раза, а риск госпитализации в отделение реанимации интенсивной терапии – в 2,09 раза выше, чем у пациентов только с COVID-19 [1, 5]. Среди исследуемых второй и третьей групп тяжелых форм течения коинфекции не наблюдалось.

Анализ полученных данных показал, что все обращения приходились в среднем на 3,5±0,5 дня от начала заболевания. Все случаи коинфекции имели следующие характерные клинические особенности: повышение температуры тела в пределах 38,5 в течение трех дней, типичные катаральные проявления с поражением верхних дыхательных путей. Всем пациентам было проведено КТ-исследование легких. Лишь у 16% обследуемых были зафиксированы изменения в легочной ткани, характерные для вирусно-бактериальной пневмонии. Уровень оксигенации при проведении пульсоксиметрии, а также аускультативная картина были в пределах нормы. При проведении ПЦР-исследования отделяемого из носоглотки выявлены положительные результаты SARS-CoV-2 и грипп В у 92%, у 8 % SARS-CoV-2 и H1N1. Достоверно важных различий в изменениях клинико-иммунологических параметров у пациентов с гриппом В и H1N1 не выявлено. Изменения в биохимическом анализе крови выявлены только у пациентов с осложненным течением инфекции в виде повышения ферритина 326 нг/мл, фибриногена 5,1 г/л, в клиническом анализе крови ускоренное СОЭ 71 мм/ч.

При оценке иммунологических параметров крови следует отметить стереотипные изменения в третьей и четвертой группах. В обеих группах выявлены лимфопения, как относительных и абсолютных значений в третьей группе, так и изолированно относительных значений в четвертой группе.

Отмечается достоверное повышение уровня IL-8 при коинфекции и COVID-19, что объясняет выраженный катаральный синдром при респираторных инфекциях. Эти показатели сходны у групп разного возраста. Выраженные изменения выявлены в третьей и четвертой группах при оценке цитокинов (IL-6, FНО-α, TGF-β). Содержание моноцитов, базофилов и эозинофилов существенно не поменялось у обследуемых по сравнению с контрольной группой.

Выявлено достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD-3) у больных третьей и четвертой групп. При этом отмечались увеличение абсолютного и относительного количества хелперов CD-4 у пациентов второй группы и увеличение

Таблица 2 / Table 2

Характеристика показателей цитокинов в сыворотке крови в острый период инфекционных заболеваний**Characteristics of cytokine indices in blood serum in the acute period of infectious diseases**

Показатели	Норма (пг/мл, нг/мл)	Группа 2	Группа 3	Группа 4
IL-6	Не >10 пг/мл	1,2 [0,7; 4,1]	1,3 [0,6; 4,3]	80,5 [59,8; 119,6] ↑
IL-8	Не >10 пг/мл	11,7 [7,1; 16,4] ↑	15,1 [14,3; 20,9] ↑	21,4 [5,91; 27,7] ↑
FNO-α	Не >6 пг/мл	4,7 [2,1; 5,8]	3,1 [2,7; 6,1]	3,85 [1,01; 6,85]
TGF-β	До 36 нг/мл	5,99 [0,6; 11,6]	68,3 [47,5; 92,3] ↑	43,5 [37,2; 61,7] ↑

Примечания: жирным шрифтом выделены показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормативных значений.

В-лимфоцитов CD-19 у пациентов второй и третьей групп. Приrost цитотоксических В-лимфоцитов выявлен только у пациентов с изолированным течением COVID-19.

Важным фактором является снижение фагоцитарного показателя лишь у пациентов третьей и четвертой групп при неизменном фагоцитарном индексе. Вразрез отмечено снижение спонтанного НСТ-теста у всех обследованных групп.

Таким образом, у пожилых пациентов с коинфекцией наравне с пациентами с изолированным течением COVID-19 выявлена супрессия параметров клеточного иммунитета, в первую очередь Т-системы иммунитета. У молодых пациентов и пациентов среднего возраста отмечались разнонаправленные изменения параметров клеточного иммунитета при коинфекции гриппа и COVID-19.

При оценке гуморального иммунитета установлено повышение уровня иммуноглобулина А (IgA) у пациентов второй и четвертой групп при неизменном содержании уровня IgM и G. Содержание ЦИК превышает две нормы в этих группах. У пациентов третьей группы изменений со стороны гуморального иммунитета и ЦИК не отмечено.

При оценке цитокинов отмечается повышение различных групп белков в зависимости от нозологии. Так, у пациентов с изолированным течением COVID-19 выявлено сочетанное повышение IL-6, IL-8, TGF-β, что вместе с нарушением баланса Th1/Th2 дает неблагоприятный прогноз и свидетельствует в пользу развития хронических заболеваний легких. Дисбаланс цитокинов у пациентов третьей группы скорее обусловлен наличием у пациентов ХОБЛ в анамнезе жизни. Других значимых отклонений у пациентов второй группы со стороны цитокинов не выявлено. С учетом имеющихся данных можно предположить, что при сочетанных вирусных инфекциях в отличие от изолированных риск развития фиброзных изменений в легких минимален.

Обсуждая результаты, необходимо отметить, что если в организме не происходит выработки специфического иммунного ответа против вируса, то будет наблюдаться постоянное усиление неспецифического воспалительного ответа, приводящее к обширному повреждению ткани и усугубляющее инфекцию. Несмотря на различную нозологию, возраст пациентов, у большинства обследованных выявились стереотипные изменения иммунологических показателей. Выраженные изменения со стороны CD-3 наблюдались как под влиянием SARS-CoV-2, так и при коинфекции, но у пожилых пациентов. Следует считать важным

отсутствие тяжелых клинических форм у пациентов с коинфекцией, что в целом совпадает с литературными данными [4, 7]. Снижение фагоцитарной активности у пациентов третьей группы обусловлено обострением хронических заболеваний. Напротив, увеличение ЦИК во второй и четвертой группах может быть объяснено развитием аутоиммунных реакций, индуцированных действием вируса с повреждением тканей и запуском процессов ангиогенеза. О риске развития фиброза свидетельствует повышение IL-6,

TGF-β у пациентов с изолированным течением коронавирусной инфекции уже на ранних сроках заболевания, чего нельзя отметить у пациентов с коинфекцией независимо от возраста и сопутствующей патологии. В целом изменения, возникшие у пациентов из третьей группы, объясняются уже имеющимися особенностями организма.

Лечение проводилось с учетом сочетанной нозологии и симптомов, имеющихся на момент заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на явное отсутствие интоксикационного синдрома и других проявлений тяжелого инфекционного процесса, характер изменений параметров иммунитета у пациентов с коинфекцией обуславливает развитие адекватного противовирусного иммунитета, чего нельзя сказать об иммунитете у пациентов с изолированным течением COVID-19 в период разгара заболевания. Изменений иммунитета, происходящих при коинфекции в острый период заболевания, недостаточно для развития фиброзных изменений в легких. Изучение данного вопроса необходимо продолжить в динамике заболевания для оценки рисков отдаленных последствий. Возможность обнаружения вирусов гриппа у пациентов с COVID-19 может поменять стратегию лечения и подавления реакций цитокинового шторма у пациентов в критическом состоянии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ivanova IA, Omelchenko ND, Filippenko AV, et al. Role of the cellular immunity in the formation of the immune response in coronavirus infections. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(6):1229-1238. (In Russ.). [Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Филиппенко А.В., и др. Роль клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа при коронавирусных инфекциях. *Медицинская иммунология*. 2021;23(6):1229-1238]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROT-2302>
- Suwanwongse K, Shabarek N. Can Coinfection With Influenza Worsen COVID-19 Outcomes? *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620953282. <https://doi.org/10.1177/2324709620953282>
- Chuchalin AG. Pulmonary fibrosis in patients with COVID-19: A review. *Therapeutic archive*. 2022;94(11):1333-1339. (In Russ.). [Чучалин А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(11):1333-1339]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.11.201943>
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

5. Usenko DV, Tkhakushinova NKh, Shaturina TT, et al. Acute respiratory infections and flu during the COVID-19 pandemic. What to expect in 2021–2022? *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(11):721-727. (In Russ.). [Усенко Д.В., Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., и др. Острые респираторные инфекции и грипп в период пандемии COVID-19 – к чему готовиться в сезоне 2021–2022 гг.? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(11):721-727]. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727>
6. Kawai S, Fukushima K, Yomota M, et al. Number of Patients with Influenza and COVID-19 Coinfection in a Single Japanese Hospital during the First Wave. *Jpn J Infect*. 2021;74(6):570-572. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.1009>
7. Cong B, Deng S, Wang X, Li Y. The role of respiratory coinfection with influenza or respiratory syncytial virus in the clinical severity of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:05040. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.05040>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Я.А. Сафронова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. А.С. Панков – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Ya.A. Safronova – was responsible for development of the study concept, scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. A.S. Pankov – provided detailed manuscript editing and critical revision, approved its final version. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Яна Александровна Сафронова Адрес: Оренбургский государственный медицинский университет, ул. Советская, 6, г. Оренбург, Россия, 460014. E-mail: charkina.ya@yandex.ru	Corresponding Author Yana A. Safronova Address: Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya st., Orenburg, Russia, 460014. E-mail: charkina.ya@yandex.ru

УДК 616.211-08
<https://doi.org/10.35693/AVP624198>

 This work is licensed under CC BY 4.0
 ©Authors, 2024

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У РИНОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

И.Е. Берест

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России (Луганск, Россия)

Для цитирования: Берест И.Е. Цитологическое исследование слизистой оболочки полости носа у ринологических больных в послеоперационном периоде. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):9-14. <https://doi.org/10.35693/AVP624198>

■ Сведения об авторе

Берест И.Е. – канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии. <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>
 E-mail: i_berest@mail.ru

Получено: 23.12.2023

Одобрено: 01.04.2024

Опубликовано: 05.04.2024

■ Аннотация

Цель – провести диагностику состояния регенерации слизистой оболочки полости носа у ринологических больных в послеоперационном периоде.

Материал и методы. В ходе исследования было обследовано 206 пациентов после проведенной септопластики с вазотомией нижних носовых раковин по поводу искривления носовой перегородки и вазомоторного ринита. Больные были распределены по пяти группам в зависимости от назначенного местного корригирующего регенерацию лечения. Всем больным выполнялись цитологические мазки-отпечатки с раневой поверхности для оценки деструктивных изменений эпителия по методу Л.А. Матвеевой. Наблюдение за больными осуществляли перед операцией, а также на 5, 10, 21, 30, 42 и 60-е сутки послеоперационного периода.

Результаты. На 5-10-е сутки послеоперационного периода в риноцитограмах преобладали деструктивные процессы, были повышены индексы деструкции клеток. С 21-х суток регистрировались признаки пролиферации, уменьшилась воспалительная реакция. В группах, в схемы лечения которых входили репаранты, в риноцитограмах отмечалось более быстрое уменьшение индексов деструкции клеток, полноценное восстановление клеточного представительства. Более выраженный репаративный эффект выявлен у раствора дезоксирибонуклеаза натрия и декспантенола.

Заключение. В послеоперационном периоде у ринологических больных через 2 месяца отмечались признаки нарушений репаративной регенерации. Местное применение восстанавливающей слизистую оболочку полости носа терапии в послеоперационном периоде приводило к цитопротекторному, противовоспалительному, более раннему и полноценному регенерирующему эффектам.

■ **Ключевые слова:** слизистая оболочка, риноцитограма, регенерация, дезоксирибонуклеаза натрия, гиалуронат натрия, декспантенол.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ИДК – индекс деструкции клеток; *ИЦК* – индекс цитолиза клеток; *МЭ* – мерцательный эпителий; *НС* – носовой секрет; *ПЭ* – плоский эпителий; *СО* – слизистая оболочка; *СПД* – средний показатель деструкции клеток.

A CYTOLOGIC ANALYSIS OF NASAL MUCOSA IN RHINOLOGICAL PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Irina E. Berest

Saint Luke Lugansk State Medical University (Lugansk, Russia)

Citation: Berest IE. A cytologic analysis of nasal mucosa in rhinological patients in the postoperative period. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2024;24(1):9-14. <https://doi.org/10.35693/AVP624198>

■ Information about author

Irina E. Berest – PhD, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology. <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>
 E-mail: i_berest@mail.ru

Received: 23.12.2023

Accepted: 01.04.2024

Published: 05.04.2024

■ Abstract

Aim – to diagnose the state of nasal mucosa regeneration in rhinological patients in the postoperative period.

Material and methods. The study included examination of 206 patients after septoplasty with vasotomy of the inferior turbinates for a deviated nasal septum and vasomotor rhinitis. The patients were divided into 5 groups depending on the prescribed local regeneration-correcting treatment. All patients underwent cytological examination to assess destructive changes in the epithelium according to the method of L.A. Matveeva. The patients were monitored before surgery, on the 5th, 10th, 21st, 30th, 42nd and 60th days of the postoperative period.

Results. On the 5-10th day of the postoperative period, the destructive processes predominated in the rhinocytograms, and cell destruction indices were increased. Starting from the 21st day, the signs of proliferation were recorded, and the inflammatory reaction was decreasing. In the groups whose treatment regimens included reparants, the rhinocytograms showed a more rapid decrease in cell destruction indices and a full restoration of cellular representation. A more pronounced reparative effect was detected in a solution of sodium deoxyribonuclease and dexpanthenol.

Conclusion. In 2 months of the postoperative period, the rhinological patients represented the signs of impaired reparative regeneration. The local treatment for restoring the nasal mucosa in the postoperative period stimulated cytoprotective, anti-inflammatory, earlier and more complete regenerative effects.

- **Keywords:** mucous membrane, rhinocytogram, regeneration, sodium deoxyribonuclease, sodium hyaluronate, dexpanthenol.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Цитологическое исследование слизистой оболочки (СО) полости носа – доступный неинвазивный метод, широко используемый в клинической практике для диагностики различных патологических состояний полости носа [1–4]. Этот метод позволяет определять не только состав и количество клеточных элементов в носовом секрете (НС), но и оценивать их функциональное состояние. После хирургического вмешательства на структурах полости носа в СО развивается воспалительная реакция, характеризующаяся стадийностью альтеративно-дистрофических и пролиферативных реакций. Диагностика нарушений репаративной регенерации очень важна для предупреждения развития патологической регенерации, которая характеризуется метаплазией или дегенерацией мерцательного эпителия (МЭ), образованием спаек, рубцов [5–7]. Цитологическое исследование СО позволяет оценить активность воспаления и качество процесса репаративной регенерации. Анализируя структурные изменения клеток (деструкцию, пролиферацию, дистрофию, некроз) можно следить за динамикой процесса заживления.

ЦЕЛЬ

Провести диагностику состояния регенерации слизистой оболочки полости носа у ринологических больных в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было обследовано 206 пациентов обоего пола, в возрасте от 18 до 50 лет после проведенной септопластики с вазотомией нижних носовых раковин по поводу искривления носовой перегородки и вазомоторного ринита. Больные были распределены по пяти группам в зависимости от назначенного местного лечения, направленного на регуляцию регенерации.

Первая группа (n=36) – стандартное лечение. Вторая группа (n=44) – стандартное лечение + 0,25% р-р дезоксирибонуклеазы натрия («Деринат», ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) по 3–5 капель в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки в течение 14 дней. Третья группа (n=40) – стандартное лечение + 0,25% р-р дезоксирибонуклеазы натрия + антиоксидант 15% раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты («Димефосфон», ОАО «Татхимпрепараты», Россия) на турундах в каждый общий носовой ход 2 раза в сутки на 15 минут в течение 10 дней. Четвертая группа (n=41) – стандартное лечение +

5% декспантеноловая мазь (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) 2 раза в сутки 14 дней. Пятая группа (n=45) – стандартное лечение + гиалуронат натрия («Олифрин», ООО «Гротекс», Россия) по 1–2 впрыскивания в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Стандартное лечение включало: антибиотики цефалоспорины III поколения 5 дней, анальгетики в течение 2–3 дней, послеоперационный щадящий уход за полостью носа с антибактериальными мазями, орошение полости носа изотоническим раствором морской воды. Всем больным выполнялись цитологические мазки-отпечатки с раневой поверхности для оценки деструктивных изменений эпителия по методу Л.А. Матвеевой [8]. Определяли удельный вес цилиндрического и плоского эпителия (ПЭ), нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов и эритроцитов. Для нейтрофильных и эпителиальных клеток оценивали показатели клеточной деструкции: индекс деструкции клеток (ИДК), средний показатель деструкции (СПД), индекс цитолиза клеток (ИЦК). Наблюдение за больными осуществляли перед операцией, на 5, 10, 21, 30, 42 и 60-е сутки послеоперационного периода.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза нормальности распределения в выборках проверялась с помощью критерия W Шапиро – Уилка. Описание количественных данных отличного от нормального распределения проводили с помощью медианы (Me), интерквартильного размаха (25 процентиль/75 процентиль). Различия между количественными параметрами независимых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, между зависимыми группами – критерия Вилкоксона. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе риноцитогрaмм в дооперационном периоде статистически значимых различий между группами по удельному весу и показателям деструкции клеток выявлено не было ($p > 0,05$). Отмечалось снижение клеток МЭ и повышение клеток ПЭ в сравнении с нормальными значениями, средние значения составили – 39,0; 36,0/41,5% и 6,5; 4,5/8,5% соответственно. Регистрировались признаки нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Удельный вес нейтрофилов и лимфоцитов в среднем составлял 53,0; 50,0/57,0% и 3,0; 2,0/4,0% соответственно. Индексы деструкции и цитолиза клеток также были повышены во всех группах (таблицы 1, 2).

Таблица 1 / Table 1

Индексы деструкции клеток мерцательного эпителия у постоперационных больных в динамике
The destruction indices of ciliated epithelial cells in postoperative patients at different time-points

Индексы деструкции	Сроки наблюдения, сутки	Группы наблюдения				
		Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=44)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=41)	Группа 5 (n=45)
		Ме; 25%/75%				
ИДК МЭ	При обращении	0,80; 0,76/0,84	0,78; 0,74/0,82	0,78; 0,75/0,80	0,79; 0,75/0,81	0,79; 0,75/0,82
	5-е	0,85; 0,82/0,91*	0,80; 0,77/0,82*#	0,79; 0,77/0,81*#	0,81; 0,78/0,82*#	0,81; 0,78/0,83*#
	10-е	0,86; 0,82/0,91 * ^Б	0,79; 0,77/0,82 * ^Б &(5) ^Б	0,78; 0,75/0,80 * ^Б &(5) ^Б	0,78; 0,75/0,80 * ^Б &(5) ^Б	0,82; 0,79/0,84 * ^Б &(2-4) ^Б
	21-е	0,78; 0,73/0,81 * ^Б	0,74; 0,69/0,77 * ^Б &(5) ^Б	0,73; 0,68/0,75 * ^Б &(5) ^Б	0,73; 0,68/0,76 * ^Б &(5) ^Б	0,76; 0,73/0,80 * ^Б &(2-4) ^Б
	30-е	0,72; 0,69/0,75* ^Б	0,65; 0,62/0,68 * ^Б &(5) ^Б	0,64; 0,62/0,68 * ^Б &(5) ^Б	0,65; 0,63/0,70 * ^Б &(5) ^Б	0,71; 0,68/0,73 * ^Б &(2-4) ^Б
	42-е	0,64; 0,61/0,70* ^Б	0,60; 0,53/0,62* ^Б &(4,5) ^Б	0,59; 0,54/0,63* ^Б &(5) ^Б	0,61; 0,57/0,64* ^Б &(2) ^Б	0,62; 0,58/0,66 * ^Б &(2,3) ^Б
	60-е	0,55; 0,53/0,60* ^Б	0,52; 0,49/0,57* ^Б &(5) ^Б	0,52; 0,50/0,54 * ^Б &(5) ^Б	0,53; 0,50/0,56 * ^Б &(5) ^Б	0,55; 0,54/0,59* ^Б &(2-4) ^Б
СПД МЭ	При обращении	1,56; 1,48/1,65	1,52; 1,44/1,59	1,51; 1,44/1,61	1,52; 1,47/1,59	1,51; 1,43/1,61
	5-е	1,66; 1,60/1,79*	1,55; 1,50/1,62*#	1,52; 1,47/1,61*#	1,56; 1,50/1,62*#	1,57; 1,48/1,64*#
	10-е	1,70; 1,63/1,80 * ^Б	1,53; 1,49/1,60 * ^Б &(5) ^Б	1,51; 1,46/1,55 * ^Б &(5) ^Б	1,51; 1,45/1,55 * ^Б &(5) ^Б	1,60; 1,55/1,67 * ^Б &(2-4) ^Б
	21-е	1,52; 1,42/1,58 * ^Б	1,40; 1,34/1,50 * ^Б &(5) ^Б	1,37; 1,29/1,45 * ^Б &(5) ^Б	1,39; 1,33/1,47 * ^Б &(5) ^Б	1,46; 1,41/1,56 * ^Б &(2-4) ^Б
	30-е	1,36; 1,25/1,4 * ^Б	1,24; 1,18/1,32 * ^Б &(5) ^Б	1,18; 1,12/1,29 * ^Б &(4,5) ^Б	1,23; 1,19/1,30 * ^Б &(3,5) ^Б	1,37; 1,26/1,42 * ^Б &(2-4) ^Б
	42-е	1,22; 1,11/1,27 * ^Б	1,12; 1,01/1,18 * ^Б &(4,5) ^Б	1,11; 1,02/1,17 * ^Б &(4,5) ^Б	1,16; 1,08/1,22 * ^Б &(2,3) ^Б	1,20; 1,12/1,26 * ^Б &(2,3) ^Б
	60-е	1,04; 0,87/1,10 * ^Б	0,99; 0,92/1,06 * ^Б &(5) ^Б	0,97; 0,91/1,02 * ^Б &(5) ^Б	0,98; 0,94/1,03 * ^Б &(5) ^Б	1,03; 1,01/1,10 * ^Б &(2-4) ^Б
ИЦК МЭ	При обращении	0,08; 0,08/0,09	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,07/0,08	0,08; 0,07/0,09
	5-е	0,08; 0,08/0,09	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,07/0,09
	10-е	0,08; 0,08/0,09 ^Б	0,08; 0,07/0,08* ^Б	0,08; 0,07/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08 * ^Б &(5) ^Б	0,08; 0,07/0,09 &(4) ^Б
	21-е	0,07; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08 ^Б	0,08; 0,07/0,08
	30-е	0,06; 0,05/0,07 * ^Б	0,07; 0,05/0,08 * ^Б	0,06; 0,05/0,07 * ^Б &(5) ^Б	0,06; 0,06/0,07 * ^Б	0,07; 0,06/0,08 * ^Б &(3) ^Б
	42-е	0,06; 0,05/0,07 ^Б	0,06; 0,04/0,07* ^Б	0,05; 0,04/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07 ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б
	60-е	0,05; 0,04/0,06* ^Б	0,05; 0,04/0,06* ^Б	0,04; 0,04/0,05 * ^Б &(5) ^Б	0,04; 0,04/0,06 * ^Б	0,05; 0,04/0,06 * ^Б &(3) ^Б

Примечания. Значками отмечены статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия: * – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и клинической группой 1; & – между исследуемыми группами; ^Б – между исследуемым сроком наблюдения и первичным осмотром.

Note. Symbols indicate statistically significant ($p \leq 0,05$) differences: * – between the studied period and the previous observation period; # – between the studied group and clinical group No. 1; & – between study groups; ^Б – between the studied period of observation and the initial examination.

Преобладали нейтрофилы 2 степени деструкции, был повышен удельный вес нейтрофилов 3–4 классов деструкции. Мукоцилиарный транспорт был нарушен, так как отмечалось много инородных (пылевых) частиц.

На 5-е сутки после операции в риноцитограммах всех групп за счет появления эритроцитов уменьшилось относительное число других клеточных элементов, усилились деструктивные процессы. ИДК и СПД МЭ были достоверно ($p \leq 0,05$) выше в сравнении с другими группами в первой группе. ИДК и СПД нейтрофилов на 5-е сутки достоверно ($p \leq 0,05$) уменьшились во всех группах, так как появилось большое число нейтрофилов с 0 классом деструкции в результате воспаления СО.

На 10-е сутки наблюдения удельный вес ПЭ во всех группах сравнения был достоверно ($p \leq 0,05$) выше, а МЭ ниже, чем в первой группе (рисунок 1). ИДК, СПД и ИЦК МЭ в второй – пятой группах были достоверно ниже, чем в первой группе, а в второй – четвертой группах достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем в пятой группе. Таким образом, в группах, где были назначены препараты-репаранты, уже на 10-е сутки выявлены цитопротекторные и репаратные свойства, более выраженные в группах, где в схему лечения входили раствор дезоксирибонуклеазы натрия и декспантенол.

Воспалительная реакция на 10-е сутки в СО сохранялась, количество нейтрофилов в группах оставалось

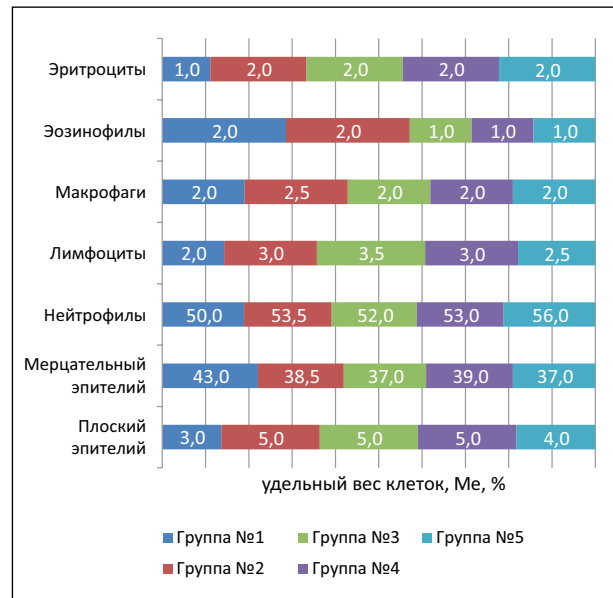


Рисунок 1. Сравнительная характеристика количественного состава клеток в риноцитограммах больных на 10-е сутки послеоперационного периода.

Figure 1. A comparison of the cells' quantitative composition in the rhinocytograms of patients on the 10th day of the postoperative period.

Таблица 2 / Table 2

Индексы деструкции нейтрофилов у постоперационных больных в динамике
The indices of neutrophil destruction in postoperative patients at different time-points

Индексы деструкции	Сроки наблюдения, сутки	Группы наблюдения				
		Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=44)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=41)	Группа 5 (n=45)
		Me; 25%/75%				
ИДК нейтрофилов	При обращении	0,73; 0,71/0,75	0,74; 0,70/0,77	0,73; 0,70/0,76	0,74; 0,71/0,76	0,73; 0,71/0,75
	5-е	0,66; 0,64/0,71*	0,67; 0,62/0,71*	0,66; 0,64/0,68*	0,66; 0,62/0,70*	0,65; 0,62/0,69*
	10-е	0,74; 0,71/0,76*	0,70; 0,66/0,72* ^{#Б}	0,67; 0,65/0,73* ^{#Б}	0,70; 0,66/0,72* ^{#Б}	0,67; 0,65/0,71* ^{#Б}
	21-е	0,71; 0,67/0,74*	0,67; 0,65/0,71* ^{#Б}	0,66; 0,65/0,72* ^{#Б}	0,67; 0,64/0,70* ^{#Б}	0,66; 0,61/0,69* ^{#Б}
	30-е	0,65; 0,61/0,67* ^Б	0,62; 0,59/0,67* ^Б	0,64; 0,61/0,66* ^Б	0,64; 0,60/0,68* ^Б	0,63; 0,60/0,67* ^Б
	42-е	0,63; 0,59/0,65* ^Б	0,61; 0,58/0,65* ^Б	0,61; 0,58/0,65* ^Б	0,60; 0,57/0,65* ^Б	0,60; 0,57/0,65* ^Б
СПД нейтрофилов	При обращении	1,41; 1,37/1,45	1,43; 1,35/1,50	1,41; 1,35/1,47	1,44; 1,38/1,51	1,42; 1,37/1,47
	5-е	1,27; 1,24/1,38*	1,30; 1,21/1,39*	1,29; 1,25/1,32*	1,28; 1,20/1,37*	1,28; 1,20/1,37*
	10-е	1,39; 1,34/1,46*	1,34; 1,27/1,41* ^{#Б}	1,34; 1,26/1,42* ^{#Б}	1,35; 1,28/1,41* ^{#Б}	1,32; 1,27/1,39* ^{#Б}
	21-е	1,36; 1,27/1,40*	1,29; 1,22/1,39* ^{#Б}	1,32; 1,22/1,38* ^{#Б}	1,30; 1,23/1,35* ^{#Б}	1,29; 1,17/1,35* ^{#Б}
	30-е	1,21; 1,15/1,26* ^Б	1,18; 1,10/1,28* ^Б	1,21; 1,18/1,30* ^Б	1,19; 1,14/1,33* ^Б	1,22; 1,14/1,30* ^Б
	42-е	1,18; 1,09/1,22* ^Б	1,14; 1,06/1,21* ^Б	1,16; 1,07/1,21* ^Б	1,14; 1,07/1,20* ^Б	1,14; 1,08/1,22* ^Б
ИЦК нейтрофилов	При обращении	0,07; 0,06/0,08	0,08; 0,06/0,09	0,07; 0,07/0,08	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,06/0,08
	5-е	0,07; 0,06/0,08	0,08; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08
	10-е	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08 ^Б	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08
	21-е	0,07; 0,06/0,07 ^Б	0,06; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08 ^Б	0,07; 0,06/0,08 ^Б
	30-е	0,06; 0,04/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б
	42-е	0,06; 0,05/0,06 ^Б	0,06; 0,05/0,06* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,05; 0,05/0,06* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б
ИДК нейтрофилов	При обращении	0,07; 0,06/0,08	0,08; 0,06/0,09	0,07; 0,07/0,08	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,06/0,08
	5-е	0,07; 0,06/0,08	0,08; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08
	10-е	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08 ^Б	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08
	21-е	0,07; 0,06/0,07 ^Б	0,06; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08 ^Б	0,07; 0,06/0,08 ^Б
	30-е	0,06; 0,04/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б
	42-е	0,06; 0,05/0,06 ^Б	0,06; 0,05/0,06* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,05; 0,05/0,06* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б
ИЦК нейтрофилов	При обращении	0,07; 0,06/0,08	0,08; 0,06/0,09	0,07; 0,07/0,08	0,08; 0,07/0,09	0,08; 0,06/0,08
	5-е	0,07; 0,06/0,08	0,08; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08
	10-е	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08 ^Б	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08	0,07; 0,06/0,08
	21-е	0,07; 0,06/0,07 ^Б	0,06; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08* ^Б	0,07; 0,06/0,08 ^Б	0,07; 0,06/0,08 ^Б
	30-е	0,06; 0,04/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б
	42-е	0,06; 0,05/0,06 ^Б	0,06; 0,05/0,06* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б	0,05; 0,05/0,06* ^Б	0,06; 0,05/0,07* ^Б

Примечания. Значками отмечены статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия: * – между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; # – между исследуемой группой и клинической группой 1; & – между исследуемыми группами; Б – между исследуемым сроком наблюдения и первичным осмотром.

Note. Symbols indicate statistically significant ($p \leq 0,05$) differences: * – between the studied period and the previous observation period; # – between the studied group and clinical group No. 1; & – between study groups; Б – between the studied period of observation and the initial examination.

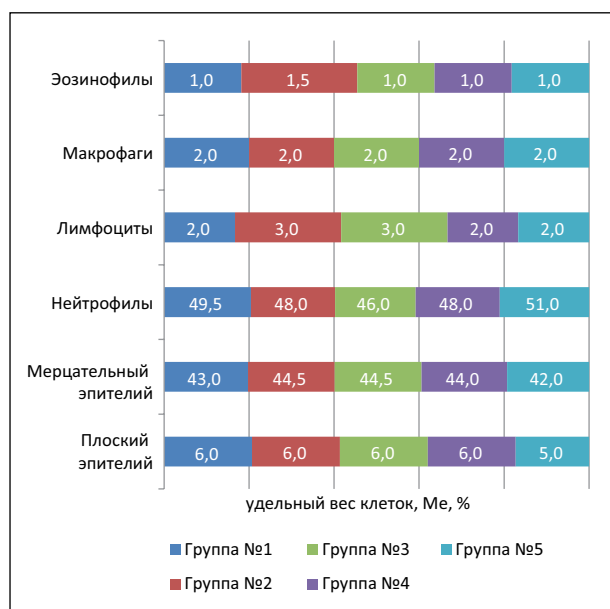


Рисунок 2. Сравнительная характеристика количественного состава клеток в риноцитограммах больных на 30-е сутки послеоперационного периода.

Figure 2. A comparison of the cells' quantitative composition in the rhinocytograms of patients on the 30th day of the postoperative period.

повышенным, а ИДК и СПД нейтрофилов во всех группах достоверно ($p \leq 0,05$) увеличились в сравнении с 5-ми сутками, что говорит об активном участии нейтрофилов в воспалении. Количество лимфоцитов статистически значимо было выше во второй ($p=0,01$) и третьей ($p=0,005$) группах в сравнении с первой группой.

На 21-е сутки послеоперационного периода эритроцитов уже в риноцитограммах не определялось. Следует отметить, что доля МЭ во всех группах была достоверно ($p \leq 0,05$) выше, чем в предоперационный период, а ИДК, СПД и ИЦК МЭ продолжали снижаться, что характерно для преобладания пролиферативных процессов над деструктивными.

На 30-е сутки наблюдения во второй ($p=0,02$), третьей ($p=0,00002$) и четвертой ($p=0,01$) группах отмечался статистически значимый больший удельный вес ПЭ в сравнении с пятой группой (рисунок 2).

Удельный вес МЭ продолжал увеличиваться, в третьей группе доля МЭ уже на этом сроке была статистически значимо ($p=0,01$) выше, а ИДК и СПД МЭ ниже, чем в первой группе ($p < 0,00001$). Во второй – четвертой группах удельный вес нейтрофилов был статистически значимо ($p \leq 0,05$) ниже, чем в предоперационный период, а в третьей группе находился в пределах нормы. Таким образом, на 30-е сутки выявлены признаки продолжающейся

репаративной регенерации СО на фоне снижения воспаления. Отмечалась задержка дифференцировки клеток в МЭ в первой и пятой группах в сравнении с другими группами. Более выраженный противовоспалительный эффект был выявлен в третьей группе, где помимо репаранта в схему лечения входил антиоксидант.

На 42-е сутки наблюдения в первой группе удельный вес ПЭ был достоверно выше, чем в группах сравнения, что на этом сроке может отображать или задержку дифференцировки клеток или хронизацию процесса с исходом в метаплазию или атрофию МЭ. Удельный вес МЭ статистически значимо выше во второй ($p=0,00001$), третьей ($p<0,00001$), четвертой ($p=0,02$) группах, чем в первой группе, но все равно оставался ниже нормальных значений. ИДК и СПД МЭ во всех группах на 42-е сутки достоверно ($p\leq 0,05$) продолжали снижаться и во второй – четвертой группах оставались статистически значимо ($p\leq 0,05$) ниже, чем в первой и пятой группах. Количество лимфоцитов с 42-х суток во всех группах достоверно ($p\leq 0,05$) ниже предоперационных значений, но не достигло нормальных. Таким образом, на 42-е сутки наблюдения в постоперационном периоде в СО сохранялись признаки незавершенного воспаления. В первой группе без назначения репарантов отмечалась задержка дифференцировки клеток в МЭ, деструктивные процессы в клетках МЭ были более выраженными. Пятая группа, где в схему лечения входил гиалуронат натрия, не имела достоверных отличий с первой группой, что говорило о менее выраженном репаративном действии данного препарата в сравнении с другими репарантами.

На 60-е сутки наблюдения во всех группах количество ПЭ отличалось от нормальных значений, но было достоверно ($p\leq 0,05$) ниже в сравнении с дооперационными показателями. Активно шли процессы дифференцировки клеток, так как во всех группах на фоне снижения удельного веса ПЭ возростала доля МЭ. Во всех группах количество МЭ было ниже нормальных значений, но было достоверно ($p\leq 0,05$) выше в сравнении с дооперационными показателями. ИДК и СПД МЭ на 60-е сутки во всех группах достоверно ($p\leq 0,05$) уменьшились, но тем не менее были выше нормальных значений. Только во второй и третьей группах количество нейтрофилов было нормальным, в остальных группах эффект от противовоспалительной терапии подтверждался достоверным ($p\leq 0,05$) снижением количества нейтрофилов в сравнении с предоперационными показателями.

Таким образом, по результатам анализа риноцитограмм через 2 месяца после оперативного лечения выявлено, что репаративная регенерация на этом сроке еще не окончена, идут процессы дифференцировки эпителия. В СО сохранялись признаки хронического воспаления в виде лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, но отмечался положительный эффект от проведенного оперативного и терапевтического лечения. Более эффективное и быстрое восстановление клеточного состава СО, уменьшение индексов деструкции и цитолиза клеток в сравнении с предоперационными показателями отмечались в группах, в схему лечения которых входили раствор дезоксирибонуклеазы натрия и декспантенол.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленный помимо репаративного иммуностимулирующий эффект раствора дезоксирибонуклеазы натрия подтвержден исследованиями других авторов [9, 10]. Иммуномодулирующие свойства препарата выражаются в его способности связываться с патоген-распознающими рецепторами (TLR-9) на иммунокомпетентных клетках, что в свою очередь приводит к стимулированию процессинга и активации как В-, так и Т-звена иммунного ответа, к усилению активности НК-клеток и фагоцитов, высвобождению цитокинов и компонентов лизосом [9]. Декспантенолсодержащие спреи и мази эффективны при лечении поврежденной СО полости носа [11–13]. Результаты исследований эффективности гиалуроновой кислоты противоречивы: некоторые авторы отмечают муколитическое действие, уменьшение спаек, другие не выявляют статистически значимых эффектов [13–17]. В проведенном нами доклиническом экспериментальном исследовании при использовании гиалуроната натрия спаек в носовой полости после заживления травматического дефекта СО у лабораторных животных не было, но наилучший эффект был выявлен при использовании комбинации антиоксиданта и репаранта: кроме отсутствия спаек отмечалось более раннее восстановление целостности раневого дефекта [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитологический метод исследования СО полости носа является информативным экспресс-методом оценки состояния регенерации МЭ. В послеоперационном периоде у ринологических больных через 2 месяца отмечались признаки нарушений репаративной регенерации. Местное применение восстанавливающей СО терапии в послеоперационном периоде приводило к цитопротекторному, противовоспалительному, более раннему и полноценному регенерирующему эффектам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nesterova KI, Nesterova AA, Musienko AI, et al. Cytological examination of the mucous membrane in patients with chronic purulent rhinosinusitis of various etiologies. *Medicinskij almanach*. 2018;2(53):30-33. (In Russ.). [Нестерова К.И., Нестерова А.А., Мусиенко А.И., и др. Цитологическое исследование слизистой оболочки у пациентов с хроническими гнойными риносинуситами различной этиологии. *Медицинский альманах*. 2018;2(53):30-33].
2. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, et al. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:785-792. <https://doi.org/10.1111/cea.12730>
3. Gelardi M, Giancaspro R, Pecoraro P, Cassano M. Nasal cytology in allergic rhinitis: rare observation of pollen degranulation. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11:1710-1711. <https://doi.org/10.1002/alar.22860>
4. Zakharova NM, Shabalova IP, Egorov VI, et al. Structural reconstruction of the nasal mucosa and paranasal sinuses in patients with polypous rhinosinusitis according to cytological and histological studies. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(7):479-485. (In Russ.). [Захарова Н.М., Шабалова И.П., Егоров В.И., и др. Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных с полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования. *РМЖ*.

- Медицинское обозрение. 2021;5(7):479-485]. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-7-479-485>
- Postalci L, Erdim I, Demirgil B, et al. Postoperative rhinological complications after microscopic transnasal hypophysectomy. *Turk Neurosurg.* 2017;27(2):182-186. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.15754-15.1>
 - Aleksanyan TA, Osipyan AA, Tovmasyan AS, et al. Adhesions of the nasal cavity. *Russian Rhinology.* 2021;29(4):216-221. (In Russ.). [Алексян Т.А., Осипян А.А., Товмасыан А.С., и др. Синехии полости носа. *Российская ринология.* 2021;29(4):216-221]. <https://doi.org/10.17116/rosrino202129041216>
 - Perić A, Stojiljkov M, Đokić D, Đurđević BV. Epithelial squamous metaplasia and dysplasia in inflammatory nasal polyps: an observational study. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(2):NP120-NP124. <https://doi.org/10.1177/0145561319862207>
 - Matveeva LA, Osin AY. *Local immunity in pulmonary diseases in children.* Tomsk, 1986. (In Russ.). [Матвеева Л.А., Осин А.Я. *Местный иммунитет при болезнях легких у детей.* Томск, 1986].
 - Filatov OYu, Kashaev OV, Bugrimov DYu, Klimovitch AA. Morphophysiological principles of immunological effect of eukaryotic DNA. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2013;4:385-390. (In Russ.). [Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский иммунологический журнал.* 2013;4:385-390].
 - Vudyakov SV. Immunocorrective efficacy of Derinat in maxillary sinusitis. *Nauchnye ведомosti BelGU.* 2010;22(93):130-136. (In Russ.). [Будяков С.В. Иммунокорректирующая эффективность Дерината при верхнечелюстном синусите. *Научные ведомости БелГУ.* 2010;22(93):130-136].
 - Kunelskaya NL, Sarapkin GYu, Artemev ME, et al. Conservative treatment of chemical damage of the nasal mucosa. *Medicinskij sovet.* 2013;3:63-64. (In Russ.). [Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Артемьев М.Е., и др. Консервативное лечение химического повреждения слизистой оболочки полости носа. *Медицинский совет.* 2013;3:63-64].
 - Belvedere R, Novizio N, et al. The procoagulant activity of Emoxilane®: a new appealing therapeutic use in epistaxis of the combination of sodium hyaluronate, silver salt, α-tocopherol and d-panthenol. *Life.* 2021;11:1-12. <https://doi.org/10.3390/life11090992>
 - Gouteva I, Shah-Hosseini, Meiser P. Clinical efficacy of a spray containing hyaluronic acid and dexpanthenol after surgery in the nasal cavity (septoplasty, simple ethmoid sinus surgery, and turbinate surgery). *Journal of Allergy.* 2014;7:1-10. <https://doi.org/10.1155/2014/635490>
 - Choi KY, Cho SW, Choi J-J, et al. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2017;3(1):17-23. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2017.02.004>
 - Erdoğan O, İsmi O, Vayisoğlu Yu, et al. Comparison of saline, hyaluronic acid and xylitol nasal irrigation solutions after endoscopic sinus surgery: a prospective randomized study. *KBB-Forum.* 2023;22(1):057-062.
 - Casale M. New perspectives of Hyaluronic Acid in the upper airway chronic inflammation diseases. *Glob J Oto.* 2015;1(2):555-558. <https://doi.org/10.19080/GJO.2015.01.555558>
 - Pignataro L, Marchisio P, Ibba T, Torretta S. Topically administered hyaluronic acid in the upper airway: A narrative review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2018;32:1-7. <https://doi.org/10.1177/2058738418766739>
 - Berest IE. Macroscopic evaluation of nasal mucosal regeneration after trauma (experimental study). *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2023;4(22):69-76. (In Russ.). [Берест И.Е. Макроскопическая оценка регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы (экспериментальное исследование). *Уральский медицинский журнал.* 2023;4(22):69-76]. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-69-76>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
<p>Этическая экспертиза. Соответствие этическим требованиям проведенной клинической работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Минздрава России (протокол № 3 от 09.06.2021 г.).</p>	<p>Ethics expertise. The compliance of the clinical study with the ethical requirements was confirmed by the Bioethics Commission of the St. Luke Lugansk State Medical University (Protocol No. 3 dated 09.06.2021).</p>
<p>Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.</p>	<p>Study funding. The study was the author's initiative without external funding.</p>
<p>Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.</p>	<p>Conflict of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.</p>
<p>Автор для переписки Берест Ирина Евгеньевна Адрес: Луганский государственный медицинский университет, ул. Былинная, 17, г. Луганск, Россия, 291045. E-mail: i_berest@mail.ru</p>	<p>Corresponding Author Irina E. Berest Address: Lugansk State Medical University, 17 Bylinnaya st., Lugansk, Russia, 291045. E-mail: i_berest@mail.ru</p>

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ОБОНЯНИЯ

А.В. Лукьянов^{1, 2}, А.А. Плоскирева^{1, 2}

¹ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)

²ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Для цитирования: Лукьянов А.В., Плоскирева А.А. Клинические особенности коронавирусной инфекции, протекающей с нарушением обоняния. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):15-19. <https://doi.org/10.35693/AVP627315>

■ Сведения об авторах

Лукьянов А.В. – аспирант, ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей. <https://orcid.org/0000-0003-3614-886X>

E-mail: a.sheremetew@yandex.ru

Плоскирева А.А. – д-р мед. наук, профессор РАН; заместитель директора по клинической работе. <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

E-mail: antoninna@mail.ru

Получено: 21.01.2024

Одобрено: 05.03.2024

Опубликовано: 21.03.2024

■ Аннотация

Цель – выявление клинических особенностей малосимптомных форм коронавирусной инфекции COVID-19, протекающих с обонятельной дисфункцией.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора методом анкетирования лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. Всего было опрошено 39 676 человек, из которых 24 086 (60,70%) перенесли в той или иной форме новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Для статистического анализа результатов исследования использовались методы описательной статистики.

Результаты. Обонятельная дисфункция может являться единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в 4%. Встречаемость этого симптома зависит от доминирующего циркулирующего геноварианта (максимальная при альфа – 7,8%), базового репродуктивного числа (обратная зависимость, коэффициент корреляции Пирсона -0,9) и возраста пациента (чаще у лиц до 44 лет). Встречаемость симптома не зависит от пола пациента. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже (4,2% против 12,6%, $P = 0.04$) требуют госпитализации и оксигенотерапии (2,5% против 32,2%, $P < 0.001$).

Заключение. Обонятельная дисфункция может быть единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, что позволяет предложить выделение ее в отдельную форму. Встречаемость такой формы зависит от доминирующего циркулирующего геноварианта, базового репродуктивного числа вируса и возраста пациента. Пациентам с такой формой коронавирусной инфекции реже требуется госпитализация и оксигенотерапия.

■ **Ключевые слова:** COVID-19, обонятельная дисфункция, нарушение обоняния, паросмия, аносмия, фантомия, гипосмия.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

CLINICAL FEATURES OF CORONAVIRUS INFECTION WITH CONCURRENT OLFACTORY DYSFUNCTION

Aleksandr V. Lukyanov^{1, 2}, Antonina A. Ploskireva^{1, 2}

¹Central Russian Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (Moscow, Russia)

²Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Citation: Lukyanov AV, Ploskireva AA. Clinical features of coronavirus infection with concurrent olfactory dysfunction. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2024;24(1):15-19. <https://doi.org/10.35693/AVP627315>

■ Information about authors

Aleksandr V. Lukyanov – a postgraduate student; assistant at the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children.

<https://orcid.org/0000-0003-3614-886X> E-mail: a.sheremetew@yandex.ru

Antonina A. Ploskireva – PhD, Professor of the RAS; Deputy Director for Clinical Work. <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

E-mail: antoninna@mail.ru

Received: 21.01.2024

Accepted: 05.03.2024

Published: 21.03.2024

■ Abstract

Aim – to identify the clinical features of low-symptomatic forms of COVID-19 coronavirus infection with accompanying olfactory dysfunction.

Material and methods. The study included the survey of people with a history of coronavirus infection conducted on the basis of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. A total of 39,676 patients were interviewed, of whom 24,086 (60.70%) had suffered some form of new coronavirus infection COVID-19. Methods of descriptive statistics were used for processing the research results.

Results. Olfactory dysfunction was the only symptom of the acute period of COVID-19 infection in 4% of patients. The occurrence of this symptom depended on the dominant circulating genovariant, with the maximum of 7.8% during Alpha, the basic reproduction number (inverse relationship, Pearson correlation coefficient -0.9) and the age of the patient (more often in persons under 44 years of age). The occurrence of the symptom had no correlation with the patient's gender. Patients with olfactory dysfunction during the COVID-19 infection were significantly less likely (4.2% vs. 12.6%, $P = 0.04$) to require hospitalization and oxygen therapy (2.5% vs. 32.2%, $P < 0.001$).

Conclusion. Olfactory dysfunction may be the only symptom of the acute period of COVID-19 infection, which allows us to suggest its isolation into a separate form. The occurrence of this form depends on the dominant circulating genovariant, the basic reproductive number of the virus and the age of the patient. Patients with this form of coronavirus infection are less likely to require hospitalization and oxygen therapy.

- **Keywords:** COVID-19, olfactory dysfunction, olfactory impairment, parosmia, anosmia, phantosmia, hyposmia.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 крайне неоднородно и может варьировать от малосимптомных вариантов инфекции (гастроинтестинальная форма, форма с обонятельной дисфункцией) до тяжелых случаев с летальным исходом. Малосимптомные формы зачастую обманчиво диагностируются как бессимптомные исходя из отсутствия патогномичных для COVID-19 признаков (повышение температуры тела, одышка, кашель). Однако именно малосимптомные формы могут быть наиболее опасными в эпидемиологическом плане. Одним из вариантов малосимптомного течения коронавирусной инфекции является развитие клинической формы коронавирусной инфекции, сопровождающейся развитием нарушений обонятельной дисфункции.

ЦЕЛЬ

Выявление клинических особенностей малосимптомных форм коронавирусной инфекции COVID-19, протекающих с обонятельной дисфункцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора методом анкетирования лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. С этой целью был подготовлен специальный опросник для пациентов о клинических проявлениях коронавирусной инфекции как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол заседания №124 от 24 мая 2022 года).

Опрос проводился анонимно с добровольного согласия пациентов методом электронного анкетирования на платформе testograf.ru. Все полученные данные анализировались в деперсонализированном виде. В исследовании приняли участие лица старше 18 лет. Опрос проводился в период с июня по август 2022 года. Всего было опрошено 39 676 человек, из которых 24 086 (60,70%) перенесли в той или иной форме новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Статистический анализ. Для статистического анализа результатов исследования использовались методы описательной статистики. Анализ и визуализация результатов исследования проводились с помощью стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2010. Статистическую значимость различий сравниваемых показателей оценивали

с помощью t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$ ($t > 2$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Симптомы коронавирусной инфекции COVID-19 варьируют в широких пределах: от изолированного поражения верхних дыхательных путей, протекающего как острая респираторная инфекция, до развития пневмонии.

В структуре клинических форм коронавирусной инфекции превалировала форма в виде острой респираторной инфекции (15418 чел. – 64%), второй по значимости была пневмония (5389 человек – 22,4%). Суммарно из 24 086 человек у 952 (3,9%) новая коронавирусная инфекция COVID-19 протекала с различными нарушениями обоняния: паросмией, гипосмией или аносмией. У 23 134 (96,1%) нарушений обоняния зафиксировано не было или они были несущественны (рисунок 1).

При этом доля в структуре клинических форм коронавирусной инфекции COVID-19 обонятельной дисфункции (3,9%) достоверно выше, чем гастроинтестинальной формы (1,1%) (ДИ 3,7, $P < 0.001$) и близка к бессимптомным формам (6,6%).

Анализ частоты выявления клинической формы COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, в зависимости от доминирования различных геновариантов вируса SARS-CoV-2 показал следующее. Доля клинических форм с обонятельной дисфункцией была максимальной в августе 2020 года в период циркуляции Уханьского геноварианта возбудителя и составила 7,8%. В период циркуляции других геновариантов вируса (дельта и омикрон) распространенность клинических форм COVID-19, связанных с обонятельной дисфункцией, непрерывно снижалась, вплоть до 1,01% в феврале и марте 2022 года,

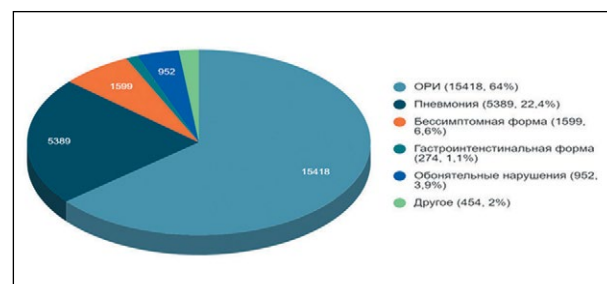


Рисунок 1. Клинические формы COVID-19.

Figure 1. Clinical forms of COVID-19.

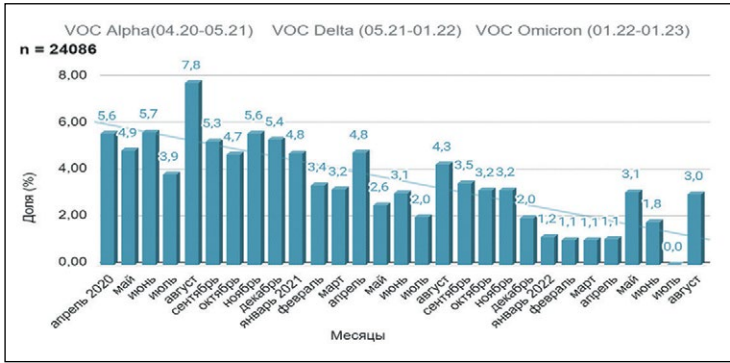


Рисунок 2. Доля клинических форм коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией среди всех пациентов с COVID-19 за период 2020-2022 гг.

Figure 2. The proportion of clinical forms of coronavirus infection with olfactory dysfunction among all patients with COVID-19 for the period 2020-2022.

что соответствовало периоду доминирования геноварианта омикрон (рисунок 2).

При этом по мере изменения циркулирующих доминирующих геновариантов изменялось и базовое репродуктивное число вируса. Оно росло и составляло 1,2 при VOC альфа, 1,3 при VOC дельта и наконец 1,9 при VOC омикрон. Нами была выявлена обратно пропорциональная зависимость частоты встречаемости обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 от базового репродуктивного числа SARS-CoV-2 (коэффициент корреляции Пирсона -0,9) (рисунок 3).

Из 24 086 участников опроса, которые перенесли COVID-19, было 20 496 женщин и 3590 мужчин. Гендерную диспропорцию можно объяснить главным образом тем, что опрос проводился среди сотрудников Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, где работают преимущественно женщины. Но нельзя не отметить, что гендерная диспропорция в населении России наблюдается и по данным Федеральной службы государственной статистики за период 2020–2022 гг.: 46% мужского населения и 54% женского населения.

Среди пациентов с обонятельной дисфункцией в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 гендерная

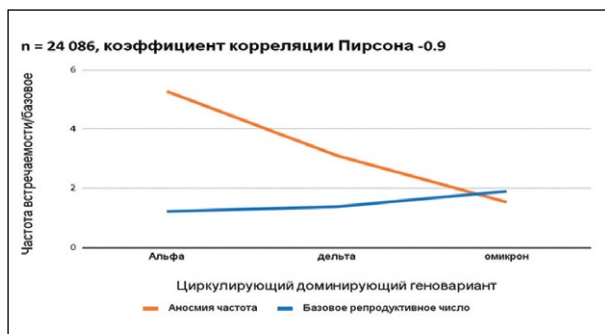


Рисунок 3. Связь частоты встречаемости обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 и базового репродуктивного числа вируса SARS-CoV-2.

Figure 3. The relationship between the frequency of olfactory dysfunction in the acute period of coronavirus infection COVID-19 and the base reproductive number of the SARS-CoV-2 virus.

диспропорция сохраняется: 816 (85,7%) женщин, 136 (14,3%) мужчин. Частота встречаемости обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 среди мужского и женского населения представлена на рисунке 4.

Достоверной разницы ($P = 0,59$) частоты встречаемости обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов мужского и женского пола нет. Пол, скорее всего, не влияет на клинические проявления коронавирусной инфекции, по крайней мере на развитие обонятельной дисфункции.

Все пациенты с обонятельной дисфункцией ($n = 952$) были разделены на возрастные группы (рисунок 5).

Среди пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 преобладают пациенты молодого возраста (57,4%).

При этом если оценить частоту встречаемости обонятельной дисфункции среди разных возрастных групп у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 (рисунок 6), то у лиц молодого возраста также будет самая высокая частота встречаемости обонятельной дисфункции – 5,5%. В среднем возрасте (44–60 лет) частота встречаемости обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 составила 1,7%. Среди опрошенных лиц юношеского возраста обонятельная дисфункция встречается в 4,5% случаев. Среди лиц пожилого возраста (60–75 лет) с коронавирусной инфекцией COVID-19 частота встречаемости обонятельной дисфункции – 1%. У лиц старческого возраста и возраста долгожительства частота встречаемости обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 составила 3%.

Возрастные группы пациентов были разделены на группы до 44 лет (верхняя граница молодого возраста) и старше 44 лет. Таким образом была определена частота встречаемости обонятельной дисфункции в этих возрастных группах (рисунок 7).

Частота встречаемости обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов до 44 лет достоверно выше (5,5%, $P < 0,001$), чем у пациентов возрастом старше 44 лет (1,6%).

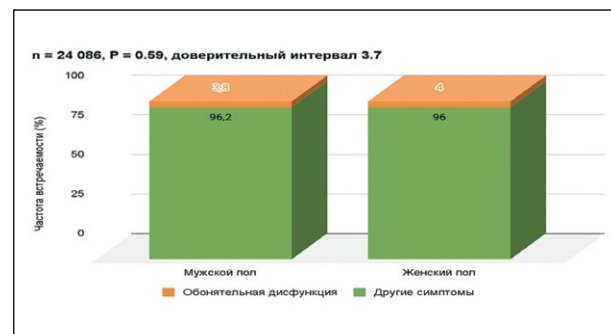


Рисунок 4. Частота встречаемости обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов мужского и женского пола.

Figure 4. Frequency of olfactory dysfunction in the acute period of COVID-19 coronavirus infection among male and female patients.

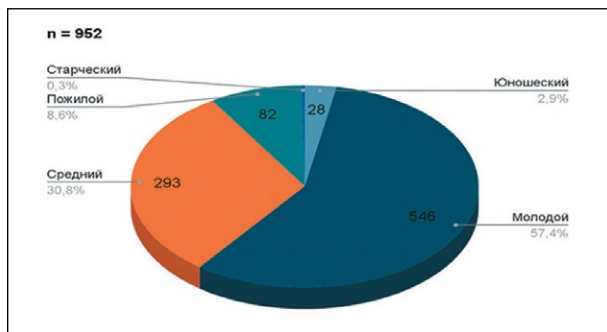


Рисунок 5. Выявленные случаи обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 по возрастным группам.

Figure 5. Identified cases of olfactory dysfunction in the acute period of COVID-19 coronavirus infection by age group.

Пациентам с обонятельной дисфункцией в остром периоде коронавирусной COVID-19 достоверно реже – 40 пациентов (4,2% против 12,6, $P = 0.04$) требовалась госпитализация, чем пациентам с другими симптомами острого периода. Госпитализация требовалась из-за наличия сопутствующей соматической патологии или по социальным показаниям (рисунок 8).

Пациентам с обонятельной дисфункцией, которая являлась единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, достоверно реже ($P < 0.001$, достоверность 95%) требовалась оксигенотерапия как компонент интенсивной терапии в рамках госпитализации, чем пациентам с другими симптомами острого периода. Так, из 40 госпитализированных пациентов только одному пациенту (2,5%) потребовалась оксигенотерапия как компонент лечения (рисунок 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что коронавирусная инфекция может протекать только с симптомами обонятельной дисфункции в 4% случаев. В литературе отмечают и большую частоту встречаемости обонятельной дисфункции (до 50%), однако в случаях, когда обонятельная дисфункция является одним из симптомов коронавирусной инфекции, а не единственным симптомом [1, 2]. Частота выявления обонятельной дисфункции при коронавирусной

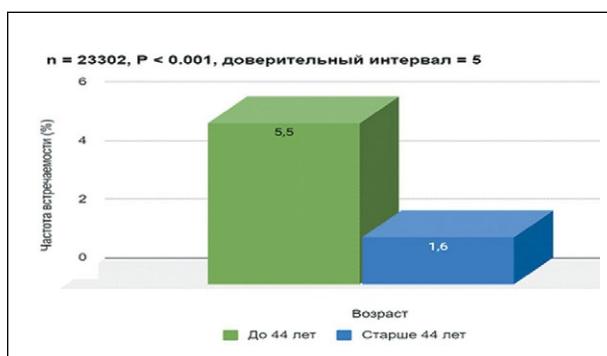


Рисунок 7. Частота встречаемости обонятельной дисфункции при COVID-19 в возрастных группах до 44 и после 44 лет.

Figure 7. Frequency of olfactory dysfunction in COVID-19 in the age groups under 44 and after 44 years.

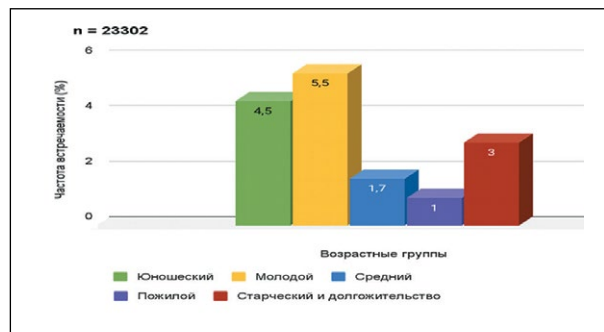


Рисунок 6. Частота встречаемости обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 в разных возрастных группах.

Figure 6. Frequency of olfactory dysfunction in the acute period of COVID-19 coronavirus infection in different age groups.

инфекции была максимальной (7,8%) во время циркуляции в РФ доминирующего геноварианта альфа (Уханьский геновариант) и снизилась до 1% во время циркуляции доминирующего геноварианта омикрон. Также была выявлена обратная пропорциональная зависимость частоты встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 от базового репродуктивного числа SARS-CoV-2 (коэффициент корреляции Пирсона -0.9). Нет достоверной разницы ($P = 0.59$) частоты встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов мужского и женского пола. Это противоречит данным литературы, где встречаемость обонятельной дисфункции у женского пола выше, чем у мужского [3, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обонятельная дисфункция может быть единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, что позволяет предложить выделение ее в отдельную форму. Встречаемость такой формы зависит от доминирующего циркулирующего геноварианта, базового репродуктивного числа вируса и возраста пациента. Пациентам с такой формой коронавирусной инфекции реже требуется госпитализация и оксигенотерапия.

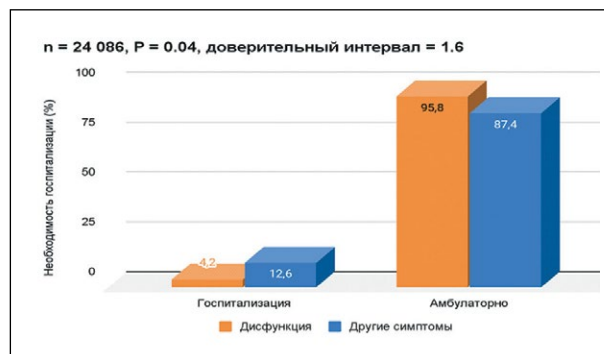


Рисунок 8. Необходимость госпитализации среди пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19.

Figure 8. The need for hospitalization among patients with olfactory dysfunction in coronavirus infection COVID-19.

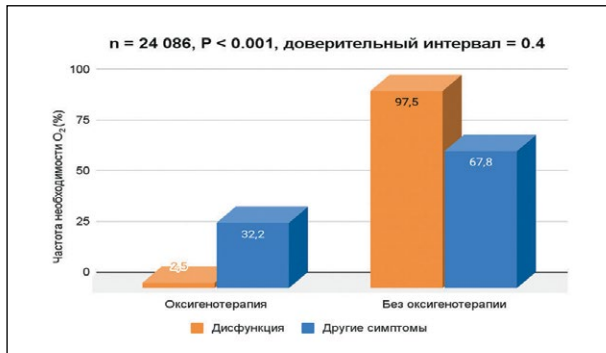


Рисунок 9. Необходимость оксигенотерапии среди пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с другими симптомами коронавирусной инфекции COVID-19.

Figure 9. The need for oxygen therapy among patients with olfactory dysfunction and patients with other symptoms of COVID-19 coronavirus infection.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee Y, Min P, Lee S, Kim S.-W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(18). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
- Klopfenstein T, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020;50(5):436-439. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
- Lechien R, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251-2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Vaira LA. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: An Italian objective multicenter-study. *Authorea*. 2020. <https://doi.org/10.22541/au.158879175.53282134>
- Yan Q, Qiu D, Liu X, et al. Prevalence of Smell or Taste Dysfunction Among Children With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.686600>
- Voitenkov VB, Ekusheva EV, Bedova MA. Anosmia and ageusia in patients with COVID-19 infection. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;3:23-28. (In Russ.). [Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Бедова М.А. Аносмия и агевзия у пациентов с инфекцией COVID-19. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;3:23-28].
- Sidorovich EA, Askerko MK, Vysotskaya MYu. Prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in people who have had COVID-19 (based on survey results). Grodno, 2021:92-94. (In Russ.). [Сидорович Е.А., Аскерко М.К., Высоцкая М.Ю. Распространенность обонятельной и вкусовой дисфункции у лиц, перенесших COVID-19 (по результатам анкетирования). В сб.: Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии. Гродно, 2021:92-94]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47632254>
- Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of New Onset Anosmia During the COVID-19 Pandemic. *Rhinology Journal*. 2020;58(3):295-298. <https://doi.org/10.4193/rhin20.116>
- Le Bon S.-D, Pisarski N, Verbeke J. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;278(1):101-108. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06267-2>
- Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19. *JAMA*. 2020;323(24):2512. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>
- Hopkins C, et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic – BRS Consensus Guidelines. *Clinical Otolaryngology*. 2020;46(1):16-22. <https://doi.org/10.1111/coa.13636>
- Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurology*. 2020;77(8):1028. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.2125>
- Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020;12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>
- Russell B, Moss C, Rigg A, et al. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? *Ecancermedicalscience*. 2020;14:ed98. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.ed98>
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy Rhinology*. 2020;10(8):944-950. <https://doi.org/10.1002/alr.22587>
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances*. 2020;6(31):eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Munhoz RP, et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2020;78(5):290-300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200051>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. А.В. Лукьянов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. А.А. Плоскирева – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы	Contribution of individual authors. A.V. Lukyanov - was responsible for development of the study concept, scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. A.A. Ploskireva - provided detailed manuscript editing and critical revision, approved its final version. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Антонина Александровна Плоскирева Адрес: ул. Новогиреевская, 3а, г. Москва, Россия, 111123. E-mail: antoninna@mail.ru	Corresponding Author Antonina A. Ploskireva Address: 3a Novogireevskaya st., Moscow, Russia, 111123. E-mail: antoninna@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 4, 6, 8, 10 В НАЗАЛЬНОМ СМЫВЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Н.В. Тарасова¹, Э.Б. Белан¹, М.В. Соколова³, А.В. Горшенин²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (Волгоград, Россия)

²ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены токсикологии и профпатологии» ФМБА России (Волгоград, Россия)

³Волгоградская областная клиническая больница №1 (Волгоград, Россия)

Для цитирования: Тарасова Н.В., Белан Э.Б., Соколова М.В., Горшенин А.В. **Содержание интерлейкинов 4, 6, 8, 10 в назальном смыве при хроническом риносинусите у лиц пожилого и старческого возраста.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2024;24(1):20-24. <https://doi.org/10.35693/AVP568785>

▪ Сведения об авторах

Тарасова Н.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0003-1929-5155>

E-mail: tarasova-nv@mail.ru

Белан Э.Б. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии. <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Соколова М.В. – ассистент кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0009-0001-5503-2646> E-mail: mulia2585@yandex.ru

Горшенин А.В. – канд. мед. наук, заведующий лабораторией иммунологии. <https://orcid.org/0000-0002-3272-4236>

E-mail: angorshenin@yandex.ru

Получено: 29.08.2023

Одобрено: 20.10.2023

Опубликовано: 03.03.2024

▪ Аннотация

Цель – изучить особенности локальной продукции ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у лиц пожилого и старческого возраста с хроническим риносинуситом.

Материал и методы. В исследование включены пациенты в возрасте от 45 до 90 лет с подтвержденным диагнозом «хронический риносинусит» в стадии обострения, давшие письменное информированное согласие на исследование. Объем лабораторного обследования включал определение в назальном секрете концентрацию цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Максимальный уровень ИЛ-4 определялся у более молодых лиц (45–59 лет) с хроническим риносинуситом по сравнению с лицами более старшего возраста. Максимальное содержание ИЛ-6 имело место в группе пациентов в возрасте 75–90 лет, при этом уровень цитокина достоверно превышал показатели ИЛ-6 в группе здоровых возрастных пациентов, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов самой старшей группы с хроническим риносинуситом. Уровень цитокина выше 600 пг/мл встречался преимущественно у пациентов с хроническим риносинуситом. Пациенты четвертой группы имели высокие показатели ИЛ-10, и их значения выходили за границы диапазона групп сравнения.

Заключение. Максимальный уровень макрофагально-моноцитарных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и противовоспалительного ИЛ-10 определяется в назальном смыве у пациентов с хроническим риносинуситом 75–90 лет, наиболее высокие определяемые значения ИЛ-4 характерны для больных 45–59 лет.

▪ **Ключевые слова:** хронический риносинусит; цитокины; пожилой и старческий возраст; назальный секрет.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

▪ Список сокращений

ХРС – хронический риносинусит.

THE CONTENT OF INTERLEUKINS 4, 6, 8, 10 IN NASAL LAVAGE FLUID IN CHRONIC RHINOSINUSITIS IN MIDDLE AND OLD AGE PERSONS

Natalya V. Tarasova¹, Eleonora B. Belan¹, Mariya V. Sokolova³, Andrei V. Gorshenin²

¹Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

²Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology (Volgograd, Russia)

³Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1 (Volgograd, Russia)

Citation: Tarasova NV, Belan EB, Sokolova MV, Gorshenin AV. **The content of interleukins 4, 6, 8, 10 in nasal lavage fluid in chronic rhinosinusitis in middle and old age persons.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhya.* 2024;24(1):20-24. <https://doi.org/10.35693/AVP568785>

▪ Information about authors

Natalya V. Tarasova – PhD, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology. <https://orcid.org/0000-0003-1929-5155>

E-mail: tarasova-nv@mail.ru

Abstract

Aim – to study the features of local production of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 in middle age and old age persons with chronic rhinosinusitis.

Material and methods. The study included patients aged 45 to 90 years with a confirmed diagnosis of "chronic rhinosinusitis" in the acute stage, who gave written informed consent to the study. The scope of the laboratory examination included determination of the cytokines IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 concentration in nasal secretions by enzyme immunoassay.

Results. The maximum level of IL-4 was registered in younger persons with chronic rhinosinusitis (45–59 years old) compared with older persons. In our study, the maximum content of IL-6 occurred in a group of patients aged 75–90 years, while the cytokine level significantly exceeded IL-6 in a group of healthy age-related patients, which indicates a more pronounced inflammatory reaction in patients of the oldest group with chronic rhinosinusitis. Cytokine levels above 600 pg/ml were found mainly in patients with chronic rhinosinusitis. Patients of group 4 had high IL-10 values going beyond the range of the comparison groups.

Conclusion. The maximum level of macrophage-monocytic cytokines (IL-6 and IL-8) and anti-inflammatory IL-10 was determined in nasal lavage fluid in patients with chronic rhinosinusitis aged 75–90 years, the highest detectable values of IL-4 were characteristic of patients aged 45–59 years.

Keywords: chronic rhinosinusitis; cytokines; middle age and old age; nasal secretions.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС) – гетерогенное синоназальное воспалительное заболевание с постоянными симптомами и повторяющимися обострениями, которым страдает около 10% населения во всем мире [1]. Российское эпидемиологическое исследование показало, что заболеваемость ХРС у пациентов после 60 лет почти удвоилась по сравнению с молодыми пациентами в возрасте от 19 до 39 лет [2]. Возрастные изменения слизистой оболочки полости носа (инволютивный иммунодефицит, атрофические изменения и др.) могут оказывать влияние на течение воспалительного процесса, что необходимо учитывать при планировании лечебных интервенций. Несмотря на большой контингент больных и интерес клиницистов, об этиологии, течении и результатах лечения ХРС у пациентов старше 65 лет до сих пор известно мало.

Важную информацию о состоянии слизистой оболочки полости носа дает локальный уровень продукции цитокинов как факторов, генерирующих и модулирующих взаимодействия клеток иммунной системы между собой и с экстраиммунными органами и тканями.

В последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости рецидивирующими хроническими формами синуситов, при этом пожилые пациенты потенциально более восприимчивы к ним. У пожилых людей сниженный иммунитет к инфекциям и наличие сопутствующих заболеваний могут привести к более тяжелому клиническому течению хронического риносинусита. Поэтому получение новой информации о патогенетических особенностях процесса, обусловленных возрастными изменениями, будет способствовать оптимизации и индивидуализации лечения каждого конкретного пациента [3].

ЦЕЛЬ

Изучить особенности локальной продукции IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 у лиц пожилого и старческого возраста с ХРС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа является одномоментным обсервационным сравнительным исследованием в параллельных группах и носит прикладной характер. Исследование проводилось на базе оториноларингологического взрослого отделения Волгоградской областной клинической больницы №1, лабораторные исследования выполнены в НИИ гигиены, токсикологии и профпатологии. Работа одобрена локальным этическим комитетом ВолГМУ (протокол ЛЭК №8 от 10.04.2019 г.). В ходе исследования получено информированное согласие пациентов по установленной форме. Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ВолГМУ № 2127-КО.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 45 до 90 лет с подтвержденным диагнозом «хронический риносинусит» в стадии обострения, давшие письменное информированное согласие на исследование. Диагноз ХРС был установлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического риносинусита [4]. **Критерии исключения:** возраст до 45 лет; аллергический ринит; первичный иммунодефицит; курение; онкологическое заболевание любой системы органов; хронический полипозный риносинусит; острые (обострение хронических) заболевания другой локализации; вакцинация; использование иммуотропных препаратов в течение 3 месяцев до начала исследования.

Из числа пациентов, включенных в исследование (n=112), сформированы следующие группы: первая группа (группа сравнения 1) – пациенты без ХРС в возрасте 60–74 лет (n=17); вторая группа – пациенты без ХРС в возрасте 75–90 лет (n=8); третья группа – пациенты с ХРС в возрасте 60–74 лет (n=23); четвертая группа – пациенты с ХРС в возрасте 75–90 лет (n=32); пятая группа (группа сравнения 2) – пациенты с ХРС в возрасте 45–59 лет (n=32).

Забор материала производили в положении больного сидя с отклоненной назад головой. Для получения смыва в полость носа в оба носовых хода поочередно одноразовым

шприцем вводили по 5 мл теплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Промывную жидкость из обоих носовых ходов собирали через воронку в одну стерильную пробирку [5]. Концентрацию цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 (реагенты ООО «Вектор Бест», Новосибирск, Россия) определяли методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро – Уилка. При непараметрическом распределении показателей использовали медианное значение с интерквартильным размахом (Me [Q1-Q3]). Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, для сравнения частот – F-тест (критерий Фишера). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$. Сравнение групп выполнялось одновременно, поэтому использовался критерий KW.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты приведены в таблице 1.

В целом значимых различий в локальной продукции IL-4 между группами не выявлено. Вместе с тем у 48,8% (46/112) пациентов имел место уровень цитокина ниже порогового уровня. Анализ определяемых значений показал, что максимальный уровень IL-4 определялся у более молодых лиц с ХРС (45–59 лет) по сравнению с лицами более старшего возраста. При этом у пациентов пожилого и старческого возраста вне зависимости от наличия ХРС все значения лежат ниже медианного в первой группе сравнения (5 пг/мл). Напротив, уровень цитокина у пациентов зрелого возраста с ХРС был достоверно выше, чем в третьей и четвертой группах ($p^{3,4,5}=0,039$), при этом значения, превышающие уровень IL-4 пациентов первой и второй групп, составили Me 1,04 [0-12] пг/мл для всех значений и Me 11,4 [5-12,6] пг/мл – для определяемых (выше порогового уровня) значений. У пожилых пациентов показатели выходили за границы диапазона в группе сравнения, в то время как около половины (18 из 32) значений в пятой группе были максимальными.

IL-6 представляет собой ранний провоспалительный цитокин макрофагально-моноцитарного происхождения,

основной функцией которого является индукция острой воспалительной реакции. В нашем исследовании максимальное содержание IL-6 имело место в группе пациентов в возрасте 75–90 лет с ХРС, при этом уровень цитокина достоверно превышал показатели IL-6 в группе возрастных пациентов без ХРС ($p^{2,4}=0,028$), что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов самой старшей группы с ХРС. Анализ значений, превышающих пороговый уровень, продемонстрировал ту же закономерность.

IL-8 является неспецифическим маркером хронического воспаления слизистой оболочки полости носа. У больных четвертой группы в назальном секрете имели место максимальные показатели IL-8 (Me 723,04 [590-978,9] пг/мл). Уровень цитокина выше 600 пг/мл встречался преимущественно у пациентов с ХРС (90,9% VS 30,2 %, $p=0,038$ в первой и второй группах сравнения).

При анализе уровня IL-10 оказалось, что более низкие значения были выявлены у больных третьей группы относительно других групп. Пациенты четвертой группы имели высокие показатели IL-10, и их значения выходили за границы диапазона групп сравнения. Неопределяемые значения имели место с сопоставимой частотой.

Таким образом, наше исследование показало, что часто определяемых значений всех цитокинов является сопоставимой во всех группах.

Система провоспалительных цитокинов в нашей работе представлена IL-6 и IL-8. Они имеют преимущественно моноцитарно-макрофагальное происхождение, и им отводится значительная роль в осуществлении реакций врожденного иммунитета и индукции воспалительного процесса.

IL-6, являясь ранним провоспалительным цитокином, помимо индукции синтеза острофазных белков в печени и участия в развитии гипертермической реакции, играет важную роль в процессе ремоделирования тканей, в том числе в повреждении эпителиального барьера и фиброзе. Учитывая наличие возрастных особенностей иммунитета в пожилом и старческом возрасте, представляется целесообразным изучение локальной продукции цитокина при остром воспалительном процессе у лиц различного возраста, а также иммуносенесценции – хронического системного воспаления, называемого «воспалительным

Таблица 1 / Table 1

Уровень цитокинов в назальном смыве у пациентов с ХРС в возрасте 45–90 лет
The level of cytokines in nasal lavage fluid in patients with CRS aged 45–90 years

Показатель, пг/мл	Пороговые значения, пг/мл	1 группа n=17	2 группа n=8	3 группа n=26	4 группа n=36	5 группа n=32	P
IL-4	0,4	1,04 [0-11,9]	0 [0-9,8]	0 [0-5,6]	0 [0-5,9]	0 [0-6,8]	$P^{2,3}=0,045$ $P^{3,4,5}=0,039$
IL-6	0,5	3,2 [0-30,25]	0 [0-38,3]	10,3 [0-224,1]	32,6 [0-736]	7,2 [0-225,1]	$P^{1,4}=0,047$ $P^{2,4}=0,028$
IL-8	2,0	319,02 [140-373,6]	260,7 [179,6-873,6]	252,3 [159,2-592,6]	870,4 [595,4-967,1]	376,4 [160,5-561,9]	$P^{1,4}=0,038$
IL-10	1,0	3,1 [1,25-4,5]	5,4 [0,8-6,6]	2,5 [0,8-5]	19,7 [18,2-21,2]	7,0 [4,7-8,75]	$P^{1,4}=0,049$ $P^{3,4}=0,032$

старением», характеризующегося повышением уровня IL-6 и TNF- α в сыворотке крови с возрастом [6].

Еще одним цитокином моноцитарно-макрофагального происхождения является IL-8, который относится к поздним провоспалительным факторам, выполняя функцию хемоаттрактанта для нейтрофилов и способствуя их рекрутингу в очаг воспаления [7]. Повышение уровня IL-8 может являться признаком нейтрофильного воспаления, хотя известно, что данный цитокин синтезируется макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и другими структурными элементами и может ингибировать продукцию IgE и высвобождение гистамина [8]. Однако наиболее вероятно, что одновременная максимальная продукция как IL-6, так и IL-8 свидетельствует о большей напряженности механизмов врожденного иммунитета (возможно, в связи с ослаблением механизмов приобретенного иммунитета вследствие сенильного иммунодефицита).

Система противовоспалительных цитокинов в настоящей работе представлена IL-4 и IL-10. Хорошо известно, что IL-4 один из основных факторов, регулирующих образование IgE. Цитокин синтезируется Th2-лимфоцитами и другими клетками, принимающими участие в формировании аллергического воспаления (тучные клетки, эозинофилы, базофилы). Его функции заключаются преимущественно в активации и поддержании дифференцировки Т-хелперов в Th2-клетки и миграции Т-лимфоцитов и эозинофилов в очаг аллергической реакции [9]. Учитывая, что в исследование не включались пациенты с аллергическим ринитом, стоит отметить более высокий уровень определяемых значений IL-4 у наиболее молодых пациентов с ХРС по сравнению с таковым у больных 59–74 и 75–90 лет. При этом для пациентов старшей возрастной группы с ХРС (четвертая группа) было характерно повышение не IL-4, а IL-10. Он продуцируется Treg-лимфоцитами, дендритными и другими клетками и является противовоспалительным цитокином с иммуносупрессорной активностью [8]. Его активность связана как с супрессивным влиянием на механизмы приобретенного иммунитета, так и со способностью подавлять функциональную активность макрофагов и нейтрофилов [9].

Чтобы ответить на вопрос, отражают ли полученные нами результаты возрастные особенности иммунного реагирования слизистой у пациентов с ХРС или же для этих групп характерны различные фено(эндо)типы заболевания, необходимо проведение более масштабных исследований, включая морфологические.

ВЫВОДЫ

ХРС у пациентов 75–90 лет характеризуется более высоким уровнем макрофагальных провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) и противовоспалительного IL-10


в назальном секрете, для больных 45–59 лет характерны более определяемые значения IL-4.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:3:1-298. PMID: 22764607
2. Shamkina PA, Krivopalov AA, Ryazantsev SV, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis *Modern problems of science and education.* 2019;3:188. (In Russ.). [Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;3:188]. EDN SSQLCY
3. Tataurshchikova NS. Rational pharmacotherapy of the pathologically changed immune system of nasal mucosa in patients presenting with allergic rhinitis. *Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2013;78(5):93-97. (In Russ.). [Татаурщикова Н.С. Рациональная фармакотерапия патологии иммунитета слизистой оболочки носа у больных с аллергическим ринитом. *Вестник оториноларингологии.* 2013;78(5):93-97]. PMID: 24600715
4. *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and principles of treatment: clinical recommendations.* Ed. by A.S. Lopatin. M., 2014. (In Russ.). [Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. М., 2014. ISBN 978-5-98811-288-4
5. Tsybikov NN, Egorova EV, Ivanov MO, et al. Coagulating and fibrinolytic properties of nasal secretion in patients with chronic rhinosinusitis. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2018;4:87-93. (In Russ.). [Цыбиков Н.Н., Егорова Е.В., Иванов М.О., и др. Коагулирующие и фибринолитические свойства назального секрета у больных хроническими риносинуситами. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018;4:87-93]. https://doi.org/10.52485/19986173_2018_4_87 EDN YSTWMH
6. König K, Klemens C, Haack M, et al. Cytokine patterns in nasal secretion of non-atopic patients distinguish between chronic rhinosinusitis with or without nasal polys. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:19. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0123-3>
7. Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(3):270-4. <https://doi.org/10.1097/M00.0b013e3282fb2885>
8. Iraklionova NS, Belan EB. Some features of general hematological parameters and production of cytokines that regulate inflammation in allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergology.* 2021;18(3):35-43. (In Russ.). [Ираклионова Н.С., Белан Э.Б. Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините. *Российский аллергологический журнал.* 2021;18(3):35-43]. <https://doi.org/10.36691/RJA1444> EDN LUXDWC
9. Carsuzaa F, Béquignon É, Dufour X, et al. Cytokine Signature and Involvement in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):417. <https://doi.org/10.3390/ijms23010417>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Н.В. Тарасова, Э.Б. Белан – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. М.В. Соколова, А.В. Горшенин – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. N.V. Tarasova, E.B. Belan - was responsible for development of the study concept, provided detailed manuscript editing and critical revision, approved its final version. M.V. Sokolova, A.V. Gorshenin – performed scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Соколова Мария Владимировна Адрес: Волгоградский государственный медицинский университет, площадь Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400066. E-mail: mulia2585@yandex.ru	Corresponding Author Mariya V. Sokolova Address: Volgograd State Medical University, 1 Pavshih Bortsov square, Volgograd, Russia, 400066. E-mail: mulia2585@yandex.ru

УДК 617.77+616-006.81
<https://doi.org/10.35693/AVP546141>

 This work is licensed under CC BY 4.0
 ©Authors, 2024

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ И ГЛАУКОМОЙ

А.П. Вознюк², С.И. Анисимов^{1, 2}, С.Ю. Анисимова¹, Л.Л. Арутюнян^{1, 3}, Н.С. Анисимова¹

¹Глазной центр «Восток-Прозрение» (Москва, Россия)

²ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)

Для цитирования: Вознюк А.П., Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Арутюнян Л.Л., Анисимова Н.С. **Отдаленные результаты комбинированной хирургии пациентов с катарактой и глаукомой.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2024;24(1):25-31. <https://doi.org/10.35693/AVP546141>

■ Сведения об авторах

Вознюк А.П. – аспирант кафедры глазных болезней; врач-офтальмолог. <https://orcid.org/0000-0001-5165-1274>

E-mail: voznyuk_artemy.vp@mail.ru

Анисимов С.И. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней; научный директор. <https://orcid.org/0000-0003-1922-4939>

E-mail: xen3744@yandex.ru

Анисимова С.Ю. – д-р мед. наук, профессор, генеральный директор. <https://orcid.org/0000-0003-0562-5440>

Арутюнян Л.Л. – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии; заведующая диагностическим отделением.

<https://orcid.org/0000-0002-9356-6526> E-mail: luslev@yandex.ru

Анисимова Н.С. – канд. мед. наук, ассистент кафедры; главный врач. <https://orcid.org/0000-0002-6105-1632>

Получено: 13.07.2023

Одобрено: 03.12.2023

Опубликовано: 06.04.2024

■ Аннотация

Цель – оценить эффективность и безопасность фемтолазер-ассистированной факоэмульсификации при сочетании катаракты и глаукомы в комбинации с НГСЭ в отдаленные сроки наблюдения.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов проведенного хирургического лечения пациентов с сочетанной патологией катаракты и глаукомы. Группы пациентов различались по методу хирургического вмешательства: 1) факоэмульсификация с НГСЭ и имплантацией дренажа Ксенопласт (49 глаз, 43 пациента); 2) фемтолазер-ассистированная факоэмульсификация с НГСЭ и имплантацией дренажа Ксенопласт (27 глаз, 23 пациента).

Результаты. До операции средние значения ВГДрк, ВГДг и КГ в 1 группе составили $27,9 \pm 9,9$ мм рт. ст., $27,7 \pm 8,9$ мм рт. ст., $7,0 \pm 3,0$ мм рт. ст.; во 2 группе – $25,9 \pm 8,4$ мм рт. ст., $24,7 \pm 7,7$ мм рт. ст., $7,7 \pm 2,1$ мм рт. ст. соответственно. Через 5 лет после проведенного хирургического лечения средние значения ВГДрк, ВГДг и КГ 1 группы составили $17,1 \pm 3,8$ мм рт. ст., $14,5 \pm 2,8$ мм рт. ст., $8,5 \pm 2,6$ мм рт. ст.; 2 группы – $15,1 \pm 3,3$ мм рт. ст., $15,3 \pm 4,7$ мм рт. ст., $8,3 \pm 1,0$ мм рт. ст. соответственно. В обеих группах отмечена нормализация показателей ВГД и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаза (КГ), сохраняющихся на протяжении всего срока наблюдения, то есть в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы. Комбинированная факоэмульсификация с фемтолазерным сопровождением и непроникающая глубокая склерэктомия с имплантацией дренажа Ксенопласт является эффективным и безопасным способом повысить зрительные функции и нормализовать уровень ВГД с последующей стабилизацией глаукомного процесса в отдаленном послеоперационном периоде.

■ **Ключевые слова:** фемтолазер, катаракта, глаукома, факоэмульсификация, НГСЭ, ДКА Ксенопласт.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

НГСЭ – непроникающая глубокая склерэктомия; ВГД – внутриглазное давление; ВГДрк – внутриглазное давление роговично-компенсированное; ВГДг – внутриглазное давление по Гольдману; КГ – корнеальный гистерезис; ДКА – дренаж коллагеновый антиглаукомный; ФЭ – факоэмульсификация; ФСЛ – фемтосекундный лазер.

LONG-TERM RESULTS OF COMBINED SURGERY IN PATIENTS WITH CATARACT AND GLAUCOMA

Artem P. Voznyuk², Sergei I. Anisimov^{1, 2}, Svetlana Yu. Anisimova¹, Lyusine L. Arutyunyan^{1, 3}, Nataliya S. Anisimova¹

¹East Sight Recovery (Moscow, Russia)

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Citation: Voznyuk AP, Anisimov SI, Anisimova SYu, Arutyunyan LL, Anisimova NS. **Long-term results of combined surgery in patients with cataract and glaucoma.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhya.* 2024;24(1):25-31. <https://doi.org/10.35693/AVP546141>

■ Information about authors

Artem P. Voznyuk – a postgraduate student of the Department of Eye Diseases; ophthalmologist. <https://orcid.org/0000-0001-5165-1274>

E-mail: voznyuk_artemy.vp@mail.ru

▪ Abstract

Aim – to evaluate the efficacy and safety of femto laser assisted phacoemulsification in coexistent cataract and glaucoma in combination with non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) in long-term follow-up.

Material and methods. The results of surgical treatment of concurrent cataract and glaucoma were analyzed retrospectively. The patients were divided into groups according to the method of surgical intervention: group 1 – phacoemulsification with NPDS and implantation of the Xenoplast drainage (49 eyes, 43 patients); group 2 – femto laser assisted phacoemulsification with NPDS and Xenoplast drainage implantation (27 eyes, 23 patients).

Results. Before surgery, the average values of corneal-compensated intraocular pressure (IOP cc), pressure equated to Goldman pressure (IOP g) and corneal hysteresis (CH) in group 1 were 27.9 ± 9.9 mm Hg, 27.7 ± 8.9 mm Hg, 7.0 ± 3.0 mm Hg.; in group 2 – 25.9 ± 8.4 mm Hg, 24.7 ± 7.7 mm Hg, 7.7 ± 2.1 mm Hg, respectively. Five years after the surgical treatment, the average values of IOP cc, IOP g and CH in the 1st group were 17.1 ± 3.8 mm Hg, 14.5 ± 2.8 mm Hg, 8.5 ± 2.6 mm Hg; in the 2nd group – 15.1 ± 3.3 mm Hg, 15.3 ± 4.7 mm Hg, 8.3 ± 1.0 mm Hg, respectively. Normalization of IOP parameters and biomechanical properties of the corneal membrane was noted in both groups, which persisted throughout the entire period of observation in the long-term postoperative period.

Conclusion. Combined phacoemulsification with femto laser assistance and non NPDS with Xenoplast drainage implantation is an effective and safe way to improve visual functions and normalize IOP with subsequent stabilization of the glaucoma process in the late postoperative period.

▪ **Keywords:** femto laser, cataract, glaucoma, phacoemulsification, NPDS, collagen glaucoma drainage Xenoplast.

▪ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является социально значимым заболеванием и находится на первом месте среди причин нарушения зрения и слепоты. Глаза с сочетанием катаракты и глаукомы имеют ряд особенностей, которые могут оказать влияние как на течение хирургического вмешательства, так и на его исход [1, 2]. Эти офтальмопатологии имеют выраженный инволюционный характер, в развитии которых значимую роль играют метаболические нарушения в глазу, о которых может свидетельствовать изменение состояния связочного аппарата хрусталика, деструкция пигментного листка радужки, наличие псевдоэкзофолий. Течение глаукомы часто осложняется возникновением и прогрессированием деструктивных изменений в разных структурах глаза. Помутнение хрусталика в глаукомных глазах может носить как первичный, так и вторичный характер и может рассматриваться как осложнение основного заболевания [1, 3]. Современная хирургия хрусталика обеспечивает высокие функциональные результаты и быструю полноценную реабилитацию пациентов с возрастной катарактой. Однако дегенеративные изменения в структурах глаукомного глаза повышают риск развития осложнений. Учитывая выраженные дистрофические изменения радужной оболочки и связочного аппарата хрусталика, задние синехии, обусловленные антиглаукомными операциями в анамнезе, дают хирургу меньше шансов надеяться на неосложненную хирургию катаракты [4, 5].

Развитие технического обеспечения фактоэмульсификации (ФЭ) привело к возникновению так называемого фемтосопровождения фактоэмульсификации [6]. При хирургии катаракты фемтосекундный лазер (ФСЛ) впервые использовал профессор Z. Nagy в 2008 году в Будапеште [7]. ФСЛ работает в инфракрасном диапазоне (1053 нм), время импульса составляет 1/15-15. Действие ФСЛ ограничивается

определенным участком ткани, на котором запланировано вмешательство, не затрагивая окружающие структуры, такие как роговица, радужка, связочный аппарат и капсульный мешок хрусталика. Под действием фемтосекундного импульса возникающий эффект фоторазрыва или фоторасслоения позволяет выполнить локальный, дозированный разрез ткани без теплового воздействия на ткани. Расслоение разделенных тканей происходит образованными кавитационными пузырями [8, 9]. Фемтосекундные лазеры позволяют проводить роговичные разрезы, капсулотомии и фрагментацию ядра хрусталика с помощью специально запрограммированных паттернов деления [10–13]. Применение ФСЛ, по данным литературы, способствует уменьшению времени и энергии ультразвукового воздействия на этапе фактоэмульсификации до 50% [14], что благоприятно сказывается на течении послеоперационного и восстановительного периодов в связи с уменьшением числа возможных послеоперационных осложнений [15]. Предварительно фрагментированное ядро позволяет уменьшить механические нагрузки на связочный аппарат при удалении ядра в процессе ФЭ [16].

Таким образом, применение ФСЛ призвано улучшить послеоперационные результаты проводимой хирургии. Что касается выбора антиглаукомного компонента комбинированного вмешательства, то приоритетным методом остается непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), которая дает минимальное количество осложнений и максимально адаптирована к комбинированному применению с фактоэмульсификацией [17]. Поскольку уменьшение механической нагрузки при фемтосопровождении фактоэмульсификации на капсулу и связочный аппарат наиболее важно для глаукомных глаз, в которых чаще наблюдаются дистрофические изменения в области иридохрусталиковой

диафрагмы [4, 18], остается актуальным вопрос изучения эффективности факоэмульсификации с фемтосопровождением в комбинации с непроникающей глубокой склерэктомией при сочетанной патологии. В качестве антиглаукоматозного компонента была выбрана НГСЭ с имплантацией коллагенового дренажа ДКА Ксенопласт (НГСЭ+ДКА), фирмы «Трансконтакт» (г. Москва). Ксенопласт биосовместим с тканями глаза, не вызывает воспалительной реакции, не обладает токсичностью и иммуногенностью а также длительное время не резорбируется и стоек к биодеградации [19, 20]. Указанные свойства позволяют рассчитывать на тормозящий эффект избыточного рубцевания, что достоверно продлевает гипотензивный эффект терапии [21, 22].

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности и безопасности фемтолазер-ассистированной факоэмульсификации при сочетании катаракты и глаукомы в комбинации с НГСЭ + ДКА Ксенопласт в отдаленные сроки наблюдения в сравнении с группой факоэмульсификация с НГСЭ + ДКА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезней 66 пациентов, наблюдавшихся в глазном центре «Восток-Прозрение» с сочетанной патологией катаракты и глаукомы. Возраст больных варьировал от 53 до 95 лет (в среднем 74 ± 10 лет). Среди обследованных пациентов было 23 мужчины (34,8%) и 43 женщины (65,2%). Из пациентов были сформированы группы, прооперированные следующими методами: первая группа – факоэмульсификация с НГСЭ + ДКА (ФЭ с НГСЭ – 49 глаз, 43 пациента); вторая группа – факоэмульсификация с фемтолазерным сопровождением с НГСЭ + ДКА (ФЭ + ФС с НГСЭ – 27 глаз, 23 пациента). Начальная стадия ПОУГ в первой группе исследования была диагностирована в 7 глазах (14,3%), развитая – в 14 (28,6%), далекозашедшая – в 28 (57,1%). Во второй группе начальная стадия ПОУГ была диагностирована в 4 глазах (14,8%), развитая – в 10 (37%), далекозашедшая – в 13 (48,2%). Пациентов с терминальной стадией глаукомы в исследование не включали. Все пациенты до операции находились на гипотензивном режиме, включающем как монотерапии аналогами простагландинов (ПП), неселективными бета-адреноблокаторами (ББ), агонистами альфа-адренергических рецепторов или местными ингибиторами карбоангидразы (ИКА), так и фиксированные комбинации в зависимости от стадии заболевания, необходимости достижения целевого внутриглазного давления. Гипотензивный режим до операции ни одному из пациентов из исследуемых групп отменен не был. Компенсация ВГД была достигнута ранее проведенными антиглаукомными операциями или применением комбинаций местных гипотензивных препаратов. Пациенты с субкомпенсированным и высоким ВГД находились на максимальном гипотензивном режиме. Гипотензивный режим в разных группах применялся симметрично, различия в назначенных препаратах не было. Срок наблюдения составил 5 лет. Критериями стабилизации глаукомного процесса в данном исследовании являлись: достижение толерантного уровня ВГД и нормализация биомеханических параметров, стабилизация изменений

поля зрения и остроты зрения. Верхней границей «полного» гипотензивного успеха считали достижение уровня $\text{ВГД} \leq 18$ мм рт. ст., при повышении уровня ВГД выше порогового дополнительно назначали местную медикаментозную терапию и достигнутый послеоперационный успех относили в группу «квалифицированного». До и после операции все пациенты проходили стандартное офтальмологическое обследование. В процессе диагностики устанавливали уровень предоперационного ВГД, стадию глаукомы. Дополнительно проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН), исследование на аппарате ORA (определяли роговично-компенсированное внутриглазное давление (ВГДрк), внутриглазное давление, приравненное к давлению по Гольдману (ВГДг), корнеальный гистерезис (КГ)). Факоэмульсификация была проведена с помощью факоэмульсификатора Stellaris-PC (Bausch + Lomb, США). Фемтолазерное сопровождение выполнялось на установке Victus, фирмы Technolas Perfect Vision, ФРГ (входит в группу Bausch + Lomb, США), с программным обеспечением в версиях 2.5 и 2.7.

Статистическая обработка данных. Математическая обработка проводилась методами вариационной статистики. Критерий достоверности $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили с помощью лицензионного пакета Statistica 10.0. Для проверки распределения количественных данных на нормальность использовали тест Шапиро – Уилка. Результаты описательной статистики для параметрических данных представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение. Качественные переменные представлены в виде частоты и доли (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании показатели уровней ВГД до операции статистически значимо не отличались у пациентов первой и второй групп ($p > 0,05$). Среднее значение ВГДрк и ВГДг в первой группе до операции составило $27,93 \pm 9,86$ мм рт. ст. и $27,7 \pm 8,9$ мм рт. ст. соответственно, КГ – $6,97 \pm 3,03$ мм рт. ст. Среднее значение ВГДрк и ВГДг во второй группе до операции составило $25,9 \pm 8,4$ мм рт. ст. и $24,7 \pm 7,7$ мм рт. ст. соответственно, КГ – $7,7 \pm 2,05$ мм рт. ст. Количество используемых препаратов в обеих группах составило $2,8 \pm 0,5$. Через месяц после операции проводился контроль показателей остроты зрения (ОЗ). Результаты измерения скорректированной ОЗ до и после операции через 1 месяц, а также через 5 лет в группах исследования представлены в **таблице 1**.

В показателях не было выявлено статистически значимых отличий между первой и второй группами. У пациентов обеих групп осложнений после проведения оперативного лечения не отмечалось.

Проводился контроль показателей уровней ВГД и КГ в период наблюдения от 6 месяцев до 5 лет. Результаты проведенного исследования отображены в **таблицах 2–4**. Через 6 месяцев после операции отмечалось статистически значимое снижение уровня ВГД у пациентов обеих групп ($p < 0,05$), однако не было отмечено статистически значимой разницы данных уровня ВГД между пациентами двух групп ($p > 0,05$) (**таблица 2**).

Таблица 1 / Table 1

**Корригированная острота зрения, М±m
Corrected visual acuity, M±m**

Сроки наблюдения	ФЭ с НГСЭ (n=49)	ФЭ+ФС с НГСЭ (n=27)	p-value
До операции	0,21 ± 0,05	0,17 ± 0,03	0,18
Через 1 мес.	0,64 ± 0,15	0,62 ± 0,17	0,26
Через 5 лет	0,57 ± 0,16	0,59 ± 0,12	0,34
p-value ^{1*}	0,01	0,008	X

Примечания. * p-value – сравнение показателей остроты зрения между группами; p-value¹ – сравнение показателей остроты зрения до операции и через 5 лет после операции внутри групп.

Показатели уровней ВГД были практически идентичны, следовательно, добавление фемтоэтапа к стандартной процедуре факоэмульсификации в комбинации с НГСЭ никак не повлияло на уровень ВГД в раннем послеоперационном периоде. Вместе с тем, по сообщениям исследователей [23],

Таблица 2 / Table 2

Показатели внутриглазного давления роговично-компенсированного (ВГДрк), по Гольдману (ВГДг) и корнеального гистерезиса (КГ) в группах наблюдения, М±m, мм рт. ст.

Indicators of corneal-compensated (IOP cc) intraocular pressure, intraocular pressure according to Goldman (IOPg) and indicators of corneal hysteresis (CH) in the observation groups, M±m, mm Hg

Срок наблюдения	Показатель	ФЭ с НГСЭ (n=49)	ФЭ+ФС с НГСЭ (n=27)	p-value
До операции	ВГДрк (IOPcc)	27,23 ± 11,86	25,9 ± 8,4	0,06
	ВГДг (IOPg)	27,7 ± 7,9	24,7 ± 7,7	0,06
	КГ (CH)	6,97 ± 3,03	7,7 ± 2,05	0,34
Через 6 мес.	ВГДрк (IOPcc)	16,33 ± 4,90	14,96 ± 4,1	0,28
	ВГДг (IOPg)	14,01 ± 4,77	13,13 ± 2,91	0,43
	КГ (CH)	7,99 ± 1,52	8,47 ± 1,96	0,48
Через 1 год	ВГДрк (IOPcc)	14,81 ± 5,28	16,56 ± 4,93	0,27
	ВГДг (IOPg)	13,64 ± 5,38	14,51 ± 4,78	0,58
	КГ (CH)	8,95 ± 1,76	8,42 ± 1,15	0,44
Через 2 года	ВГДрк (IOPcc)	17,63 ± 6,09	15,88 ± 3,67	0,31
	ВГДг (IOPg)	15,88 ± 6,35	13,75 ± 3,45	0,23
	КГ (CH)	9,08 ± 2,0	8,63 ± 1,41	0,55
Через 3 года	ВГДрк (IOPcc)	17,34 ± 3,41	15,23 ± 3,79	0,1
	ВГДг (IOPg)	14,9 ± 3,66	13,18 ± 3,26	0,18
	КГ (CH)	7,85 ± 1,6	8,58 ± 1,63	0,39
Через 4 года	ВГДрк (IOPcc)	17,02 ± 4,79	15,06 ± 3,34	0,35
	ВГДг (IOPg)	14,64 ± 5,1	12,8 ± 2,51	0,38
	КГ (CH)	8,52 ± 2,86	8,28 ± 0,98	0,86
Через 5 лет	ВГДрк (IOPcc)	17,06 ± 3,75	15,1 ± 3,26	0,27
	ВГДг (IOPg)	14,52 ± 2,82	15,31 ± 4,65	0,71
	КГ (CH)	8,46 ± 2,62	8,28 ± 0,97	0,95
p-value ^{1*}	ВГДрк (IOPcc)	0,0009	0,02	X
	ВГДг (IOPg)	0,0002	0,04	
	КГ (CH)	0,03	0,02	

Примечания. * p-value – сравнение показателей ВГДрк между группами; p-value¹ – для показателей ВГДрк до операции и через 5 лет после операции внутри групп.

наложение вакуумного кольца перед процедурой фемтокапсулорексиса и фемтофрагментации ядра приводило в некоторых случаях к кратковременному повышению ВГД в моменте до 35,5 ± 8,1 мм рт. ст., однако через 1 день после операции уровни ВГД также были практически идентичны показателям группы пациентов после стандартной бимануальной факоэмульсификации.

В группе ФЭ + ФС с НГСЭ уровень ВГД через 6 месяцев после операции был нормализован у 94% пациентов. Из них 67,3% пациентов не потребовалась дополнительная гипотензивная терапия для нормализации ВГД, 32,7% пациентов требовалась инстилляцией 0,5 ± 0,5 препарата. Уровень ВГД к концу одного года был нормализован у 89% пациентов, из которых 56,4% пациентов без дополнительной гипотензивной терапии для нормализации ВГД, 43,6% пациентов требовалась инстилляцией 0,7 ± 0,5 препарата. К концу второго года уровень ВГД был нормализован у 79% пациентов (49,8% без гипотензивных препаратов, инстилляцией 1,5 ± 1,2 препарата требовалась у 50,2% пациентов). Нормализация уровня ВГД к концу третьего года отмечалась у 73% пациентов – 41,3% пациентов не требовалась гипотензивная терапия, инстилляцией 1,9 ± 1,2 препарата требовалась у 58,7% пациентов. К концу четвертого года уровень нормализованного ВГД отмечался у 68% пациентов (41,9% пациентов без гипотензивных препаратов, у 58,1% пациентов требовалась инстилляцией 1,7 ± 0,8 препарата). К концу пятого года наблюдения уровень нормализованного ВГД отмечался у 69% пациентов (40,7% пациентов без гипотензивных препаратов, у 59,3% пациентов требовалась инстилляцией 1,9 ± 0,8 препарата) (таблица 3).

Через 5 лет после операции среднее значение ВГДрк составило 15,1 ± 3,26 мм рт. ст., ВГДг – 15,31 ± 4,65 мм рт. ст. Было отмечено статистически значимое повышение КГ – 8,28 ± 0,97 мм рт. ст. относительно дооперационных значений, что показывает нормализацию биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаза в отдаленном послеоперационном периоде. Стабилизация глаукомного процесса соответственно периметрическим и структурным параметрам была у 69% пациентов (p=0,001).

Таблица 3 / Table 3

Количество используемых препаратов в группах наблюдения, М±m

The numbers of drugs used in the observation groups, M±m

Срок наблюдения	ФЭ с НГСЭ (n=49)	ФЭ + ФС с НГСЭ (n=27)	p-value
До операции	2,8 ± 0,5	2,7 ± 0,5	0,76
Через 6 мес.	0,7 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,26
Через 1 год	0,5 ± 0,5	0,7 ± 0,5	0,34
Через 2 года	1,5 ± 1,0	1,5 ± 1,2	0,42
Через 3 года	1,7 ± 0,8	1,9 ± 1,2	0,27
Через 4 года	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,8	0,31
Через 5 лет	1,7 ± 1,0	1,9 ± 0,8	0,18
p-value ^{1*}	0,013	0,015	X

Примечания. * p-value – сравнение показателей количества используемых препаратов между группами; p-value¹ – для показателей количества используемых препаратов до операции и через 5 лет после операции внутри групп.

Таблица 4 / Table 4

Показатели статической автоматизированной периметрии в группах наблюдения, M±m

Perimetric indicators in the observation groups, M±m

Срок наблюдения	Показатель	ФЭ с НГСЭ (n=49)	ФЭ + ФС с НГСЭ (n=27)	p-value
До операции	PD	8,32 ± 1,85	5,4 ± 1,3	0,16
	AD	-8,43 ± 2,61	-6,47 ± 0,89	0,37
Через 6 мес.	PD	9,27 ± 2,16	6,67 ± 1,18	0,27
	AD	-8,71 ± 1,73	-6,15 ± 0,76	0,14
Через 1 год	PD	7,91 ± 1,41	5,75 ± 1,29	0,27
	AD	-4,95 ± 1,17	-3,5 ± 1,59	0,47
Через 2 года	PD	7,28 ± 1,43	5,92 ± 0,94	0,46
	AD	-6,93 ± 1,49	-4,79 ± 2,94	0,49
Через 3 года	PD	8,73 ± 1,39	7,37 ± 1,25	0,56
	AD	-7,68 ± 1,11	-6,17 ± 1,15	0,43
Через 4 года	PD	7,17 ± 1,76	7,64 ± 3,2	0,89
	AD	-5,04 ± 0,92	-5,92 ± 1,70	0,63
Через 5 лет	PD	8,32 ± 1,72	3,95 ± 1,31	0,28
	AD	-6,37 ± 1,41	-3,22 ± 0,43	0,34
p-value ^{1*}	PD	0,08	p<0,0001	X
	AD	0,09	p<0,0001	

Примечания. * p-value – сравнение показателей периметрии между группами; p-value¹ – для показателей периметрии до операции и через 5 лет после операции внутри групп. PD (pattern defect) – общее количество дефектов, AD (average defect) – средний количественный дефект.

В группе ФЭ с НГСЭ уровень ВГД через 6 месяцев после операции был нормализован у 92% пациентов, к концу первого года – у 85% пациентов. К концу второго года наблюдения уровень ВГД был нормализован у 77% пациентов, к третьему году – у 73% пациентов, к концу четвертого года – почти у 65% пациентов, на пятый год – у 67% пациентов независимо от медикаментозного лечения. Через 6 месяцев 31,6% пациентов требовалась инстилляционная 0,7 ± 0,5 препарата, к концу первого года 40,7% пациентов требовалась инстилляционная 0,5 ± 0,5 препарата. К концу 2 года гипотензивная терапия требовалась 51,8% пациентов, которым проведена инстилляционная 1,5 ± 1,0 препарата, к концу третьего года – 58,3% пациентов с инстилляцией 1,7 ± 0,8 препарата, к концу четвертого – 59,4% пациентов с инстилляцией 1,9 ±

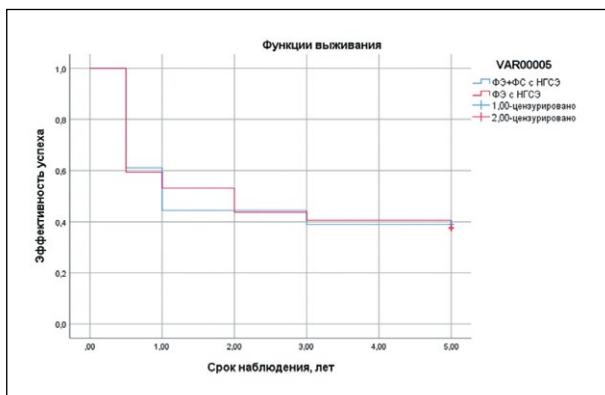


Рисунок 1. Кривые Каплана – Мейера полного успеха в группах наблюдения.

Figure 1. Kaplan-Meier curves for overall success in observation groups.

0,8 препарата. На пятый год наблюдения 63,3% пациентов требовалась инстилляционная 1,7 ± 1,0 препарата (таблица 3).

В первый год наблюдения 6,8 ± 4,6 месяца после операции 71,3% пациентам исследуемых групп была проведена лазерная гониопунктура, что привело к статистически значимому снижению ВГД до 14,2 ± 1,9 мм рт. ст. Среднее значение ВГД до проведения гониопунктуры составило 23 ± 2,1 мм рт. ст. С целью повышения остроты зрения в группах исследования в течение двух лет после операции проводили YAG-лазерную дисцизию задней капсулы хрусталика. Количество дисцизий в первой группе составило 74% случаев, во второй – 78% случаев.

Было отмечено статистически значимое повышение КГ до 8,46 ± 2,62 мм рт. ст. в первой группе и до 8,28 ± 0,97 мм рт. ст. во второй группе относительно дооперационных значений в течение 5 лет, что показывает нормализацию биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаза в отдаленном послеоперационном периоде (таблица 2).

Стабилизация глаукомного процесса соответственно периметрическим и структурным параметрам в течение пяти лет наблюдения была достигнута у 71,9%, пациентов (p=0,001). Между исследуемыми группами не отмечалось статистически значимой разницы между показателями.

Для анализа доли пациентов, сохраняющих «полный» и «квалифицированный» успех после проведения хирургического лечения, был проведен анализ Каплана – Мейера, который наглядно демонстрирует более высокий процент пациентов, сохраняющих «полный» успех на протяжении пятилетнего срока наблюдения у пациентов после проведения ФЭ + ФС с НГСЭ – 40,7% по сравнению с группой ФС с НГСЭ – 36,7% (рисунок 1).

В течение пяти лет наблюдения в обеих группах наблюдения мы получили повышение общей светочувствительности сетчатки и уменьшение количества локальных дефектов (таблица 4).

Снижение ВГД привело к улучшению периметрических показателей (AD, PD) и стабилизации глаукомного процесса.

В позднем послеоперационном периоде (пять лет наблюдения) не отмечалось статистически значимой разницы между уровнями достигнутого ВГД у пациентов первой и второй групп (ВГДрк p=0,27, ВГДг p=0,71). У пациентов обеих групп отмечалось статистически значимое снижение уровня ВГДрк и ВГДг (p=0,0009 и p=0,0002 для пациентов первой группы; p=0,02 и p=0,04 для пациентов второй группы соответственно).

Добавление фемтоэтапа фактоэмульсификации, обеспечивающего снижение нагрузки на связочный аппарат глаукомных глаз, лучшую стабилизацию положения ИОЛ в капсульном мешке, позволяет минимизировать колебания уровня ВГД в течение всего срока наблюдения, что отражается в снижении флюктуации значений КГ и стабилизации глаукомного процесса [12].

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают эффективность и безопасность указанного метода для лечения больных катарактой и глаукомой. Влияние фемтолазерного сопровождения фактоэмульсификации

на клинично-функциональные результаты в глаукомных глазах очевидно оказывает стабилизирующее воздействие на течение глаукомного процесса в отдаленные послеоперационные сроки наблюдения по сравнению с методом стандартной факоэмульсификации в силу уменьшения флюктуации ВГД и КГ, что обеспечивает лучший биомеханический статус глаза и нормализацию глаукомного процесса.

Проблемы хирургии катаракты на глаукомных глазах определяются трудностью выбора между необходимостью работы инструментами в области зрачка с неизбежностью механического воздействия на капсулу хрусталика и связочный аппарат и реальным состоянием этих структур при глаукоме [7, 24, 25].

Исследование эффективности различных методик комбинированного лечения у пациентов с сочетанной патологией катаракты и глаукомы позволили выделить наиболее перспективные варианты. G. Bilgin и соавт. [26] в своей работе показали, что операция ФЭ с НГСЭ позволила добиться превосходного контроля уровня ВГД, а также обеспечить быстрое восстановление остроты зрения у пациентов при сроке наблюдения 36 месяцев, что согласуется с результатами настоящего исследования. Авторы пришли к выводу о целесообразности рассмотрения операции ФЭ с НГСЭ в качестве первичной операции у пациентов с ПОУГ и сопутствующей катарактой. R.A. Guedes и соавт. [27] также оценили эффективность операции ФЭ с НГСЭ в течение 3 лет наблюдения. Через три года наблюдения у обследуемых пациентов уровень ВГД < 21 мм рт. ст. без сопутствующей медикаментозной поддержки был отмечен в 56,1% случаев, снижение уровня ВГД не менее чем на 20% от дооперационного показателя без медикаментозного лечения – в 56,1% и снижение уровня ВГД < 21 мм рт. ст. с медикаментозным лечением или без него – в 100% случаев, что также позволяет говорить о приоритетности применения ФЭ с НГСЭ у пациентов с ПОУГ и сопутствующей катарактой. В 2021 году группа авторов под руководством J.Y. Xiao [28] провели метаанализ исследований, посвященных применению ФЭ с НГСЭ, и также пришли к выводу, что данный вид хирургического лечения может быть рекомендован пациентам с глаукомой и сопутствующей катарактой из-за его превосходной эффективности и меньшего количества осложнений.

Применение фемтосекундного лазера, по данным многочисленных исследований, на сегодняшний день является перспективным для выполнения некоторых этапов хирургии катаракты [7, 29]. В исследованиях было показано, что применение фемтосопровождения факоэмульсификации позволяет произвести точный капсулорексис заданных размеров, сократить время использования энергии ультразвука, что значительно сокращает время интраокулярной работы хирурга и снижает негативное воздействие на связочный аппарат и область иридохрусталиковой диафрагмы, что крайне важно для пациентов с ПОУГ, так как именно для данной группы пациентов характерны дистрофические изменения в области иридохрусталиковой диафрагмы [5, 6, 15, 30].

Таким образом, применение ФЭ + ФС с НГСЭ является перспективным методом хирургического лечения у пациентов с сочетанной патологией катаракты и глаукомы.

Высокая эффективность и безопасность ФЭ с НГСЭ, подтвержденная многочисленными исследованиями, в сочетании с атравматичностью при проведении капсулорексиса и фрагментации ядра катаракты при помощи фемтосекундного лазера позволит достичь наилучших результатов и снизить риски послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Фемтосопровождение факоэмульсификации в комбинации с НГСЭ с имплантацией дренажа Ксенопласт является эффективным и безопасным методом лечения больных при сочетании катаракты и открытоугольной глаукомы.

2. Эффективное снижение уровня ВГД в отдаленном послеоперационном периоде наблюдения отмечалось в обеих группах наблюдения. Стабилизация глаукомного процесса группы после проведенной фемтолазер-ассистированной факоэмульсификации в комбинации с НГСЭ с ксенодренированием отмечалась в 69% случаев, в группе ФЭ с НГСЭ – в 67%.

3. Статистически значимое повышение уровней КГ в обеих группах относительно дооперационных значений в течение пяти лет показывает нормализацию биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаза, связанную с достижением толерантного уровня ВГД, в отдаленном послеоперационном периоде наблюдения. В группе после проведенной фемтолазер-ассистированной факоэмульсификации в комбинации с НГСЭ с ксенодренированием отмечалась меньшая флюктуация значений КГ в течение всего срока наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alekseev BN. *Simultaneous microsurgery of cataracts and glaucoma*. In: The problem of cataracts. Kuibyshev, 1975:31-37. (In Russ.). [Алексеев Б.Н. *Одномоментная микрохирургия катаракты и глаукомы*. В сб.: Проблема катаракт. Куйбышев, 1975:31-37].
2. Nesterov AP. *Glaucoma*. М., 2008. (In Russ.). [Нестеров А.П. *Глаукома*. М., 2008].
3. Abramov VG, Vakurin AE, Zherdetsky AS. Outcomes of cataract extraction in patients with surgically normalized ophthalmotonus in open-angle glaucoma. *Ophthalmological Journal*. 1993;2:83-86. (In Russ.). [Абрамов В.Г., Вакурин А.Е., Жердецкий А.С. Исходы экстракции катаракты у лиц с хирургически нормализованным офтальмотонусом при открытоугольной глаукоме. *Офтальмологический журнал*. 1993;2:83-86].
4. Anisimova SYu, Anisimov SI, Zagrebelaya LV. Influence of surgical technique on the level of intraocular pressure reduction and visual functions in combined cataract and glaucoma surgery. *Modern technologies of cataract surgery*. 2003:31-37. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Загребельная Л.В. Влияние техники операции на уровень снижения внутриглазного давления и зрительные функции при комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. *Современные технологии хирургии катаракты*. 2003:31-37].
5. Yanovskaya NP, Frankowska-Gerlak M. *Efficiency of one-stage combined surgical treatment of patients with cataract and pseudoexfoliative glaucoma*. In: Fedorov Readings. М., 2007:88-89. (In Russ.). [Яновская Н.П., Франковска-Герлак М. Эффективность одномоментного комбинированного хирургического лечения пациентов с катарактой и псевдоэкзофолиативной глаукомой. В сб.: Федоровские чтения. М., 2007:88-89].
6. Anisimova SYu, Anisimov SI, Novak IV, et al. Comparative evaluation of the clinical results of standard phacoemulsification and phacoemulsification with femtolaser support in an outpatient clinic. *Cataract and Refractive Surgery*. 2013;13(2):17-21. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Новак И.В., и др. Сравнительная оценка клинических результатов стандартной факоэмуль-

- сификации и факоэмульсификации с фемтолазерным сопровождением в условиях амбулаторной клиники. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013;13(2):17-21].
7. Nagy Z, Takacs A, Filkorn T, et al. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Refract Surg*. 2009;25:1053-1060. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20091117-04>
 8. Anisimova SYu, Anisimov SI, Trubilin VN, et al. Femtosecond support for cataract surgery. М., 2013. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Трубилин В.Н., и др. *Фемтолазерное сопровождение хирургии катаракты*. М., 2013].
 9. Jay S. Comparing Femtosecond Lasers. *Cataract&Refractive surgery today*. 2008:45-46.
 10. Bikbov MM, Bikbulatova AA, Burhanov YuK, et al. Results of femtosecond cataract and refractive surgery using the VICTUS. In: Modern technologies of cataract and refractive surgery. М., 2013. (In Russ.). [Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Бурханов Ю.К., и др. *Результаты фемтолазерной хирургии катаракты с использованием платформы VICTUS*. В сб.: Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. М., 2013].
 11. Friedman NJ, Palanker DV, Schuele G. Femtosecond laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2011;1189-1198. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.04.022>
 12. Raviv T. The perfectly sized capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg*. 2009:37-41.
 13. Roberts TV, Sutton G, Lawless MA. Capsular block syndrome associated with femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2011;2068-2070. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.09.003>
 14. Nagy ZZ, Kranitz K, Takacs AI. Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J Refract Surg*. 2011;564-569. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20110607-01>
 15. Marques FF, Marques DM, Osher RH, et al. Fate of anterior capsule tears during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1638-1642. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.05.013>
 16. Maluyugin BE, Anisimova NS, Anisimov SI. *Cataract surgery with femtosecond laser*. М., 2022. (In Russ.). [Малюгин Б.Э., Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. *Хирургия катаракты с фемтосекундным лазером*. М., 2022].
 17. Anisimova SY, Anisimov S, Zagrebelsnaya L. Selection of technique of operation and intraocular lens in combined glaucoma and cataract surgery. *Journal Francais d'Ophthalmologie*. 2004;203.
 18. Gimbel HV, Meyer D. Small incision trabeculotomy combined with phacoemulsification and IOL implantation. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19:92-96. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(13\)80291-x](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(13)80291-x)
 19. Anisimova SYu, Anisimov SI, Rogacheva IV, et al. New non-absorbable collagen drainage to improve the effectiveness of non-penetrating deep sclerolimbectomy. *Glaucoma*. 2003;1:19-23. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В., и др. Новый нерассасываемый коллагеновый дренаж для повышения эффективности непроникающей глубокой склерлимбэктомии. *Глаукома*. 2003;1:19-23].
 20. Anisimova SYu, Anisimov SI, Larionov GG. Morphological studies after implantation of antiglaucomatous collagen drainage. *Russian medical news*. 2005;3:53-56. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Г.Г. Морфологические исследования после имплантации антиглаукоматозного коллагенового дренажа. *Российские медицинские вести*. 2005;3:53-56].
 21. Anisimova SYu, Anisimova SI, Rogacheva IV. Long-term results of surgical treatment of refractory glaucoma using collagen drainage resistant to biodegradation. *Glaucoma*. 2011;2:28-33. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимова С.И., Рогачева И.В. Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа. *Глаукома*. 2011;2:28-33].
 22. Anisimova SYu, Anisimov SI, Larionov EV. *Glaucoma Surgery XXI*. М., 2012. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Е.В. *Хирургия глаукомы XXI*. М., 2012].
 23. Anisimova SYu, Anisimov SI, Novak IV, et al. Combined non-penetrating deep sclerectomy and femto-assisted phacoemulsification in patients with cataracts and glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2014;13(3):63-68. (In Russ.). [Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Новак И.В., и др. Комбинированная непроникающая глубокая склерэктомия и факоэмульсификация с фемтосопровождением у больных с катарактой и глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(3):63-68].
 24. Kranitz K, Kranitz A, Takacs K, et al. Femtosecond laser capsulotomy and manual curvilinear capsulorhexis parameters and their effects on intraocular lens centration. *J Refract Surg*. 2011;27(8):558-563. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20110623-03>
 25. Puliafito CA, Steinert RF. Laser surgery of the lens. Experimental studies. *Ophthalmology*. 1983;90:1007. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(83\)80028-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(83)80028-1)
 26. Bilgin G, Karakurt A, Saricaoglu MS. Combined non-penetrating deep sclerectomy with phacoemulsification versus non-penetrating deep sclerectomy alone. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(3):146-50. <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.874466>
 27. Guedes RA, Guedes VM, Chaoubah A. Does phacoemulsification affect the long-term success of non-penetrating deep sclerectomy? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;41(2):228-35. <https://doi.org/10.3928/15428877-20100303-12>
 28. Xiao JY, Liang AY, Wang YL, et al. Efficacy and safety of non-penetrating glaucoma surgery with phacoemulsification versus non-penetrating glaucoma surgery: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(12):1970-1978. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.12.24>
 29. Roberts TV, Lawless M, Bali SJ, et al. Surgical outcomes and safety of femtosecond laser cataract surgery: A prospective study of 1500 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2013;120:227-233. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.026>
 30. Conrad-Hengerer I, Hengerer FH, Schultz T, et al. Effect of femtosecond laser fragmentation on effective phacoemulsification time in cataract surgery. *J Refract Surg*. 2012;28:879-883. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20121116-02>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. А.П. Вознюк, Н.С. Анисимова – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, Л.Л. Арутюнян – идея, концепция и дизайн исследования, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. A.P. Voznyuk, N.S. Anisimova – were responsible for scientific data collection, its systematization and statistical processing, wrote and edited the draft of the manuscript. S.I. Anisimov, S.Y. Anisimova, L.L. Harutyunyan - were responsible for development of the study concept and design, scientific review, approval of the manuscript for publication. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Вознюк Артем Петрович Адрес: МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ул. Десятская, 20, стр.1, г. Москва, Россия, 127473. E-mail: voznyuk_artemy.vp@mail.ru	Corresponding Author Artem P. Voznyuk Address: A.I. Yevdokimov MSMSU, 20 Delegatskaya st., 20, bld. 1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: voznyuk_artemy.vp@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВЕК МЕТОДОМ РАДИОВОЛНОВОЙ ХИРУРГИИ

Л.М. Цурова^{1, 2}, В.М. Малов^{1, 2}, Е.Б. Ерошевская^{1, 2}, С.В. Кириосов²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)

Для цитирования: Цурова Л.М., Малов В.М., Ерошевская Е.Б., Кириосов С.В. Результаты лечения доброкачественных новообразований век методом радиоволновой хирургии. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):32-36. <https://doi.org/10.35693/AVP595859>

■ Сведения об авторах

Цурова Л.М. – врач-офтальмохирург офтальмологического дневного стационара №2; соискатель кафедры глазных болезней ИПО.

<https://orcid.org/0000-0002-5547-0021> E-mail: leyla_tsurova@mail.ru

Малов В.М. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. <https://orcid.org/0000-0001-7366-7955>

E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Ерошевская Е.Б. – д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ИПО. <https://orcid.org/0000-0002-2137-7769>

E-mail: elena.ero2206@yandex.ru

Кириосов С.В. – врач-офтальмохирург, заведующий офтальмологическим дневным стационаром. svkiriosov@gmail.com

Получено: 26.09.2023

Одобрено: 30.10.2023

Опубликовано: 24.03.2024

■ Аннотация

Цель – оценить и сравнить клиническую эффективность радиоволнового и традиционного хирургического метода лечения доброкачественных новообразований век.

Материал и методы. Объектом исследования стали 87 прооперированных двумя способами пациентов с различной доброкачественной патологией (халазионы, плоские ксантомы, кератопапилломы, гемангиомы, атеромы, фолликулярный кератоз). Диагнозы были подтверждены клиническими и лабораторными методами исследования (цитогистологическое исследование). В обеих группах пациентов оценивался клинический эффект лечения, сроки заживления ран и косметические результаты классического хирургического и радиоволнового лечения.

Результаты. Радиоволновой метод в отличие от классического хирургического показал низкую травматичность, высокие косметические результаты, в 100% случаев заживление происходило первичным натяжением, обострения патологии ни в одном случае не наблюдалось.

Заключение. Радиохрургический метод дает высокую эффективность, безопасность, хороший косметический эффект при лечении доброкачественных новообразований век.

■ **Ключевые слова:** опухоли век, цитологическое исследование, радиохрургический метод, радиоволны, косметические результаты.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

RESULTS OF RADIOWAVE SURGERY FOR BENIGN EYELID TUMORS

Leila M. Tsurova^{1, 2}, Vladimir M. Malov^{1, 2}, Elena B. Eroshevskaya^{1, 2}, Sergei V. Kirnosov²

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russia)

Citation: Tsurova LM, Malov VM, Eroshevskaya EB, Kirnosov SV. Results of radiowave surgery for benign eyelid tumors. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2024;24(1):32-36. <https://doi.org/10.35693/AVP595859>

■ Information about authors

Leila M. Tsurova – ophthalmic surgeon at the Ophthalmology Day Hospital No.2; an external PhD student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education. <https://orcid.org/0000-0002-5547-0021> E-mail: leyla_tsurova@mail.ru

Vladimir M. Malov – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education.

<https://orcid.org/0000-0001-7366-7955> E-mail: v.m.malov@samsmu.ru

Elena B. Eroshevskaya – PhD, Professor, Department of Eye Diseases of the Institute of Postgraduate Education.

<https://orcid.org/0000-0002-2137-7769> E-mail: elena.ero2206@yandex.ru

Sergei V. Kirnosov – ophthalmic surgeon, Head of the Ophthalmology Day Hospital No.2. svkiriosov@gmail.com

Received: 26.09.2023

Accepted: 30.10.2023

Published: 24.03.2024

■ Abstract

Aim – to evaluate and compare the effectiveness of the radiowave and traditional surgical treatment for the eyelid benign neoplasms.

Material and methods. The study involved 87 patients with various benign eyelids pathologies: chalazion, xanthelasma, keratopapillomas, hemangioma, atheroma keratosis pilaris. The patients were operated using either radiowave or traditional method. The diagnoses were confirmed by clinical, cytological and histological examination. In both groups of patients, we evaluated the treatment clinical effect, the wound surface healing time, and the cosmetic results for traditional surgery and radio wave treatment.

Results. The radiowave surgery, in contrast to the classical surgical method, demonstrated low traumatism, high cosmetic results, the healing occurred by primary intention in 100% of cases, no recurrence of the pathology was observed in all the cases.

Conclusion. The use of the radio wave surgical method demonstrated high efficiency, safety and a good cosmetic effect for treatment of benign eyelid neoplasms.

- **Keywords:** eyelid neoplasm, cytological method, radiowave surgery, radio waves, cosmetic results.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным литературы, доброкачественные новообразования придаточного аппарата глаза составляют более 80% от всех новообразований органа зрения, их них до 67% составляют опухолевидные образования эпителиально-происхождения. В 33% встречаются новообразования, производными которых являются сосудистые и соединительнотканые элементы (гемангиомы, липомы, фибромы) [1]. Некоторые доброкачественные опухоли кожи век способны к малигнизации: например, при отсутствии лечения сенильный кератоз злокачественно перерождается в 20% наблюдений, невусы – до 5%, папилломы – в 1% наблюдений [2]. Кроме того, нередко встречаются различные опухолевидные образования век и бульбарной конъюнктивы воспалительного и дегенеративного характера, среди которых выделяют халазионы, ксантелазмы, папилломы, кисты, требующие хирургического вмешательства и высокого косметического результата [3].

Наиболее распространенным методом лечения доброкачественных образований придаточного аппарата глаза является классический хирургический метод. Реже используются методы диатермокоагуляции, лазерное лечение и криогенный хирургический метод. Однако данные виды оперативных вмешательств имеют ряд недостатков, связанных с необходимостью проведения манипуляций при локализации образований в зоне расположения слезных точек и канальцев, с возможным риском их повреждения и развития грубого рубцевания в результате механического и лазерного воздействия. При оперативном лечении образований в зоне интермаргинального пространства возникает необходимость точных и щадящих разрезов, что в случае классического хирургического и лазерного вмешательства может привести к деформации края века с грубым рубцеванием тканей. Кроме того, в результате активной васкуляризации в тканях век и конъюнктиве разрезы в этой области сопровождаются, как правило, кровотечением, что, с одной стороны, ухудшает визуализацию в операционном поле и удлиняет время операции, а с другой стороны, приводит к формированию в послеоперационном периоде гематом.

В настоящее время практическая офтальмология располагает разнообразием хирургических инструментов. Применение современных технологий рассечения мягких тканей изменило представление офтальмохирургов о возможностях бескровного хирургического лечения и снижении риска осложнений в послеоперационном периоде. Одним из наиболее эффективных и современных методов, применяемых при хирургических вмешательствах новообразований придаточного аппарата глаза, является способ радиоволнового воздействия. Радиоволновая

хирургия – это уникальный бесконтактный метод разреза и коагуляции мягких тканей с помощью радиоволн высокой частоты [4]. При радиоволновом воздействии исходящая из электрода радиоволна раздвигает клеточные слои, коагулируя мелкие сосуды. При этом разрез выполняется без физического давления или дробления клеток тканей. Ткань оказывает сопротивление проникновению радиоволн и при этом выделяет теплоту, под воздействием которой клетки, находящиеся на пути волны, подвергаются испарению и ткани расходятся в стороны. Поскольку отсутствует травматический характер воздействия, заживление происходит без послеоперационной боли и грубого рубцевания [5].

В 1967 году американский хирург-стоматолог и радиоинженер Irving Ellman разработал для операций на десневой ткани электрохирургический прибор, который вырабатывал частоту 3,8–4,0 МГц, позволявшую производить разрезы мягких тканей с наименьшим разрушением и с наивысшей точностью. В 1973 году он запатентовал свое изобретение, получившее название радиохрургический прибор «СУРГИТРОН DF 120». В начале XXI века радиоволновая хирургия получила широкое распространение в офтальмохирургии, нейрохирургии и сосудистой хирургии (в сферах медицины, требующих высочайшей точности) [6].

Преимуществами радиоволнового метода хирургического вмешательства новообразований век является возможность проведения разрезов любой конфигурации без приложения мануального усилия, независимо от плотности кожи и тканей, наличия складок век и анатомической локализации образования. Важным преимуществом является наличие режима коагуляции при проведении манипуляций, что обеспечивает надежный гемостаз и снижает риск образования гематом. А щадящий и контролируемый характер нанесения радиоволновых разрезов обеспечивает заживление ран без развития рубцевания тканей, что приводит к высокому косметическому результату лечения [6].

Таким образом, радиохрургия – бесконтактный атравматичный метод осуществления коагуляции и разреза с применением тепловой энергии, которая выделяется в процессе сопротивления тканей из-за воздействующих на них волн высокой частоты, позволяющий проводить наитончайший бескровный разрез, ведущий к быстрому заживлению [7].

ЦЕЛЬ

Оценить клиническую эффективность и сравнить результаты хирургического лечения доброкачественных новообразований век традиционным хирургическим методом и методом радиоволновой хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом клинического исследования стали 87 пациентов офтальмологического дневного стационара №2 ГБУЗ СОКОБ имени Т.И. Ерошевского с доброкачественными новообразованиями вспомогательного аппарата глаза различной локализации. Среди прооперированных – 47 (54,0%) женщин, 40 (46,0%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $37,0 \pm 4,3$ года.

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия; бесконтактная тонометрия; биомикроскопия; офтальмоскопия; ультразвуковое исследование (В-сканирование); цитологическое исследование.

Нозологическая группа включала следующую патологию: плоская ксантома век – 17 пациентов, халазион век – 13 пациентов, инвертированный фолликулярный кератоз – 14 пациентов, атерома век – 15 пациентов, гемангиома век – 9 пациентов, кератопапиллома век – 19 пациентов. Нозологическая группа по включенным патологиям в группы исследования представлена **на рисунке 1**.

Критерии включения в клиническую группу: наличие информированного добровольного согласия на лечение, наличие доброкачественного образования придаточного аппарата глаза (входящего в вышеперечисленную нозологическую группу), отсутствие воспалительных процессов в тканях век, возраст старше 18 лет. **Критерии не включения:** пациенты с воспалительными процессами в тканях век, пациенты с сердечно-сосудистой патологией и установленным кардиостимулятором, возраст младше 18 лет.

Мы использовали два вида хирургического лечения новообразований век: классический хирургический способ и метод радиоволновой хирургии. В зависимости от вида оперативного лечения пациенты были разделены на 2 группы исследования: первая группа (основная) – 43 (49,4%) пациента, которым применяли метод радиоволновой хирургии; вторая группа (контрольная) – 44 (50,6%) пациента, прооперированных классическим хирургическим способом.

В первой группе хирургическое лечение проводили под местной анестезией радиоволновым прибором «СУРГИТРОН», придерживаясь следующих параметров работы прибора: рабочая частота 3,8 МГц, режим разреза с коагуляцией 70 Вт, что обеспечивало бескровное и щадящее

рассечение тканей. Мы использовали разные виды наконечников – тонкий проволочного типа, наконечник в виде «гвоздика» и шаровидный наконечник. В обеих группах для ушивания операционных ран использовали рассасывающийся шовный материал ВИКРИЛ 8/0: крайне важно было сопоставление краев ран без чрезмерного натяжения для предотвращения избыточного рубцевания в послеоперационном периоде. При хирургии опухолей век, расположенных по краю века и в интрамаргинальном пространстве, мы получали плоскую раневую поверхность, не требующую наложения шовного материала. Гистологический материал после удаления новообразований век в обеих группах отправляли для патоморфологического исследования.

Пациентам второй группы проводили оперативное вмешательство с использованием стандартного микрохирургического скальпеля под местной анестезией по общепринятым методикам классического хирургического лечения опухолевидных образований с учетом анатомо-топографических особенностей тканей век. Гемостаз выполняли с использованием коагулятора. Для избегания выраженных отеков и кровоизлияний в раннем послеоперационном периоде накладывали давящую повязку.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническую эффективность хирургического лечения в обеих группах оценивали в раннем послеоперационном периоде по наличию отеков и гематом, болевого синдрома, заживлению послеоперационной раны, а также анатомо-топографических особенностей краев век (контур интермаргинального пространства). В отдаленном послеоперационном периоде оценивали состояние рубца (нормотрофический, гипотрофический и гипертрофический), наличие натяжения тканей в зоне сформировавшегося рубца, рецидивы патологии. Сроки наблюдения в обеих группах – 1 неделя, 4 недели, 12 недель после операции.

Ранний послеоперационный период у пациентов первой группы характеризовался незначительным отеком и гематомой у 3 (7,0%) больных с халазионом, у 4 (9,3%) – с плоской ксантомой, у 4 (9,3%) – с атеромой, у 5 (11,6%) – с множественными кератопапилломами, у 2 (4,7%) – с гемангиомой и у 3 (7,0%) – с фолликулярным кератозом век. В 51,2% отека и гематом тканей в месте радиоволнового хирургического вмешательства не наблюдали, что можно было объяснить наличием хорошего гемостаза, который возможен благодаря режиму одномоментной хирургии и коагуляции. Болевой синдром в незначительном проявлении отмечали 2 (4,7%) пациента с халазионами, в 95,3% случаев пациенты жалоб не предъявляли. Заживление послеоперационной раны в 100% случаев происходило первичным натяжением, что соответствует срокам заживления ран после оперативных вмешательств. Признаков несостоятельности послеоперационной раны и расхождения швов не наблюдалось. Косметические и анатомо-функциональные показатели радиоволнового хирургического лечения в 100% случаев были удовлетворительные, края век и интермаргинального пространства имели ровный контур, анатомическая и функциональная целостность век не были нарушены. Эффективные косметические результаты в первой группе

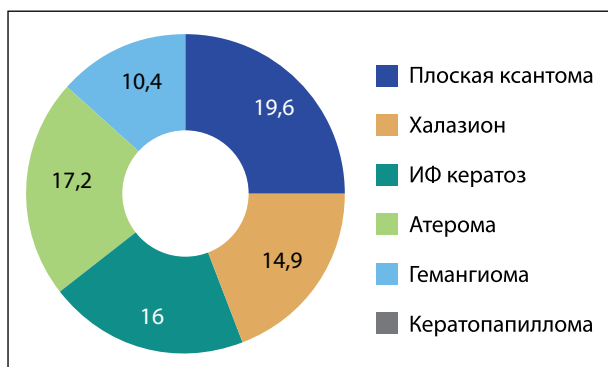


Рисунок 1. Распределение пациентов по нозологическим группам.

Figure 1. Distribution of patients by types of pathology.

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика результатов радиоволнового и традиционного хирургического лечения новообразований век в 1 и 2 группах пациентов

Comparative characteristics of the results of radiowave and traditional surgeries of eyelid neoplasms in groups 1 and 2

1 группа							
Клинические проявления	Патология	Плоская ксантома	Кератопапилома	Фолликулярный кератоз	Атерома	Гемангиома	Халазион
Отек, гематома	4 (9,3%)*	5 (11,6%)*	3 (7,0%)*	4 (9,3%)*	2 (4,7%)*	3 (7,0%)*	
Болевой синдром	нет	нет	нет	нет	нет	2 (4,7%)*	
Обострение	-	-	-	-	-	-	
2 группа							
Отек	4 (9,0%)*	6 (13,6%)*	4 (9,0%)*	2 (4,5%)*	3 (6,8%)*	2 (4,5%)*	
Гематома	6 (13,6%)**	4 (9,0%)**	4 (9,0%)**	5 (11,3%)**	2 (4,5%)**	5 (11,3%)**	
Болевой синдром	нет	нет	3 (6,8%)	нет	2 (4,5%)	6 (13,6%)	
Обострение	3 (6,8%)	-	-	-	-	2 (4,5%)	

Примечания: *незначительный, **умеренный.

лечения можно объяснить тем, что хирургические манипуляции радиоволновым прибором «СУРГИТРОН» были выполнены с высокой точностью, обеспечивающей необходимую глубину рассечения слоев, что в свою очередь исключает возможность механического и термического повреждения здоровых тканей и способствует быстрому, безрубцовому заживлению послеоперационной раны.

У пациентов второй группы характеризовался следующими клиническими проявлениями: умеренный отек и гематома у 4 (9,0%) пациентов с фолликулярным кератозом, у 5 (11,4%) – с атеромой, в 5 (11,4%) случаях с халазионом, у 3 (6,8%) – с гемангиомой, у 4 (9,0%) – с кератопапилломами века, у 6 (13,6%) больных с плоской ксантомой века. Незначительные отек и гематому век наблюдали у 2 (4,5%) пациентов с халазионом, у 3 (6,8%) – с плоской ксантомой, у 4 (9,0%) – с кератозом, у 2 (4,5%) – с атеромой, у 2 (4,5%) пациентов с гемангиомой, в 6 (13,6%) случаях с кератопапилломами кожи века. Наличие умеренно выраженных гематомы и отека тканей века можно объяснить следующим: ткани века характеризуются богатым кровоснабжением, что при проведении традиционного хирургического вмешательства без возможности одномоментной коагуляции и механического повреждения капиллярной сети создает предпосылки для образования гематом. Кроме того, время операции удлинится в результате необходимости проведения дополнительной коагуляции, что в свою очередь сказывается на усилении отека в результате транссудации межклеточной жидкости в тканях в зоне хирургического вмешательства и оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов. Болевой синдром отмечали у 6 (13,6%) пациентов с халазионами, у 3 (6,8%) больных с фолликулярным кератозом и в 2 (4,5%) случаях с гемангиомой. Заживление послеоперационной раны в 91,0% случаев происходило первичным

натяжением, в 9,0% – вторичным натяжением. Последнее было обусловлено несостоятельностью нежного послеоперационного рубца и расхождением наложенных швов: в связи с чрезмерным натяжением тканей при удалении плоских ксантом век возникало напряжение смыкаемых краев раны, и несоблюдение пациентами условий послеоперационного ведения привело к расхождению швов. Пациентам с данным осложнением было проведено повторное наложение швов на края раны. Косметические и анатомо-функциональные показатели результатов классического хирургического лечения в 88,6% случаев были удовлетворительными. У 11,4% пациентов с гемангиомой отмечали неровный контур интермаргинального пространства и ресничного края век.

Сравнительная характеристика результатов радиоволнового и традиционного хирургического лечения новообразований век в первой и второй группах пациентов представлены в таблице 1.

Отдаленный послеоперационный период (через 3 и 6 месяцев). У пациентов первой группы в 100% случаев наблюдали формирование нормотрофического рубца и оценивали его состоятельность. Следует отметить, что ткань, рассеченная радиоволновым ножом, при отсутствии механически травмированных краев раны и вторичных воспалительных изменений обладает условиями для более быстрого и не осложненного грубым рубцеванием заживления. Обострения патологии ни в одном случае лечения в основной группе пациентов не наблюдалось.

У пациентов второй группы преобладало формирование нормотрофического рубца (81,9%), однако в 6,8% случаях отмечали гипертрофический рубец после удаления плоской ксантомы и атеромы века, что было связано с чрезмерным натяжением тканей века при ушивании (учитывая большие размеры образований). В 11,3% случаев после удаления гемангиомы века послеоперационный рубец носил гипотрофический характер, что, вероятно, было связано с нарушениями техники при проведении традиционного микрохирургического вмешательства и локализации образования в интермаргинальном пространстве. Рецидивы были отмечены в 4,5% случаев у пациентов с халазионами, в 6,8% – с плоской ксантомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение радиоволнового метода продемонстрировало высокую эффективность и безопасность проведения хирургического лечения, обеспечило формирование в 100% случаев нормотрофического послеоперационного рубца и отсутствие рецидивов патологии. Таким образом, следует отметить, что технически радиоволновой метод лечения является простым и доступным и позволяет обеспечивать высокие анатомо-функциональные и косметические результаты оперативного лечения доброкачественных новообразований века.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brovkina AF, Valsky VV, Gusev GA, et al. *Ophthalmooncology: a guide for doctors*. Ed. by A.F. Brovkina. M., 2002; 424. (In Russ.). [Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А., и др. *Офтальмоонкология. Руководство для врачей*. Под ред. А.Ф. Бровкиной. М., 2002].
2. Steblyuk AN, Gunter VE, Bodnya VN, et al. Clinical efficacy of cryodestruction in benign ocular adnexa tumors. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(2):25-32. (In Russ.). [Стеблюк А.Н., Гюнтер В.Э., Бодня В.Н., и др. Клиническая эффективность криодеструкции доброкачественных опухолей придаточного аппарата глаза. *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(2):25-32]. <https://doi.org/10.17816/OV12225-3>
3. Onishchenko ES, Novikov SA, Beldovskaya NYu, Zhabrunova MA. The evolution of surgical methods for treatment of benign ocular adnexa diseases. *Ophthalmology Journal*. 2014;7(3):63-71. (In Russ.). [Онищенко Е.С., Новиков С.А., Белдовская Н.Ю., Жабрунова М.А. Эволюция хирургических методов лечения доброкачественных заболеваний вспомогательного органов глаза. *Офтальмологические ведомости*. 2014;7(3):63-71]. <https://doi.org/10.17816/OV2014363-71>
4. Grishina NI, Nam VA. Radiosurgical treatment of eyelid tumors. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(3):632-635. (In Russ.). [Гришина Н.И., Нам В.А. Радиохирургическое лечение опухолей век. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(3):632-635].
5. Fokin VP, Gorbenko VM. The experience of using the Surgitron radio wave apparatus in the surgical treatment of strabismus. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2013;4:284-286. (In Russ.). [Фокин В.П., Горбенко В.М. Опыт применения радиоволнового аппарата Сургитрон в хирургическом лечении косоглазия. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;4:284-286].
6. Krasnozhen VN. Radiowave surgery in otorhinolaryngology. *Medical Council*. 2016;6:52-55. (In Russ.). [Красножен В.Н. Радиоволновая хирургия в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2016;6:52-55]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-52-55>
7. Saakyan SV, Kharlampidi MP, Myakoshina EB, et al. Radiosurgical treatment of benign small eyelid tumors. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(4):127-136. (In Russ.). [Саакян С.В., Харлампиди М.П., Мякошина Е.Б., и др. Радиохирургическое лечение доброкачественных опухолей век малых размеров. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(4):127-136]. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190416>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Л.М. Цурова, С.В. Киросов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. В.М. Малов, Е.Б. Ерошевская – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. L.M. Turova, S.V. Kirnosov – were responsible for development of the study concept, scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript, edited the text. V.M. Malov, E.B. Eroshevskaya – provided detailed text editing, approval of its final version. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Цурова Лейла Магомедовна Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, 158, г. Самара, Россия, 443068. E-mail: leyla_turova@mail.ru	Corresponding Author Leila M. Turova Address: Samara Regional Clinical Hospital n.a. T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068. E-mail: leyla_turova@mail.ru

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

А.А. Ремизова¹, М.Г. Дзгоева¹, Ю.И. Тиньгаева¹, Н.О. Ремизов², Г.Г. Марьин³, Е.А. Медведева²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Владикавказ, Россия)

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Для цитирования: Ремизова А.А., Дзгоева М.Г., Тиньгаева Ю.И., Ремизов Н.О., Марьин Г.Г., Медведева Е.А. **Стоматологический статус пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2024;24(1):37-42. <https://doi.org/10.35693/AVP562724>

▪ Сведения об авторах

Ремизова А.А. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии №3. <https://orcid.org/0000-0001-8471-0146>

E-mail: annasas@mail.ru

Дзгоева М.Г. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии №1. <https://orcid.org/0000-0002-0247-1901>

E-mail: madina-dzgoeva@mail.ru

Тиньгаева Ю.И. – аспирант кафедры стоматологии №3. <https://orcid.org/0000-0001-8471-0146> E-mail: iulia.919@yandex.ru

Ремизов Н.О. – студент. <https://orcid.org/0000-0002-7596-0618> E-mail: nikolaj971@gmail.com

Марьин Г.Г. – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии. <https://orcid.org/0000-0003-2179-8421> E-mail: ger-marin@yandex.ru

Медведева Е.А. – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии.

<https://orcid.org/0000-0001-7786-3777> E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

Получено: 19.07.2023

Одобрено: 14.03.2024

Опубликовано: 24.03.2024

▪ Аннотация

Цель – уточнение особенностей клинической симптоматики пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 156 человек, находящихся на лечении в ковид-госпиталях. Обследование включало в себя определение распространенности клинических симптомов COVID-19, клинических проявлений COVID-19 в полости рта, сопутствующих заболеваний.

Результаты. В структуре общей симптоматики ведущую роль играли жалобы на гипертермию, общую слабость и кашель (чаще сухой), которые отмечали подавляющее большинство обследованных. Две трети пациентов отмечали боли в теле. Ведущими симптомами также явились аносмия (в 68,6% случаев) и потливость (64,1%). Более половины пациентов предъявляли жалобы на одышку (60,2%), затруднение носового дыхания (55,1%), чувство першения (58,3%) и боли (60,2%) в горле. Среди стоматологической патологии наиболее часто у пациентов отмечались потеря вкуса (57,5%) и гипосаливация (38,5%). Кровоточивость десен выявлена у 22,4% обследованных, что скорее всего связано с имеющимися при COVID-19 нарушениями реологических свойств крови и изменениями в гемодинамическом обеспечении пародонта.

Выводы. Нарушения гемостаза, характерные для новой коронавирусной инфекции COVID-19, безусловно, оказывают свое влияние на состояние стоматологического статуса, в дальнейшем разрушая ткани пародонта. Однако клинические проявления патологического воздействия могут возникать не сразу, а в виде отдаленных осложнений. В этой связи необходимо динамическое наблюдение в различные временные периоды за состоянием пациентов, перенесших COVID-19.

▪ **Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, стоматологический статус, рН слюны, гипосаливация, кровоточивость десен, аносмия.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

▪ Список сокращений

ACE2 – рецептор ангиотензина-2; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Anna A. Remizova¹, Madina G. Dzgoeva¹, Yuliya I. Tingaeva¹, Nikolai O. Remizov², German G. Marin³, Evgeniya A. Medvedeva²

¹North Ossetian State Medical Academy (Vladikavkaz, Russia)

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

³Russian Medical Academy for Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Citation: Remizova AA, Dzgoeva MG, Tingaeva Yul, Remizov NO, Marin GG, Medvedeva EA. **Dental status of patients with new coronavirus infection COVID-19.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhya.* 2024;24(1):37-42. <https://doi.org/10.35693/AVP562724>

▪ Information about authors

Anna A. Remizova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Dentistry №3. <https://orcid.org/0000-0001-8471-0146>

E-mail: annasas@mail.ru

■ Abstract

Aim – to clarify the clinical symptoms of COVID-19 in patients with the new coronavirus infection.

Material and methods. A total of 156 patients undergoing treatment in COVID-hospitals were included in the study. The patients were examined for the prevalence of COVID-19 clinical symptoms, COVID-19 clinical manifestations in the oral cavity and concomitant diseases.

Results. In the structure of general symptoms, the complaints of hyperthermia, general weakness and cough (more often dry) played a leading role. These symptoms were noted in the overwhelming majority of the examined patients. Two-thirds of patients reported body pain. The leading symptoms were also anosmia (in 68.6% of cases) and sweating (64.1%). More than half of the patients complained of shortness of breath (60.2%), difficulty in nasal breathing (55.1%), a feeling of tickling (58.3%) and pain (60.2%) in the throat. Among dental pathology, the loss of taste (57.5%) and hyposalivation (38.5%) were most common in patients. Bleeding gums were detected in 22.4% of the examined patients, which was most likely due to violations of the rheological properties of blood and changes in the hemodynamic provision of the parodontium during COVID-19.

Conclusion. The hemostasis disorders characteristic of the new COVID-19 infection certainly influenced the dental status, further destroying periodontal tissues. However, clinical manifestations of pathological effects might not occur immediately, but in the form of long-term complications. In this regard, it is necessary to dynamically monitor the patients who have undergone COVID-19.

■ **Keywords:** new coronavirus infection COVID-19, dental status, salivary pH, hyposalivation, bleeding gums, anosmia.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, привлекает внимание исследователей всего мира. Опубликованы многочисленные данные об особенностях клинической симптоматики у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, важным патогенетическим аспектом которой является эндотелиальная дисфункция с тромбообразованием, коагулопатией и изменениями микроциркуляции [1, 2]. Данное явление связывают не только с активацией процессов тромбообразования, но и с возможным непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, а также выраженным иммунным воспалением, запускающим процессы «иммуотромбоза» [3, 4]. Имеются исследования авторов, подтверждающие основную эндотелиальную дисфункцию, связанную с SARS-CoV-2, с повышенным риском венозной тромбоэмболии, системного васкулита, апоптоза эндотелиальных клеток и воспаления в различных органах. Все больше клинических данных доказывают, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, наблюдаемыми у пациентов с COVID-19, которые связаны с ухудшением прогноза и более высоким уровнем смертности, являются системная гипертония, диабет и ожирение, при которых эндотелиальная дисфункция, как известно, является ключевым определяющим фактором [5, 6].

Микроциркуляторные изменения априори не могут не затрагивать челюстно-лицевую область и пародонт [7, 8]. Известно, что основным патогенетическим звеном развития заболеваний пародонта является нарушение кровотока в региональных микрососудах. Имеются сведения, что слизистая оболочка языка, твердого неба и других отделов рта выступает как портал для проникновения вируса через ACE2, располагающийся на клетках-мишенях, что в свою очередь может определять течение новой

коронавирусной инфекции в зависимости от состояния тканей пародонта [9, 10].

Кроме пародонта, патогенетические явления COVID-19 будут проявляться и на слизистой полости рта. Многочисленные опубликованные отчеты о серии случаев заболевания показывают, что изменения слизистой оболочки могут предшествовать или сопровождать заболевание новой коронавирусной инфекции [11, 12].

Стресс и иммуносупрессия, связанные с COVID-19, были предполагаемой причиной возникновения вторичного герпетического гингивостоматита. Есть небольшой процент пациентов с проявлениями на слизистой оболочке полости рта при новой коронавирусной инфекции, указывающими на буллезные элементы, содержащие кровь [13].

Имеющиеся в доступной литературе данные по клинической симптоматике у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в том числе в полости рта, разрознены и противоречивы. Недостаточно раскрыты вопросы патогенеза в развитии патологических процессов в зубочелюстной системе на фоне COVID-19.

ЦЕЛЬ

Оценка стоматологического статуса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано в «красной зоне» 156 человек с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся в тяжелом или средней степени тяжести состоянии в трех стационарах г. Владикавказа. Пациенты обследованы на различных сроках лечения. Все пациенты распределены на шесть возрастных групп: 18–24 лет (n=21); 25–34 лет (n=23); 35–44 лет (n=24); 45–54 лет (n=30); 55–64 лет (n=29); 65–80 лет (n=29).

Обследование включало в себя определение распространенности (в % от общего числа обследованных):

клинических симптомов COVID-19 (гипертермия, одышка, кашель, слабость, потливость, головокружение, миалгия, боли и чувство першения в горле, ринорея, заложенность носа, anosmia, гипосмия, патология ЖКТ); клинических проявлений COVID-19 в полости рта (кровоточивость десен, боль и жжение в различных отделах слизистой оболочки полости рта, гиперестезия зубов, агевзия, дисгевзия, гипо- и гиперсаливация, патология слизистой оболочки полости рта); сопутствующих заболеваний. Всем обследованным в стационаре было проведено определение уровня pH слюны.

Каждый пациент заполнял специально разработанную анкету (опросник), включающий в себя перечень необходимых для исследования вопросов, и подписывал информированное добровольное согласие на проведение клинического исследования. Обследование пациентов, находящихся на аппарате ИВЛ, не проводилось. После выписки из стационара пациенты динамически наблюдались для оценки их стоматологического статуса: через 1, 3, 6 и 9 месяцев.

Статистические характеристики рассматриваемых показателей определялись путем исследования с применением U-критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди всех прошедших анкетирование пациентов, госпитализированных в стационар, сопутствующие заболевания отмечались в 50% случаев.

В структуре общих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь, сахарный диабет второго типа и ишемическая болезнь сердца. В 19,2% случаев отмечалось сочетание гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Реже у обследованных в стационаре пациентов выявлялись такие сопутствующие заболевания, как холецистит, полиартрит и иные заболевания.

У всех пациентов при поступлении в стационар гипертермия составляла от 38,5° и выше, уровень сатурации был ниже 90%. На момент обследования средние показатели температуры тела были выше в двух старших возрастных

группах, достигая максимума 38,5° в четвертой группе. Жалобы на кашель отмечали подавляющее большинство обследованных с новой коронавирусной инфекцией – 87,1% (таблица 1). При этом чаще отмечался сухой кашель.

Одним из частых клинических симптомов новой коронавирусной инфекции является ринорея. Также во всех возрастных группах с новой коронавирусной инфекцией отмечался симптом болей в горле. Его распространенность в среднем составила 60,2%. Першение в горле отмечалось у 58,3% среди всех обследованных пациентов с COVID-19. Его распространенность оказалась наибольшей у пациентов в возрасте 65–80 лет и составила 79,3%.

Потеря обоняния встречалась более чем у половины пациентов. Симптом частичной или полной потери вкуса встречался во всех группах пациентов с новой коронавирусной инфекцией, но частота его была немного ниже, чем симптома anosmia.

Симптом потливости оказался очень высоким в двух старших возрастных группах (75,9% и 79,3% соответственно). У более молодых пациентов он встречался немного реже.

Практически у всех пациентов с диагностированной инфекцией COVID-19 отмечалась общая слабость.

Боли различной локализации, в основном умеренной интенсивности, отмечала большая часть обследованных с COVID-19. В двух старших возрастных группах увеличивалась распространенность и интенсивность болей. Так, в группе пациентов 65–80 лет у 27,5% отмечалась средняя, а у 10,3% выраженная интенсивность болей. При этом чаще всего отмечались миалгии (50%), реже боли в области грудной клетки и сердца (10,9%), головная боль (3,2%) и артралгия (3,8).

Одышка в среднем появлялась на 8 день болезни и отмечалась у 60,3% всех обследованных пациентов. При этом одышку в покое отмечали лишь 12,8% пациентов в возрасте 56–64 лет и 37,9% пациентов старше 65 лет.

Часть пациентов предъявляли жалобы на головокружение. В возрастных группах до 55 лет данный симптом

Таблица 1 / Table 1

Распространенность клинических симптомов у пациентов с COVID-19 в стационарах г. Владикавказа (%)
The occurrence of symptoms in COVID-19 patients in Vladikavkaz hospitals, (%)

Группы	Повышение температуры	Ринорея	Кашель		Заложенность носа	Боли в горле	Першение в горле	Потеря вкуса	Потеря обоняния	Уровень сатурации	Потливость	Слабость	Боли	Одышка		Головокружение	Жалобы со стороны ЖКТ
			Сухой	Влажный										При нагрузке	В покое		
18–24 (n=21)	100	52,4	76,2	9,5	61,9	47,6	61,9	47,6	61,9	89	38,1	85,7	61,9	23,8	0	38,1	23,8
25–34 (n=23)	78,3	47,8	65,2	0	73,9	56,5	52,2	47,8	78,3	89	65,2	82,6	52,2	52,2	0	34,7	26,1
35–44 (n=24)	100	50	79,1	20,8	54,2	54,2	45,8	62,5	79,1	88	54,2	100	62,5	45,8	0	37,5	12,5
45–54 (n=30)	100	46,6	80	13,3	46,6	53,3	40	66,3	66,3	87	66,3	100	66,3	53,3	0	40	13,3
55–64 (n=29)	96,5	44,8	51,7	34,4	34,5	58,6	68,9	48,3	58,6	89	75,9	96,5	72,4	58,6	12,8	55,2	24,1
65–80 (n=29)	96,5	41,4	48,2	41,3	65,5	86,2	79,3	68,9	72,4	87	79,3	100	89,6	62,1	37,9	79,3	55,2
18–80 (n=156)	95,5	46,8	66,02	21,1	55,1	60,2	58,3	57,05	68,6	88	64,1	94,8	67,9	50,6	9,6	48,7	26,3

Таблица 2 / Table 2

Стоматологический статус пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении (%)**Dental status of hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19, (%)**

Группы	Кровоточивость десен	Жжение в полости рта	Боли в полости рта	Гиперестезия зубов	Ангулит	Гипосаливация	pH слюны
18–24 (n=21)	19,05	0	0	0	0	38,1	6,2
25–34 (n=23)	21,7	0	0	26,1	0	26,1	6,3
35–44 (n=24)	20,8	25	0	16,7	8,3	37,5	6,2
45–54 (n=30)	23,3	20	0	20	6,7	46,6	6,3
55–64 (n=29)	24,1	0	0	3,4	0	37,9	6,4
65–80 (n=29)	24,1	3,4	3,4	3,4	3,4	41,3	6,5
18–80 (n=156)	22,4	8,3	0,006	11,5	3,2	38,5	6,3

отмечали немногим более трети обследованных. В пятой и шестой группах головокружение встречалось у 55,2% и 79,3% пациентов соответственно.

Жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 26,3% всех обследованных. У большинства из них отмечалось наличие жидкого стула.

Результаты исследования стоматологического статуса позволили сделать определенные выводы (таблица 2).

Кровоточивость десен отмечалась у 22,4% пациентов, находящихся в ковид-стационарах.

Нарушение саливации у ряда пациентов имело выраженный характер. Достаточно часто отмечалась гипосаливация. Жалобы на гиперсаливацию предъявляли лишь два пациента старше 55 лет.

Жалобы на жжение и парестезии слизистой оболочки полости рта предъявляли 13 пациентов старше 55 лет. У небольшого числа пациентов всех возрастных групп, кроме первой, отмечалась повышенная чувствительность твердых тканей зубов.

Поражение красной каймы губ отмечалось крайне редко и не во всех возрастных группах. Хейлит был лишь у одного пациента в возрастной группе 55–64 года. Ангулит встречался у 8,3% человек во второй группе, у 6,7% – в третьей и 3,4% – в шестой. Один пациент старше 65 лет предъявил жалобу на выраженную боль в полости рта.

Следует отметить, что патологических изменений слизистой оболочки полости рта мы не выявили ни у кого из обследованных пациентов. И значения кислотно-щелочного баланса в полости рта у всех пациентов были в пределах нормы и соответствовали pH 6,3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения данного исследования нами проработано достаточное количество публикаций. Многие авторы, например Н. Ху и соавт. (2020), доказывают, что полость рта может рассматриваться как потенциально подверженная высокому риску инфекционной восприимчивости к 2019-nCoV [14]. По мнению El. Kady

и соавт. (2015), высокая вирусная нагрузка в слюне и носовом секрете может быть патогенным фактором, участвующим в развитии изменений полости рта, связанных с инфекцией COVID-19, что указывает на прямое воздействие вируса на ткани полости рта [15]. Результаты показали, что у 67,2% пациентов было по крайней мере одно из оральных проявлений, в то время как около 32,8% не имели никаких симптомов, связанных с полостью рта.

Заслуживает должного внимания работа Ю.А. Македоновой и соавт. (2021), которая указывает на наличие понижения секреции слюны у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что может нарушить слизистую оболочку полости рта и дыхательных путей в качестве физического барьера, тем самым усиливая вирусную колонизацию и адгезию [16].

Согласно результатам настоящего исследования, в структуре общей симптоматики ведущую роль играют жалобы на гипертермию, общую слабость и кашель (чаще сухой), которые чаще отмечали подавляющее большинство обследованных. Две трети пациентов (67,9%) отмечали боли в теле, которые чаще имели умеренный характер (46,8%) и носили характер миалгий (50%). Ведущими симптомами также явились аносмия (68,6%) и потливость (64,1%). Более половины пациентов предъявляли жалобы на одышку (60,2%), затруднение носового дыхания (55,1%), чувство першения (58,3%) и боли (60,2%) в горле. Почти половина обследованных имели симптомы в виде головокружения (48,7%) и ринореи (46,8%). Закономерно увеличивалась с возрастом распространенность сопутствующих заболеваний, которые отмечались у 75,8% пациентов в возрасте 55–64 лет и у 79,3% – 64–80 лет.

Среди стоматологической патологии наиболее часто у пациентов отмечались потеря вкуса (57,5%), гипосаливация (38,5%), кровоточивость десен (22,4%) и гиперестезия (11,5%). Выявить изменения слизистой оболочки полости рта нам не удалось, несмотря на наличие публикаций о подобных симптомах у пациентов с COVID-19 в виде высыпаний как первичных, так и вторичных форменных элементов поражения.

После выписки пациентов, у которых развился геморрагический васкулит как осложнение коронавирусной инфекции, отмечались выраженные изменения в тканях пародонта, протекающие как быстро прогрессирующий пародонтит. Сохраняющиеся явления гипосаливации у трети выписанных пациентов, в том числе без метаболического синдрома, можно рассматривать как существенное условие для провоцирования развития и прогрессирования патологии пародонта и как следствие поражения вирусом SARS-CoV-2 слюнных желез [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения гемостаза, характерные для новой коронавирусной инфекции COVID-19, безусловно, оказывают влияние на состояние стоматологического статуса, разрушая в дальнейшем ткани пародонта. Однако клинические проявления патологического воздействия могут возникать не сразу, а в виде отдаленных осложнений. Нарушения микроциркуляции влекут за собой выраженные изменения во всех органах, нарушая трофику тканей и вызывая метаболические расстройства. Гемодинамические нарушения при коронавирусной инфекции, как правило, сохраняются и после исчезновения клинической симптоматики и носят длительный характер. В этой связи необходимо динамическое наблюдение в различные временные периоды за состоянием пациентов, перенесших COVID-19. Представляется необходимым уточнение патогенетических механизмов развития патологических процессов в зубочелюстной системе на фоне коронавирусной инфекции. Это требует проведения дополнительных методов исследования особенностей микроциркуляции тканей пародонта. Они помогут выявить ряд новых и значимых факторов в патогенезе развития стоматологической патологии, а также разработать комплекс профилактических мер, направленных на предупреждение осложнений. Не исключено, что придется рассмотреть вопрос об оказании пациентам, перенесшим COVID-19, специализированной стоматологической помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
- Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
- Portier I, Campbell RA, Denorme F. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr Opin Hematol*. 2021;28(6):445-453. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000666>
- Kvietys PR, Fakhoury HMA, Kadan S, et al. COVID-19: Lung-Centric Immunothrombosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:679878. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.679878>
- Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
- Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res*. 2021;49(3):30006052-11002695. <https://doi.org/10.1177/03000605211002695>
- Kadkhodazadeh M, Amid R, Moscowchi A. Does COVID-19 Affect Periodontal and Peri-Implant Diseases? *J Long Term Eff Med Implants*. 2020;30(1):1-2. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2020034882>
- Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med*. 2021;17(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00267-1>
- Elisetti N. Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link? *Med Hypotheses*. 2021;146:110355. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110355>
- Badran Z, Gaudin A, Struillou X, et al. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*. 2020;143:109907. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
- Ting M, Suzuki JB. SARS-CoV-2: Overview and Its Impact on Oral Health. *Biomedicine*. 2021;9(11):1690. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111690>
- Okada Y, Yoshimura K, Toya S, Tsuchimochi M. Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:111-122. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.07.001>
- Matuck BF, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, et al. Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination. *J Pathol*. 2021;254(3):239-243. <https://doi.org/10.1002/path.5679>
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- El Kady DM, Goma EA, Abdella WS, et al. Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(5):852-860. <https://doi.org/10.1002/cre2.429>
- Makedonova YuA, Porojskij SV, Gavrikova LM, Afanaseva OYu. Manifestation of the oral mucosa diseases in patients with COVID-19. *Vestnik VolIGMU*. 2021;1(77):110-115. (In Russ.). [Македонова Ю.А., Поройский С.В., Гаврикова Л.М., Афанасьева О.Ю. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19. *Вестник ВолГМУ*. 2021;1(77):110-115]. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-110-115](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-110-115)
- Khabadze ZS, Sobolev KE, Todua IM, Mordanov OS. Changes in the oral mucosa and general indicators with COVID-19 (SARS-CoV-2): a single-center descriptive study. *Endodontics Today*. 2020;18(2):4-9. (In Russ.). [Хабадзе З.С., Соболев К.Э., Тодуа И.М., Морданов О.С. Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при COVID-19 (SARS-CoV-2): одноцентровое описательное исследование. *Эндодонтия Today*. 2020;18(2):4-9]. <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2020-18-2-4-9>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Информированное согласие. Исследование было проведено в соответствии с требованиями, изложенными в Федеральном законе РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (в редакции 2013 г., Форталеза).	Informed consent. The study was conducted in accordance with the Federal Law of the Russian Federation No. 323-FZ dated November 21, 2011 "On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation" and ethical requirements of the Declaration of Helsinki.
Этическая экспертиза. Разрешение на проведение научно-исследовательской работы дано этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (протокол №11.7 от 26.10.2021 года).	Ethical expertise. The permission to conduct the research was given by the Ethics Committee of the NOSMA (protocol No. 11.7 dated 26.10.2021).
Ответственность. Высказанные мнения, представленные в статье, являются собственным мнением авторов, а не официальными позициями учреждения.	Responsibility. The opinions expressed in the article are the authors' personal opinion, and not the official positions of the institution.

<p>Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственной организации.</p>	<p>Study funding. The study was supported by a government institution.</p>
<p>Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.</p>	<p>Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.</p>
<p>Участие авторов. А.А. Ремизова, М.Г. Дзгоева, Г.Г. Марьин, Е.А. Медведева – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Ю.И. Тиньгаева, Н.О. Ремизов – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.</p>	<p>Contribution of individual authors. A.A. Remizova, M.G. Dzgoeva, G.G. Marin, E.A. Medvedeva – was responsible for development of the study concept, provided detailed manuscript editing and critical revision, approved its final version. Yu.I. Tingaeva, N.O. Remizov – scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.</p>
<p>Автор для переписки Дзгоева Мадина Георгиевна Адрес: Северо-Осетинская государственная медицинская академия, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, Россия, 362019. E-mail: madina-dzgoeva@mail.ru</p>	<p>Corresponding Author Madina G. Dzgoeva Address: North Ossetian State Medical Academy, 40 Pushkinskaya st., Vladikavkaz, Russia, 362019. E-mail: madina-dzgoeva@mail.ru</p>

УДК 614.272:614.273:339.13:339.14:339.18
<https://doi.org/10.35693/AVP613201>

© This work is licensed under CC BY 4.0
 ©Authors, 2024

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕНДЕНЦИЙ ПОПУЛЯЦИОННОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

П.Р. Блинкова, И.К. Петрухина, П.А. Лебедев, Т.К. Рязанова, Е.П. Гладунова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Блинкова П.Р., Петрухина И.К., Лебедев П.А., Рязанова Т.К., Гладунова Е.П. **Исследование тенденций популяционного потребления антигипертензивных лекарственных препаратов в субъектах Российской Федерации.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2024;24(1):43-51. <https://doi.org/10.35693/AVP613201>

■ Сведения об авторах

Блинкова П.Р. – ассистент кафедры управления и экономики фармации. <https://orcid.org/0000-0002-8604-0729>

E-mail: p.r.blinkova@samsmu.ru

Петрухина И.К. – д-р фарм. наук, доцент, заместитель директора Института фармации, заведующая кафедрой управления и экономики фармации. <https://orcid.org/0000-0001-6207-5575> E-mail: i.k.petrukhina@samsmu.ru

Лебедев П.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО. <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>

E-mail: p.a.lebedev@samsmu.ru

Рязанова Т.К. – канд. фарм. наук, доцент, директор НОЦ «Фармация», доцент кафедры управления и экономики фармации.

<https://orcid.org/0000-0002-4581-8610> E-mail: t.k.ryazanova@samsmu.ru

Гладунова Е.П. – д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации. <https://orcid.org/0000-0001-5198-0393>

E-mail: e.p.gladunova@samsmu.ru

Получено: 24.10.2023

Одобрено: 10.03.2024

Опубликовано: 11.04.2024

■ Аннотация

Цель – изучение особенностей популяционного потребления лекарственных препаратов, применяемых при артериальной гипертензии, в отдельных субъектах РФ (на примере Москвы и Санкт-Петербурга).

Материалы и методы. При проведении исследования использованы следующие методы: контент-анализ, структурный, сравнительный, логический, системный, прогнозный, ретроспективный, графический, маркетинговый. Обработка результатов производилась при помощи методов нормализации и математической статистики. Объектом исследования являлись статистические показатели реализации номенклатуры антигипертензивных лекарственных препаратов в розничном секторе фармацевтического рынка Москвы и Санкт-Петербурга.

Результаты. В Москве и в Санкт-Петербурге представлен широкий ассортимент реализуемых лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии. Монопрепараты преобладают в структуре реализации обоих субъектов РФ (90,08% и 85,64%). В Москве лидерами потребления среди монопрепаратов являются ингибиторы АПФ (26,62%), в Санкт-Петербурге – β-адреноблокаторы (25,67%). В подгруппе фиксированных комбинаций в обоих субъектах РФ наиболее востребованы ингибиторы АПФ в сочетании с диуретиками, на долю которых приходится 3,54% и 5,15% в структуре продаж антигипертензивных лекарственных препаратов в Москве и в Санкт-Петербурге соответственно. Составлены рейтинги наиболее востребованных монопрепаратов и фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных препаратов. Проведен математико-статистический анализ.

Выводы. Выявлены наиболее потребляемые классы антигипертензивных лекарственных препаратов и МНН. Установлено наличие зависимости между объемами реализации лекарственных препаратов в натуральном выражении (в упаковках), назначаемых при артериальной гипертензии, численностью населения и заболеваемостью БСК в субъектах РФ.

■ **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивные лекарственные препараты, фиксированные комбинации.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия; ЛП – лекарственный препарат; АД – артериальное давление; АГЛП – антигипертензивный лекарственный препарат; МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; БСК – болезни системы кровообращения.

TRENDS IN THE ANTIHYPERTENSIVE DRUGS CONSUMPTION IN THE POPULATION OF SEVERAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Polina R. Blinkova, Irina K. Petrukhina, Petr A. Lebedev, Tatyana K. Ryazanova, Elena P. Gladunova

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Blinkova PR, Petrukhina IK, Lebedev PA, Ryazanova TK, Gladunova EP. **Trends in the antihypertensive drugs consumption in the population of several regions of the Russian Federation.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhia.* 2024;24(1):43-51. <https://doi.org/10.35693/AVP613201>

Information about authors

Polina R. Blinkova – assistant of the Department of Management and Economics of Pharmacy. <https://orcid.org/0000-0002-8604-0729>

E-mail: p.r.blinkova@samsmu.ru

Irina K. Petrukhina – PhD, Associate professor, Deputy Director of the Institute of Pharmacy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy. <https://orcid.org/0000-0001-6207-5575> E-mail: i.k.petrukhina@samsmu.ru

Petr A. Lebedev – PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education. <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>

E-mail: p.a.lebedev@samsmu.ru

Tatyana K. Ryazanova – PhD, Associate professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Director of the REC "Pharmacy".

<https://orcid.org/0000-0002-4581-8610> E-mail: t.k.ryazanova@samsmu.ru

Elena P. Gladunova – PhD, Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy. <https://orcid.org/0000-0001-5198-0393>

E-mail: e.p.gladunova@samsmu.ru

Received: 24.10.2023

Accepted: 10.03.2024

Published: 11.04.2024

Abstract

Aim – to study the consumption patterns for antihypertensives in the population of individual regions of the Russian Federation (using the example of Moscow and St. Petersburg).

Material and methods. The raw data was collected using the following methods: content analysis, structural, comparative, logical, systemic, predictive, retrospective, graphic and marketing analysis. The results were normalized and processed using methods of mathematical statistics. The research focused on statistics for the range of antihypertensive drugs sold in the retail sector of the pharmaceutical market in Moscow and St. Petersburg.

Results. Moscow and St. Petersburg presented a wide range of drugs sold for treatment of arterial hypertension. Single active ingredient drugs predominated in the sales structure of both regions (Moscow – 90.08%; St. Petersburg – 85.64%). The consumption leaders among single active ingredient drugs were: ACE inhibitors (26.62%) in Moscow, and β -blockers (25.67%) in St. Petersburg. Among the fixed-dose combination drugs, the ACE inhibitors in combination with diuretics were leading in both regions, accounting for 3.54% and 5.15% in the structure of sales in Moscow and St. Petersburg, respectively. The most popular single active ingredient drugs and fixed-dose combination drugs for treating hypertension were rated. Several correlations were identified using mathematical and statistical analysis.

Conclusion. We have identified the most consumed classes of antihypertensives and INNs. We have described the relationship between the sales volumes of drugs prescribed for arterial hypertension (packages), the population size and the incidence of CSD in the studied regions.

■ **Keywords:** arterial hypertension, antihypertensive drugs, fixed-dose combinations.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Артериальная гипертензия (АГ) – это хроническое заболевание, характеризующееся повышенным артериальным давлением (АД). Данная патология может протекать бессимптомно, при этом с увеличением уровня АД возрастает и риск развития сердечно-сосудистых осложнений и, как следствие, поражений важнейших органов организма. [1–4].

За последние 30 лет количество больных с АГ (в возрасте 30–79 лет) во всем мире достигло максимума и составляет около 1,28 млрд человек. Более того, почти 50% от этого количества не подозревали о наличии у них данного заболевания, т.к. патология была выявлена случайным образом, и около 60% от общего количества не получали лечения. В то же время опасность повышенного АД заключается в том, что на начальных стадиях заболевания большинство пациентов, не имея никаких симптомов, не получают необходимую фармакотерапию и лишь при длительной АГ на поздних стадиях на фоне отсутствия эффективного лечения сталкиваются с тяжелыми поражениями различных органов, которые в свою очередь могут стать причиной инвалидизации или даже смерти [5, 6].

Согласно статистике ВОЗ, лидерами среди причин смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Так, первое место занимает ишемическая болезнь сердца, на долю которой приходится 16% смертей, на следующем месте – инсульты, доля которых составляет 11%

летальных исходов. При этом основным фактором, приводящим к данным сердечно-сосудистым катастрофам, является АГ. Таким образом, АГ остается глобальной проблемой современного общественного здравоохранения и требует поиска новых возможностей для ее успешного решения [7].

Хронический характер течения заболевания требует пожизненной антигипертензивной терапии. Лекарственная помощь таким пациентам оказывается в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и стандартами медицинской помощи. В настоящее время на территории РФ реализуются проекты, направленные на решение проблемы ССЗ, к которым относятся федеральная программа «Борьба с ССЗ» и нацпроект «Гипертония – тихий убийца». Кроме того, отдельные категории граждан получают лекарственные препараты (ЛП) в рамках программ льготного лекарственного обеспечения бесплатно или на льготных условиях. Однако в соответствии с утвержденной государственной программой РФ «Развитие здравоохранения» получать ЛП на льготных условиях могут лишь пациенты, перенесшие острые ССЗ. Как следствие, в рамках программы остаются не охвачены лица с впервые выявленной или неосложненной хронической АГ. Проблема усугубляется на фоне отказа федеральных льготополучателей от получения набора социальных услуг в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами. По этой причине в подавляющем большинстве случаев граждане

РФ приобретают лекарственные препараты, назначаемые при АГ (АГЛП), за свой счет¹ [8].

В этой связи актуальным направлением научного исследования является изучение особенностей популяционного потребления АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка субъектов РФ с целью выявления тенденций назначения и оценки рациональности лекарственной терапии у пациентов, страдающих АГ. Для изучения особенностей популяционного потребления ЛП различных фармакотерапевтических групп широко применяются инструменты фармакоэпидемиологического анализа, которые позволяют изучить структуру потребления ЛП населением в ретроспективном аспекте, а также сделать выводы о соответствии их применения требованиям современных национальных и международных клинических рекомендаций [9, 10].

ЦЕЛЬ

Изучение особенностей популяционного потребления АГЛП в отдельных субъектах Российской Федерации (на примере г. Москвы и г. Санкт-Петербурга).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При проведении исследования использованы следующие методы: контент-анализ, структурный, сравнительный, логический, системный, прогнозный, ретроспективный, графический, маркетинговый. Обработка результатов производилась при помощи методов нормализации и математической статистики.

Объектом исследования являлись статистические показатели реализации номенклатуры АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка Москвы и Санкт-Петербурга. Период исследования – 2018-2022 гг. Источником информации о номенклатуре и объемах реализации являлась база данных аптечных продаж «М-аптека», предоставленная ГК «Эскейп».

Данная база содержит информацию о международных непатентованных наименованиях ЛП (МНН), торговых наименованиях ЛП (ТН), форме выпуска, дозировках и количествах доз в упаковке, об объемах реализации в натуральных и денежных показателях за период с 2018 года по 2022 год. Используемая номенклатура ЛП делилась на подгруппы в соответствии с фармакотерапевтическими группами (АТХ-классификация).

На основе этих данных был проведен сравнительный анализ особенностей популяционного потребления АГЛП в Москве и Санкт-Петербурге. Города были выбраны по ряду следующих факторов.

1. Представленные города имеют статус федерального значения, а также являются крупнейшими на территории всей РФ с населением около 13,1 млн (Москва) и 5,6 млн (Санкт-Петербург) человек.

2. Каждый из городов является центром отдельного федерального округа (Центральный и Северо-Западный федеральные округа).

3. Насыщенность аптечными организациями (по данным территориальных управлений Росздравнадзора, по состоянию на 2022 год в Москве насчитывалось около 4,4 тыс., в Санкт-Петербурге – около 2,3 тыс. аптечных организаций).

4. Наличие высокой конкуренции в розничном секторе фармацевтического рынка: на одну аптечную организацию здесь приходится не более 2,8 тыс. человек.

5. Развитая структура системы здравоохранения с большим количеством медицинских организаций, оказывающих медико-санитарную помощь населению.

Первичная обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Access 2016. Статистическая обработка исходных данных осуществлялась с помощью методов описательной статистики с применением статистического программного пакета IBM SPSS Statistica 17. Последующая обработка и обобщение данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2016. Для обобщения результатов выделялись группировки, проводился расчет сводных показателей в общей структуре и по выделенным группам. Наличие корреляционной взаимосвязи устанавливалось на основе коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С помощью абсолютного значения коэффициента корреляции определялась сила взаимосвязи между рангами показателей. По величине эмпирического корреляционного отношения оценивалась сила взаимосвязи между изучаемыми факторами. С помощью факторного анализа проводилось комплексное исследование влияния факторов на величину результирующего показателя. На основе корреляционных матриц данные были объединены в единые факторы. Так, с помощью факторного анализа в исследуемых субъектах РФ изучалось влияние общей заболеваемости БСК и численности населения на изменение объемов потребления АГЛП в натуральных показателях на одну аптечную организацию.

Показатель нормальности распределения внутрigrупповых количественных признаков проводился с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для всех количественных признаков проводилась оценка средних арифметических показателей, а также рассчитывалось медианное значение. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение при нормальном распределении признака, или Med при ненормальном распределении признака.

Для построения математических моделей, описывающих зависимость факторов, использовался метод регрессионного анализа. Расчет математических регрессионных моделей осуществлялся по формуле уравнения линейной регрессии.

Пригодность построенных математических моделей определялась на основе ряда критериев. Оценка качества

¹Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)».

Паспорт федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми». https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/710/original/FP_Bor_ba_s_ser-dechno-sosudistymi_zabolevaniyami.pdf?1565344425

Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"».

Постановление Правительства РФ от 31 марта 2021 г. №512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения"».

регрессионных моделей проводилась путем расчета коэффициентов корреляции (R) и коэффициентов детерминации (R²). Оценка статистической значимости коэффициента детерминации проводилась на основе F-критерия Фишера. Проверка статистической значимости каждого коэффициента уравнений регрессии проводилась путем расчета t-критериев Стьюдента и определения их доверительных интервалов.

Репрезентативность выборки рассчитана на основе оценки количества натуральных покупок ЛП (в упаковках), реализованных в розничном секторе фармацевтического рынка Москвы и Санкт-Петербурга. Для расчета использована формула:

$$m=2\sqrt{n},$$

где m – полученная численность выборки, n – численность генеральной совокупности.

Под генеральной совокупностью в проводимом исследовании нами подразумевается численность населения каждого анализируемого субъекта РФ.

Например, численность населения Москвы в 2022 году составила 13 104 177 человек. Рассчитанная численность выборки для обеспечения ее репрезентативности в данном регионе должна составлять не менее 7,24 тыс. покупок ЛП в год. В 2022 году в данном субъекте через анализируемые аптечные организации совершено свыше 496 тыс. покупок АГЛП, что подтверждает репрезентативность полученных данных, то есть соответствие характеристик выборки характеристикам генеральной совокупности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования было установлено, что в период с 2018 года по 2022 год на территории Москвы реализовывалось 46 МНН монопрепаратов АГЛП и 44 сочетания МНН в виде фиксированных комбинаций, что составляло 439 торговых наименования (ТН) и 1632 номенклатурных позиции. В Санкт-Петербурге также реализовывалось 46 МНН монопрепаратов и 44 сочетания МНН, представленных в розничном секторе фармацевтического рынка 420 ТН и 1590 номенклатурными позициями. Эти данные свидетельствуют о широких возможностях выбора ЛП, которые могут использоваться и назначаться врачами при лечении АГ, поскольку все АГЛП являются рецептурными.

Для того чтобы оценить доступность населению АГЛП, на следующем этапе были рассчитаны средние стоимости одной упаковки ЛП по каждому ТН в рамках двух рассматриваемых субъектов РФ. Данные представлены в виде диаграмм (рисунок 1).

В рассматриваемых субъектах РФ значительных различий в структуре ассортимента АГЛП за период с 2018 года по 2022 год не выявлено. Большинство ЛП, применяемых при АГ, по своей средней стоимости за одну упаковку находятся в диапазоне от 100 до 500 рублей (по 56%). В обоих городах по 16% представленных ЛП характеризуются

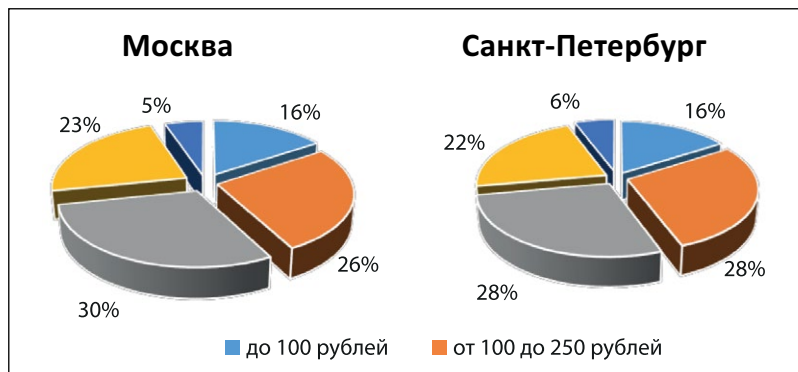


Рисунок 1. Структура ассортимента АГЛП, представленных в розничном секторе Москвы и Санкт-Петербурга, за период 2018–2022 гг. (в зависимости от ценовых интервалов).

Figure 1. The assortment of antihypertensives presented in the retail sector of Moscow and St. Petersburg for the period of 2018–2022 (structured according price intervals).

стоимостью до 100 рублей, 22–23% – от 500 до 1000 рублей, 6% имеют среднюю стоимость свыше 1000 рублей. Это позволяет предположить, что существующий ассортимент АГЛП позволяет подобрать необходимые для коррекции АГ препараты в зависимости от финансовых возможностей разных групп населения.

На следующем этапе была изучена структура потребления АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка Москвы и Санкт-Петербурга за период 2018–2022 гг. в зависимости от фармакотерапевтических групп и входящих в них МНН. Анализ показал, что в двух рассматриваемых субъектах РФ основная доля реализации приходится на монопрепараты. Для Москвы этот показатель составил в среднем 90,08%, для Санкт-Петербурга – 85,64%. На долю реализации фиксированных комбинаций АГЛП в рассматриваемых субъектах РФ соответственно приходится в среднем 9,92% (г. Москва) и 14,36% (г. Санкт-Петербург). Отмечено, что на протяжении ряда лет эти показатели оставались стабильными. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в Санкт-Петербурге потребность в комбинированных АГЛП выше (таблица 1).

Дальнейший анализ позволил выявить различия в структуре реализации АГЛП. Среди монопрепаратов АГЛП в Москве лидерами продаж являются ингибиторы АПФ, на долю которых приходится в среднем 26,62%. В Санкт-Петербурге они менее востребованы и находятся после β-адреноблокаторов, на долю которых в среднем приходится 25,67%. В то же время в Санкт-Петербурге на долю ингибиторов АПФ приходится 21,99%, в Москве на долю β-адреноблокаторов – 23,86%. Следующими по востребованности в обоих городах являются статины и прочие монопрепараты, на их доли приходится около 13%. Стоит отметить, что статины сами по себе не являются антигипертензивными средствами, но в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями, а также современными научными исследованиями, их применение необходимо при наличии у пациентов АГ, осложненной повышенным уровнем холестерина. Блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина II в обоих субъектах РФ

Таблица 1 / Table 1

Структура потребления лекарственных препаратов, применяемых при артериальной гипертензии, в розничном секторе фармацевтического рынка в субъектах РФ в 2018-2022 гг.

A consumption pattern of drugs used in arterial hypertension therapy: in the retail sector of the pharmaceutical market in Moscow and St. Petersburg in 2018-2022

Название фармакотерапевтической группы / МНН	Доля от объема реализации (в упаковках), %*							
	Москва				Санкт-Петербург			
	Ср. знач. (SD) в 2018-2022 гг.	Годы			Ср. знач. (SD) в 2018-2022 гг.	Годы		
2018		2020	2022	2018		2020	2022	
Монопрепараты	90,08±0,71	89,95	90,85	89,44	85,64±0,24	85,40	85,88	85,63
Тиазидовые диуретики	6,68±0,59	7,34	6,48	6,22	6,10±0,38	6,54	5,90	5,87
гидрохлоротиазид	9,22±1,71	7,73	8,84	11,09	16,58±1,93	15,17	18,78	15,79
индапамид	90,78±1,71	92,27	91,16	88,91	83,42±1,93	84,83	81,22	84,21
Ингибиторы АПФ	26,62±5,96	32,95	25,81	21,11	21,99±4,22	26,59	21,07	18,31
эналаприл	56,98±4,30	60,72	57,95	52,28	52,40±5,05	57,50	52,29	47,41
эналаприлат	0,00±0,00	0,00	0,00	0,00	0,01±0,01	0,00	0,01	0,01
лизиноприл	10,23±0,21	10,47	10,07	10,15	7,92±0,72	7,77	7,29	8,71
периндоприл	9,98±9,98	7,03	8,83	14,07	17,08±3,43	13,95	16,54	20,75
рамирприл	1,66±0,10	1,71	1,55	1,72	3,35±0,71	2,54	3,63	3,86
фозиноприл	2,19±1,09	0,94	2,64	2,98	1,07±0,09	0,98	1,16	1,08
хинаприл	0,14±0,03	0,12	0,12	0,17	0,20±0,18	0,00	0,30	0,31
каптоприл	18,46±0,27	18,70	18,53	18,17	17,37±0,68	16,77	18,10	17,23
зофеноприл	0,35±0,08	0,30	0,31	0,45	0,60±0,09	0,49	0,66	0,64
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	9,48±1,54	8,20	9,05	11,18	8,48±0,99	7,54	8,38	9,51
лозартан	62,12±5,22	63,04	66,81	56,50	54,93±3,62	56,31	57,66	50,82
валсартан	19,71±6,65	27,29	17,00	14,84	26,94±8,14	35,28	26,54	19,01
кандесартан	8,05±н/п			8,05	8,25±н/п			8,25
телмисартан	7,88±2,35	5,25	8,62	9,76	8,05±2,15	6,26	7,45	10,43
азилсартан	4,28±2,85	1,76	3,72	7,37	5,16±4,36	0,32	6,38	8,79
ирбесартан	1,68±0,10	1,73	1,73	1,56	1,03±0,55	0,54	0,93	1,63
олмесартан	1,58±0,62	0,87	1,98	1,89	1,11±0,17	1,29	0,96	1,07
эпросартан	0,07±0,06	0,05	0,14	0,03	0,04±0,05		0,08	0,00
Блокаторы кальциевых каналов	9,94±1,00	8,88	10,86	10,08	10,05±0,17	10,02	9,89	10,23
амлодипин	59,98±0,79	60,43	59,07	60,45	64,58±3,65	66,80	60,37	66,57
левамлодипин	0,44±0,17	0,64	0,32	0,37	0,42±0,06	0,49	0,40	0,37
верапамил	7,10±1,00	7,95	7,34	5,99	9,58±1,39	10,15	10,60	8,00
дилтиазем	1,62±0,37	1,94	1,22	1,72	1,44±0,34	1,22	1,83	1,26
нитрендипин	0,07±0,06	0,02	0,05	0,13	0,43±0,25		0,45	0,42
лерканидипин	7,47±3,96	3,58	7,32	11,50	6,75±1,55	5,28	6,60	8,36
нифедипин	19,71±3,44	22,36	20,95	15,83	15,58±2,69	15,18	18,44	13,11
фелодипин	3,60±0,47	3,08	3,74	4,00	1,37±0,51	0,89	1,31	1,90
β-адреноблокаторы	23,86±3,14	20,24	25,82	25,53	25,67±1,33	24,35	27,01	25,65
бетаксолол	1,23±0,17	1,08	1,22	1,41	2,06±0,29	2,37	1,80	2,01
бисопролол	55,37±3,43	55,70	51,79	58,62	50,05±2,19	49,67	48,07	52,41
метопролол	16,82±0,85	16,10	17,76	16,62	24,90±0,76	25,65	24,14	24,91
небиволол	4,74±0,16	4,92	4,63	4,66	4,15±0,04	4,14	4,19	4,12
карведилол	3,28±0,62	3,70	2,57	3,58	2,26±0,14	2,37	2,10	2,30
атенолол	5,67±1,81	6,57	6,85	3,58	1,80±0,78	2,67	1,57	1,15
пропранолол	5,63±2,82	8,09	6,26	2,55	6,43±2,81	7,15	8,81	3,33
соталол	7,25±2,95	3,84	8,92	8,99	8,36±2,07	5,98	9,33	9,76
Статины и прочие монопрепараты	13,49±1,59	12,33	12,84	15,30	13,35±2,86	10,36	13,61	16,07
аторвастатин	36,07±0,40	35,82	36,53	35,84	40,15±3,08	43,33	37,18	39,93
ловастатин	0,01±0,01	0,02	0,01		0,00±0,00	0,00	0,00	
питавастатин	0,79±0,78	0,09	0,64	1,63	0,70±0,40	0,24	0,94	0,93
розувастатин	23,33±3,79	20,04	22,47	27,47	22,62±2,35	21,90	20,71	25,25
симвастатин	6,36±4,30	11,02	5,50	2,54	4,30±0,87	4,79	4,81	3,30
фенофибрат	0,86±0,40	0,68	0,58	1,31	1,42±0,41	0,94	1,70	1,60
эзетимиб	1,61±0,84	0,90	1,38	2,54	2,18±1,18	3,14	0,86	2,53
моксонидин	29,40±2,08	30,13	31,02	27,05	27,25±4,39	24,10	32,26	25,38
доксазозин	1,51±0,21	1,28	1,70	1,54	1,09±0,22	1,02	1,34	0,92
рилменидин	0,09±0,08	0,02	0,18	0,09	0,22±0,08	0,31	0,19	0,16
Фиксированные комбинации	9,92±0,71	10,05	9,15	10,56	14,36±0,24	14,60	14,12	14,37
Ингибиторы апф + диуретик	3,54±0,64	4,28	3,18	3,16	5,15±0,96	6,23	4,81	4,41
каптоприл + гидрохлоротиазид	2,42±0,96	3,52	1,98	1,76	0,24±0,05	0,26	0,19	0,28
лизиноприл + гидрохлоротиазид	1,70±0,41	1,32	1,64	2,14	1,68±0,55	1,04	1,96	2,03

периндоприл + индапамид	50,11±15,96	33,95	50,51	65,86	67,35±6,01	62,53	65,44	74,08
рамииприл + гидрохлоротиазид	1,70±0,45	1,39	1,50	2,22	2,08±0,25	1,96	2,37	1,91
хинаприл + гидрохлоротиазид	0,16±0,15	0,18	0,30	0,00	0,63±0,57	0,78	1,11	0,00
эналаприл + гидрохлоротиазид	39,39±15,19	54,67	39,22	24,29	24,84±6,15	30,68	25,43	18,42
эналаприл + индапамид	4,09±1,11	4,97	4,47	2,84	2,34±0,44	2,74	2,41	1,86
лизиноприл + индапамид	0,34±0,36	0,00	0,30	0,72	0,54±0,48	0,00	0,93	0,69
рамиприл + индапамид	0,13±0,10	0,00	0,08	0,19	0,29±0,38	0,00	0,15	0,72
Ингибиторы АПФ + β-адреноблокатор	0,05±0,05	0,00	0,04	0,10	0,11±0,11	0,00	0,11	0,22
бисопролол + периндоприл	100,00±0,00	100,00	100,00	100,00	100,00±0,00	0,00	100,00	100,00
Ингибиторы АПФ + блокатор кальциевых каналов	0,93±0,32	0,67	0,83	1,29	1,87±0,19	2,08	1,75	1,77
амлодипин + лизиноприл	22,14±0,38	21,81	22,04	22,56	16,11±1,35	14,84	17,53	15,95
амлодипин + периндоприл	67,30±3,56	70,60	63,52	67,78	76,06±2,57	73,44	76,18	78,57
амлодипин + рамиприл	7,76±4,07	4,68	12,37	6,21	5,34±1,84	7,42	3,92	4,67
трандолаприл + верапамил	0,35±0,37	0,32	0,74	0,00	2,13±2,15	4,30	2,09	0,00
эналаприл + нитрендипин	0,77±1,29	2,26	0,05	0,00	0,05±0,07	0,00	0,02	0,13
эналаприл + лерканидипин	1,69±1,61	0,32	1,28	3,46	0,31±0,34	0,00	0,26	0,68
Блокаторы рецепторов ангиотен- зина II + диуретик	3,00±0,09	2,99	2,92	3,09	3,96±0,20	3,73	4,10	4,04
азилсартан + хлорталидон	14,91±11,65	4,86	12,18	27,68	19,90±7,62	14,41	16,69	28,60
валсартан + гидрохлоротиазид	20,05±9,94	31,15	17,02	11,98	21,87±4,20	24,02	24,57	17,03
ирбесартан + гидрохлоротиазид	2,16±0,40	1,70	2,40	2,38	1,09±0,67	0,44	1,05	1,78
кандесартан цилексетил + гидрохлоротиазид	1,44±0,71	0,65	1,63	2,04	2,25±0,82	0,00	1,67	2,83
лозартан + гидрохлоротиазид	51,90±10,11	58,55	56,89	40,27	45,82±9,46	54,59	47,08	35,79
олмесартана медоксомил + гидрохлоротиазид	0,86±0,72	0,18	0,79	1,61	0,83±0,38	0,44	0,86	1,20
эпросартан + гидрохлоротиазид	0,80±0,36	0,58	0,60	1,22	0,93±0,52	1,53	0,58	0,69
телмисартан + гидрохлоротиазид	7,88±5,28	2,32	8,50	12,82	8,07±3,78	4,59	7,52	12,09
Блокаторы рецепторов ангиотензина II + блокатор кальциевых каналов	1,22±0,12	1,32	1,08	1,26	1,41±0,14	1,25	1,49	1,48
валсартан + амлодипин	68,19±5,01	72,04	70,00	62,52	70,42±10,62	79,87	72,46	58,92
лозартан + амлодипин	19,05±5,67	24,92	18,63	13,61	13,63±3,56	10,39	17,45	13,06
олмесартана медоксомил + амлодипин	4,85±4,43	0,58	4,55	9,43	2,04±0,41	1,95	1,68	2,48
телмисартан + амлодипин	5,54±5,80	0,00	1,44	9,64	8,24±10,34	0,00	0,92	15,55
ирбесартан + амлодипин	4,22±1,55	2,46	5,38	4,80	8,43±1,37	7,79	7,49	9,99
β-адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов	0,09±0,02	0,08	0,08	0,11	0,16±0,01	0,17	0,16	0,16
атенолол + амлодипин	3,86±3,97	0,00	1,05	6,67	2,05±1,22	0,00	1,19	2,91
бисопролол + амлодипин	84,24±8,17	93,51	81,15	78,07	83,32±10,54	71,43	91,53	86,99
фелодипин + метопролол	11,15±6,58	3,90	16,75	12,81	15,09±11,72	28,57	7,28	9,42
небиволол + амлодипин	2,03±0,86	2,60	1,05	2,46	0,23±0,39	0,00	0,00	0,68
β-адреноблокаторы + диуретик	0,47±0,04	0,50	0,48	0,42	0,53±0,11	0,63	0,55	0,41
атенолол + хлорталидон	86,69±3,38	84,63	90,59	84,85	87,58±9,65	98,72	82,12	81,91
бисопролол + гидрохлоротиазид	13,09±3,28	15,37	9,33	14,58	12,24±9,49	1,28	17,88	17,55
небиволол + гидрохлоротиазид	0,33±0,35	0,00	0,08	0,58	0,54±н/п	0,00	0,00	0,54
Блокатор кальциевых каналов + диуретик	0,03±0,01	0,00	0,02	0,04	0,09±0,04	0,04	0,09	0,12
амлодипин + индапамид	100,00±0,00	100,00	100,00	100,00	100,00±0,00	100,00	100,00	100,00
Статин + блокатор кальциевых каналов	0,00±0,00	0,00	0,00	0,00	0,01±0,00	0,01	0,01	0,01
амлодипин + аторвастатин	100,00±0,00	100,00	100,00	100,00	100,00±0,00	100,00	100,00	100,00
Иное	0,06±0,07	0,00	0,01	0,11	0,14±0,12	0,00	0,05	0,22
эзетимб + розувастатин	100,00±0,00	0,00	100,00	100,00	100,00±0,00	0,00	100,00	100,00
Фиксированные тройные и более комбинации	0,56±0,39	0,20	0,50	0,98	0,99±0,53	0,46	1,00	1,51
амлодипин + индапамид+ периндоприл	64,67±1,86	64,52	66,61	62,89	58,01±5,43	51,79	60,45	61,80
амлодипин + индапамид + лизиноприл	4,13±0,21	0,00	3,98	4,28	2,71±0,91	0,00	2,07	3,35
амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид	25,39±0,68	24,73	25,35	26,08	34,40±12,18	48,21	29,76	25,21
амлодипин + лизиноприл + розувастатин	6,62±3,67	10,75	3,74	5,37	6,75±0,52	0,00	7,11	6,38
индапамид + периндоприл + розувастатин	0,57±0,72	0	0,32	1,38	1,29±1,74	0,00	0,60	3,27

Примечания. * Для каждой фармакотерапевтической группы указаны доли от общего объема реализации в упаковках, для МНН приведена доля в общей структуре объема реализации в разрезе фармакотерапевтической группы.

Таблица 2 / Table 2

Наиболее востребованные АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка в субъектах РФ в 2022 г.

The most demanded antihypertensives: in the retail sector of the pharmaceutical market in Moscow and St. Petersburg in 2022

ТОР-10 монопрепаратов АГЛП	
Москва	Санкт-Петербург
амлодипин (9,86%)	амлодипин (11,67%)
эналаприл (9,41%)	аторвастатин (7,84%)
лозартан (8,77%)	бисопролол (7,67%)
розувастатин (8,41%)	розувастатин (7,17%)
бисопролол (8,19%)	лозартан (6,76%)
аторвастатин (7,05%)	эналаприл (6,68%)
моксонидин (4,54%)	периндоприл (6,17%)
периндоприл (4,49%)	моксонидин (4,07%)
индапамид (4,07%)	индапамид (3,66%)
валсартан (2,93%)	валсартан (3,36%)
ТОР-10 фиксированных комбинаций АГЛП	
Москва	Санкт-Петербург
периндоприл + индапамид (2,13%)	периндоприл + индапамид (3,51%)
лозартан + гидрохлортиазид (2,00%)	лозартан + гидрохлортиазид (2,41%)
валсартан + амлодипин (1,11%)	амлодипин + периндоприл (1,44%)
амлодипин + периндоприл (1,06%)	валсартан + амлодипин (1,18%)
азилсартан + хлорталидон (0,78%)	валсартан + гидрохлортиазид (1,06%)
эналаприл + гидрохлортиазид (0,72%)	амлодипин + индапамид + периндоприл (1,05%)
амлодипин + индапамид + периндоприл (0,70%)	азилсартан + хлорталидон (1,03%)
телмисартан + гидрохлортиазид (0,54%)	эналаприл + гидрохлортиазид (0,78%)
валсартан + гидрохлортиазид (0,53%)	телмисартан + гидрохлортиазид (0,71%)
атенолол + хлорталидон (0,31%)	амлодипин + индапамид + лизиноприл (0,46%)

приобретались приблизительно в 8–10%, реже всего среди монопрепаратов предпочтение отдавалось тиазидовым диуретиками – менее 7%. Низкая востребованность последних может быть связана с наличием нежелательных побочных эффектов, а также применением их преимущественно в виде комбинаций с другими АГЛП.

В подгруппе фиксированных комбинаций в обоих городах наиболее востребованной является комбинация МНН ингибиторов АПФ с диуретиками, в Санкт-Петербурге она востребована в 5,15% случаев – это несколько чаще, чем в Москве (3,54%). Причем в обоих субъектах РФ в период с 2018 года по 2022 год отмечается тенденция к снижению востребованности данной группы ЛП. В Москве этот показатель снизился с 4,28% до 3,16%, в Санкт-Петербурге – с 6,23% до 4,41%. На наш взгляд, это может быть связано с появлением на фармацевтическом рынке более современных комбинированных АГЛП, состоящих из трех компонентов и более. Их доля в общей структуре реализации АГЛП возросла в Москве с 0,2% до 0,98%, в Санкт-Петербурге – с 0,46% до 1,51%. Вместе с тем данный показатель в настоящее время остается ничтожно мал, хотя современные научные исследования в области кардиологии подтверждают, что применение многокомпонентных фиксированных комбинаций позволяет повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность антигипертензивной терапии [11–13].

На следующем этапе исследования на примере 2022 года были установлены наиболее востребованные АГЛП в розничном секторе фармацевтического

рынка Москвы и Санкт-Петербурга по количеству реализованных DDD (установленных суточных доз) в среднем на 1 аптечную организацию (таблица 2).

На следующем этапе исследования с помощью корреляционного анализа установлено наличие взаимосвязей между объемами реализации ЛП в натуральном выражении (в упаковках), применяемых при АГ, в Москве и Санкт-Петербурге за период 2018–2022 гг., и показателями численности населения и заболеваемости БСК в каждом субъекте РФ. Примеры, характеризующиеся наиболее выраженной корреляционной взаимосвязью, представлены в таблице 3. На фоне возрастания численности населения (X_1) и заболеваемости БСК (X_2) чаще всего наблюдается рост потребления ЛП рассматриваемой группы (Y).

Результаты исследования легли в основу разработки методических рекомендаций по совершенствованию лекарственного обеспечения пациентов с АГ, в состав которых входят: образова-

тельная программа для медицинских и фармацевтических специалистов для изучения современного ассортимента АГЛП; программа ДПО «Актуальные аспекты назначения и отпуска ЛП, назначаемых при АГ»; алгоритмы назначений АГЛП и фармацевтического консультирования амбулаторных пациентов с АГ.

Кроме того, результаты исследования включены в состав базы данных товарного ассортимента АГЛП и могут быть использованы фармацевтическими организациями оптовой торговли и аптечными организациями для определения потребности в закупке ЛП анализируемой группы, а также фармацевтическими предприятиями для расширения ассортиментной линейки новых современных ЛП.

Таблица 3 / Table 3

Зависимость объемов потребления лекарственных препаратов, применяемых при артериальной гипертензии, от численности населения и заболеваемости БСК в Москве за период 2018–2022 гг.

The correlation between the consumption of antihypertensives and the population size and the incidence of CSD in Moscow for the period of 2018–2022

№	Наименование Группы/МНН ЛП	Регрессионная и факторная модели	Статистическая оценка моделей
1	Статины	$Y = -157,39 - X_1 + X_2$	$R = 0,99329214$ $R^2 = 0,98662928$ Скоррект. $R^2 = 0,97771546$ $F(2,3) = 110,69$ $p < 0,00155$
2	Трандолаприл + верапамил	$Y = 31,31485 - X_1 - X_2$	$R = 0,99373773$ $R^2 = 0,98751467$ Скоррект. $R^2 = 0,97919112$ $F(2,3) = 118,64$ $p < 0,00140$
3	Эналаприл + нитрендипин	$Y = 1,267872 - X_1 + X_2$	$R = 0,96300817$ $R^2 = 0,92738474$ Скоррект. $R^2 = 0,87897457$ $F(2,3) = 19,157$ $p < 0,01957$

ВЫВОДЫ

1. Изучены особенности популяционного потребления ЛП, назначаемых при АГ, в Москве и Санкт-Петербурге за период с 2018 года по 2022 год. В Москве ассортимент реализуемых АГЛП представлен 46 МНН монопрепаратов АГЛП и 44 сочетаниями МНН в виде фиксированных комбинаций, 439 ТН и 1632 номенклатурными позициями, в Санкт-Петербурге – 46 МНН монопрепаратов и 44 фиксированными комбинациями МНН, 420 ТН и 1590 номенклатурными позициями.

2. Монопрепараты преобладают в структуре реализации АГЛП обоих субъектов РФ (90,08% и 85,64%).

3. В Москве лидерами потребления среди монопрепаратов АГЛП являются ингибиторы АПФ (26,62%), в Санкт-Петербурге – β -адреноблокаторы (25,67%).

4. В подгруппе фиксированных комбинаций в обоих субъектах РФ наиболее востребованы ингибиторы АПФ в сочетании с диуретиками, на долю которых приходится 3,54% и 5,15% в структуре продаж АГЛП в Москве и в Санкт-Петербурге соответственно.

5. Составлены рейтинги наиболее востребованных монопрепаратов и фиксированных комбинаций АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка Москвы и Санкт-Петербурга.

6. Установлено наличие зависимости между объемами реализации ЛП в натуральном выражении (в упаковках), назначаемых при АГ, в Москве и Санкт-Петербурге за период 2018–2022 гг., численностью населения и заболеваемостью БСК рассматриваемых субъектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
2. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131-142. (In Russ.). [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):131-142]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>
3. Chazova IE, Zhernakova YuV. On behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.). [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
5. *More than 700 million people with untreated hypertension. Number of people living with hypertension has doubled to 1.28 billion since 1990*. World Health Organization. 2021. <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
6. *Mortality by major causes of death*. Russian Statistical Yearbook, 2021. [Смертность по основным классам причин смерти. Российский статистический ежегодник. 2021. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegovnik_2021.pdf
7. *The top 10 causes of death*. World Health Organization. 2022. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
8. Petrukchina IK, Yagudina RI, Egorova GA, et al. Analysis of main indicators for implementing the essential drugs program for the population of the Samara Region. *Pharmacy*. 2019;68:33-41. (In Russ.). [Петрухина И.К., Ягудина Р.И., Егорова Г.А., и др. Анализ основных индикативных показателей реализации программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами населения Самарской области. *Фармация*. 2019;68(1):33-41]. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-01-05>
9. Belousov DYU, Cheberda AE. Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(1):34-41. (In Russ.). [Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):34-41].
10. Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YuA. Pharmacoepidemiology: from theory to practice. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):33-39. (In Russ.). [Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):33-39].
11. Mubarakshina OA, Somova MN, Batishcheva GA. Modern combination antihypertensive pharmacotherapy. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):30-33. (In Russ.). [Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Современная комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):30-33]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2018.4.180149>
12. Morozova TE. Combined antihypertensive therapy in the light of modern recommendations: strategy of one tablet. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):92-96. (In Russ.). [Морозова Т.Е. Комбинированная антигипертензивная терапия в свете современных рекомендаций: стратегия одной таблетки. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):92-96]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2018.4.180110>
13. Chazova IE, Aksenova AV, Zhernakova YuV. "Polypill" conception in modern cardiology. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):6-7. (In Russ.). [Чазова И.Е., Аксенова А.В., Жернакова Ю.В. Концепция «полипилл» в современной кардиологии. *Системные гипертензии*. 2018;15(4):6-7]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2018.4.180116>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
<p>Участие авторов. П.Р. Блинкова – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста статьи. И.К. Петрухина – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка текста статьи. П.А. Лебедев – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Т.К. Рязанова – статистическая обработка данных, анализ полученных данных. Е.П. Глудунова – статистическая обработка данных, анализ полученных данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.</p>	<p>Contribution of individual authors. P.R. Blinkova – was responsible for the development of study concept and design, scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. I.K. Petrukina – managed the development of the study concept and design, wrote the first draft of the manuscript. P.A. Lebedev – managed the development of the study concept and design, detailed manuscript editing and revision. T.K. Ryazanova, E.P. Gladunova – performed the scientific data statistical processing and analysis. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.</p>
<p>Автор для переписки Блинкова Полина Романовна Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Гагарина, 16а, г. Самара, Россия, 443079. E-mail: p.r.blinkova@samsmu.ru</p>	<p>Corresponding Author Polina R. Blinkova Address: Samara State Medical University, 16a Gagarina st., Samara, Russia, 443079. E-mail: p.r.blinkova@samsmu.ru</p>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОТПУСКАЕМЫХ БЕСПЛАТНО ИЛИ СО СКИДКОЙ

Л.П. Устинова¹, И.А. Филина^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (Белгород, Россия)

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» (Орел, Россия)

Для цитирования: Устинова Л.П., Филина И.А. Сравнительный анализ потребления противоэпилептических лекарственных препаратов, отпускаемых бесплатно или со скидкой. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):52-58. <https://doi.org/10.35693/AVP321285>

■ Сведения об авторах

Устинова Л.П. – аспирант кафедры управления и экономики фармации института фармации, химии и биологии.

<https://orcid.org/0000-0001-8966-0766> E-mail: luda.ust-19@yandex.ru

Филина И.А. – д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации; профессор кафедры управления и экономики фармации института фармации, химии и биологии. <https://orcid.org/0000-0002-4227-5059> E-mail: iafilina@yandex.ru

Получено: 13.03.2023

Одобрено: 03.07.2023

Опубликовано: 14.04.2024

■ Аннотация

Цель – провести сравнительный анализ структуры потребления противоэпилептических лекарственных препаратов, отпускаемых бесплатно или со скидкой, за период 2017–2021 гг. на уровне региона.

Материал и методы. Информационную базу составили труды отечественных и зарубежных ученых в области льготного лекарственного обеспечения, а также нормативно-правовая и организационная документация по фармацевтической деятельности. Были проанализированы льготные рецепты, выписанные за период 2017–2021 гг. в Орловской области. Для оценки потребления была использована методология УСД/АТХ.

Результаты. Выявлено, что льготные противоэпилептические лекарственные препараты в основном принимают лица в возрасте 40–64 лет. В 2017–2018 гг. противоэпилептические лекарственные препараты больше потребляли женщины, в 2019–2021 гг. – мужчины. Большую часть потребителей противоэпилептических лекарственных средств составляют федеральные льготники, в основном являющиеся инвалидами II группы. Самое высокое значение потребления среди топ-5 МНН противоэпилептических лекарственных препаратов за исследуемый период наблюдается для фенобарбитала. Для препаратов вальпроевой кислоты, топирамата и карбамазепина характерна динамика увеличения потребления на протяжении всего исследуемого периода. Для бензобарбитала выявлена картина стабильности потребления.

Выводы. Анализ структуры потребления противоэпилептических лекарственных препаратов в рамках программы льготного лекарственного обеспечения населения с применением методологии УСД/АТХ позволяет выявить объективные данные о динамике потребления противоэпилептических лекарственных препаратов различных поколений. Чтобы сократить потребление препаратов с неблагоприятным профилем безопасности, необходимо проводить обучающие семинары для врачей соответствующего профиля.

■ **Ключевые слова:** противоэпилептические лекарственные препараты, льготные категории граждан, сравнительный анализ потребления, методология УСД/АТХ.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ЛП – лекарственный препарат; МНН – международное непатентованное наименование; ПЭП – противоэпилептический препарат; УСД – установленная суточная доза.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTI-SEIZURE DRUGS CONSUMPTION RELEASED FOR FREE OR WITH A DISCOUNT

Lyudmila P. Ustinova¹, Irina A. Filina^{1,2}

¹Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

²Orel State University named after I.S. Turgenev (Orel, Russia)

Citation: Ustinova LP, Filina IA. A comparative analysis of anti-seizure drugs consumption released for free or with a discount. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2024;24(1):52-58. <https://doi.org/10.35693/AVP321285>

■ Information about authors

Lyudmila P. Ustinova – a postgraduate student of the Department of Management and Economics of Pharmacy of the Institute of Pharmacy, Chemistry and Biology. <https://orcid.org/0000-0001-8966-0766> E-mail: luda.ust-19@yandex.ru

Irina A. Filina – PhD, Associate professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy; Professor of the Department of Pharmacy Management and Economics of the Institute of Pharmacy, Chemistry and Biology. <https://orcid.org/0000-0002-4227-5059> E-mail: iafilina@yandex.ru

Received: 13.03.2023

Accepted: 03.07.2023

Published: 14.04.2024

Abstract

Aim – to conduct a comparative analysis of the structure of consumption of anti-seizure drugs dispensed free of charge or at a discount for the period of 2017–2021 at the regional level.

Material and methods. The data was collected from the works of domestic and foreign scientists in the field of preferential drug provision, as well as regulatory and organizational documentation on pharmaceutical activities. Preferential prescriptions issued for the period from 2017 to 2021 in the Orel region were analyzed. The ATC/DDD methodology was used to estimate the consumption.

Results. It was revealed that preferential anti-seizure drugs were mainly taken by people aged 40–64 years. In 2017–2018, the consumption of anticonvulsants was higher in women. In 2019–2021, the consumption level was higher in men. Most of the anti-seizure drugs consumers were federal beneficiaries, usually disabled people of group II. The highest value of consumption among the top 5 INNs of antiepileptic drugs during the study period was observed for phenobarbital. The drugs containing valproic acid, topiramate and carbamazepine were characterized by increasing consumption throughout the study period. For benzobarbital, a pattern of consumption stability was revealed.

Conclusion. The ATC/DDD analysis of the consumption structure for anti-seizure drugs within the program of subsidized drug provision for the population made it possible to identify the objective data on the dynamics of consumption for various generations. In order to reduce the consumption of drugs with an unfavorable safety profile, it is necessary to conduct training seminars for doctors of the relevant profile.

Keywords: anti-seizure drugs, preferential categories of citizens, consumption comparative analysis, ATC/DDD methodology.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Более 50 млн человек во всем мире страдают эпилепсией [1]. Согласно официальной статистике Минздрава России, на 2012 год общая распространенность эпилепсии составила 243 больных на 100 тыс. человек, а общее количество зарегистрированных больных эпилепсией в России составило 347 304 человека, из которых 35% – дети до 18 лет. На протяжении 2005–2012 гг. больные эпилепсией в среднем составляли 0,2% населения России. Распространенность эпилепсии в мире составляет 5–10 случаев на 1000 населения [2].

По Международной классификации болезней (МКБ-10), эпилепсия относится к классу G00–G99 КЛАСС VI «Болезни нервной системы». Эпилепсия представляет собой хроническое неинфекционное расстройство деятельности мозга, которому подвержены люди всех возрастов. В современных условиях лечение противоэpileптических лекарственными препаратами предполагает определенные критерии их выбора. Такие препараты должны назначаться строго в соответствии с формой заболевания, типом эпилептических приступов, с учетом спектра эффективности и специфичности, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, соотношения эффективности и переносимости. Главной направленностью таких требований является не только купирование приступов. Основным приоритетом терапии является качество жизни больного – его гармоничное физическое, психическое и социальное благополучие [3–5].

Право на бесплатную медицинскую помощь входит в число конституционно защищаемых ценностей и является неотъемлемым и неотчуждаемым благом, принадлежащим каждому от рождения. Это фундаментальное, отправное законодательное положение (юридическое установление), базовое для всей системы конкретных прав и свобод, закрепленных за человеком в сфере здравоохранения, обладающее наивысшей юридической силой [6–10].

Большая часть наших граждан реализует свое право на бесплатное лекарственное обеспечение в соответствии с законодательными гарантиями в общем правовом режиме по программам обязательного медицинского страхования. Наряду с общим правовым режимом можно выделить также специальный правовой режим лекарственного обеспечения по признаку наличия у граждан того или иного заболевания, либо определенного правового статуса [11–14]. В рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи пациенты с диагнозом «эпилепсия» имеют право на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами из средств как федерального, так и регионального бюджетов в рамках территориальной программы государственных гарантий.

Программа дополнительного лекарственного обеспечения, позволяющая пациентам получить доступ к современным лекарственным препаратам, базируется на целом ряде законодательных, нормативно-правовых и организационных документов [15, 16]. Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей бесплатно, был установлен Постановлением Правительства РФ №890¹.

С начала 2023 года на конец мая в Орловской области обслужено 191 777 льготных рецептов (в 2022 году за аналогичный период было обслужено 149 673 рецепта). Из них по федеральной льготе – 58 413 рецептов на сумму, превышающую 115 млн рублей (в 2022 году – 43 192 рецепта на сумму 77 млн рублей), по региональной льготе – 130 693 рецепта на сумму свыше 283 млн рублей (в 2022 году – 103 934 рецепта на сумму 204 млн рублей).

В 2023 году на обеспечение льготников лекарствами предусмотрено свыше 1 млрд рублей. Закупка лекарственных препаратов в 2023 году с учетом лекарственных форм и дозировок осуществляется региональным департаментом здравоохранения более чем по 1430 наименованиям².

¹Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Available at: <https://base.garant.ru/101268/>

²В Орловской области увеличилось количество пациентов, обеспеченных льготными лекарствами. Портал Орловской области – публичный информационный центр. (28.05.2023). Available at: <https://orel-region.ru/index.php/images/baners/index.php?head=1&unit=32837>

С помощью анализа использования лекарств можно определить, соответствует ли общая сумма расходов на лекарства установленному бюджету, связан ли перерасход или недостаточное освоение бюджета с какими-либо определенными препаратами или согласуется ли использование лекарственных средств с ожидаемой или желаемой эффективностью лечения.

ЦЕЛЬ

Проанализировать структуру потребления ПЭП в зависимости от источника финансирования, демографического признака, социального статуса пациентов, получающих льготные ЛП, выписанные за период с 2017 по 2021 гг. в Орловской области, с помощью методологии УСД/АТХ.

Задачи данного исследования:

- 1) провести анализ потребления ПЭП, получаемых бесплатно или со скидкой, в зависимости от пола, возраста и источника финансирования;
- 2) провести сравнительную характеристику пациентов, получающих противоэпилептические лекарственные препараты бесплатно или со скидкой по коду категории граждан;
- 3) выявить общее количество бесплатных рецептов, выписанных за период 2017–2021 гг., на противоэпилептические ЛП;
- 4) определить число выписанных рецептов для каждого МНН противоэпилептических лекарственных препаратов, отпускаемых бесплатно или со скидкой;
- 5) провести расчет количества использованных установленных суточных доз на 1000 льготополучателей в сутки (УСД/1000 льготополучателей в сутки) для МНН, наиболее часто выписываемых врачами за исследуемый период, определить их структуру потребления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Была сделана выборка льготных рецептов на противоэпилептические ЛП, выписанных за счет средств федерального и регионального бюджетов жителей Орловской области за период 2017–2021 гг., которая проводилась на базе аптеки ГУП Орловской области «Орелфармация». Нами был проведен ретроспективный анализ 7057 льготных рецептов со 100% оплатой, которые выписаны пациентам БУЗ «Орловский психоневрологический диспансер», изучены материалы отчетности медицинского информационно-аналитического центра Орловской области. Обработка результатов осуществлялась с применением методов статистического анализа и машинного обучения. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (ООО «Статтех», Россия). Работа выполнена с соблюдением этических принципов и норм.

Сравнительный анализ проводили для 5 МНН, ЛП которых входят в перечень ЖНВЛП, по которым было выписано наибольшее число льготных рецептов, с учетом их различных дозировок (2017 год – 87,7%; 2018 год – 83,5%; 2019 год – 83,4%; 2020 год – 82,6%; 2021 год – 81,4%). Для каждого из этих МНН был проведен расчет количества использованных установленных суточных доз на 1000 льготополучателей в сутки (УСД/1000 льготополучателей

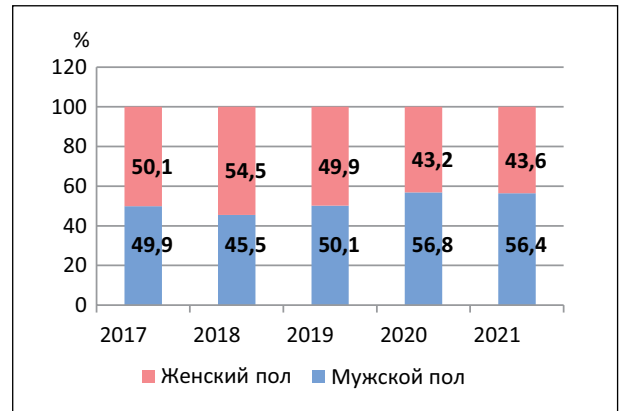


Рисунок 1. Процентное соотношение по признаку «Пол» пациентов, получающих противоэпилептические лекарственные препараты бесплатно или со скидкой за период 2017–2021 гг.

Figure 1. Percentage by gender of patients receiving free or discounted antiepileptic drugs for the period of 2017–2021.

в сутки). Нами была использована методология УСД/АТХ. В качестве унифицированной единицы измерения выступает УСД, отражающая установленную на международном уровне стандартную величину «предполагаемой средней поддерживающей суточной дозы лекарственного средства, используемого по своему основному назначению». Для расчета были необходимы дозировка препарата, предоставленное количество в упаковке и число упаковок (произведение этих значений необходимо умножить на 1000 – числитель), а также УСД, число людей в регионе и число дней в заданном временном периоде (произведение этих значений – знаменатель). Для определения значения УСД/1000 льготополучателей в сутки для каждого МНН необходимо полученный числитель разделить на полученный знаменатель [17, 18]. Величина УСД взята с веб-сайта Центра по сотрудничеству с ВОЗ в области методологии статистики лекарственных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2017 по 2021 гг. нами был проведен анализ потребления льготных ПЭП в зависимости от пола (**рисунок 1**). Статистически значимых различий по полу в отношении потребления ПЭП за исследуемый период установлено не было ($p > 0,05$), однако выявлено, что больше всего льготных рецептов на противоэпилептические лекарственные препараты было выписано пациентам женского пола в 2018 году – 54,5%, а меньше всего в 2020 году – 43,2%. Пациентам мужского пола больше всего таких рецептов было выписано в 2020 году – 56,8%, а меньше всего в 2018 году – 45,5%. За период 2017–2021 гг. наблюдается тенденция к снижению числа пациентов женского пола, а число пациентов мужского пола, наоборот, увеличивается.

На **рисунке 2** представлен анализ потребления ПЭП, получаемых бесплатно или со скидкой, за период 2017–2021 гг. в зависимости от возраста. Статистически значимых различий по возрасту в отношении потребления ПЭП за исследуемый период установлено не было ($p > 0,05$),

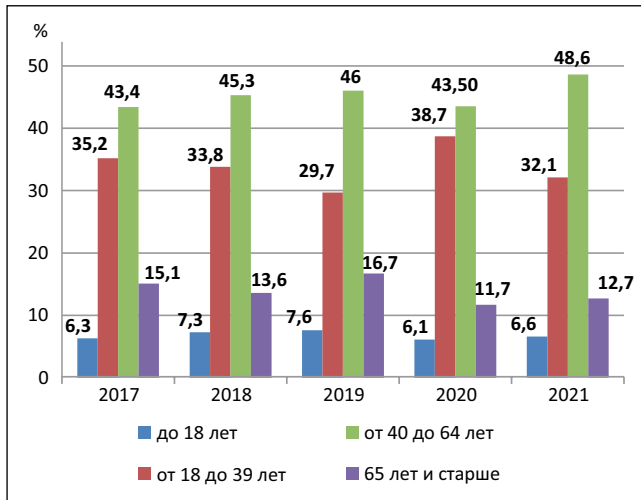


Рисунок 2. Процентное соотношение по признаку «Возраст» пациентов, получающих противозипептические лекарственные препараты бесплатно или со скидкой за период 2017–2021 гг.

Figure 2. Percentage by age of patients receiving antiepileptic drugs free of charge or at a discount for the period of 2017–2021.

однако выявлено, что большая часть пациентов, получающих противозипептические ЛП бесплатно или со скидкой, представлена в возрасте от 40 до 64 лет, эти значения варьируют от 43,4% до 48,6%. Меньшую долю пациентов за данный временной промежуток составили пациенты в возрасте до 18 лет, и их значения составляют от 6,1% до 7,6%. Пациенты в возрасте от 18 до 39 лет составляют весомую часть всех пациентов, где значения этой группы варьируют от 29,7% до 38,7%. Значения группы пациентов в возрасте 65 лет и старше менялись от 11,7% до 16,7%.

Также был проведен анализ потребления льготных ПЭП в зависимости от источника финансирования (рисунок 3).

Статистически значимых различий в отношении источника финансирования за исследуемый период установлено не было ($p > 0,05$), однако выявлено, что больше всего противозипептических лекарственных препаратов за исследуемый период было получено пациентами за счет средств федерального бюджета. Самый высокий

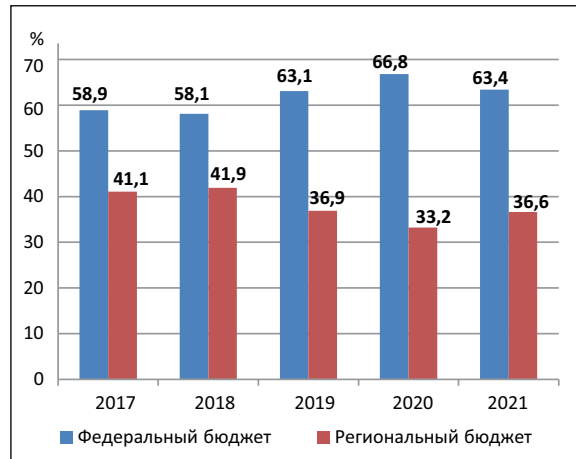


Рисунок 3. Процентное соотношение по признаку «Источник финансирования» пациентов, получающих противозипептические лекарственные препараты бесплатно или со скидкой за период 2017–2021 гг.

Figure 3. Percentage of patients receiving antiepileptic drugs free of charge or at a discount for the period of 2017–2021 according to the criterion "Source of financing".

показатель характерен для 2020 года – 66,8%, а самый низкий в 2018 году – 58,1%. Региональный бюджет составляет меньшую долю финансирования на протяжении всех исследуемых пяти лет. Здесь самый высокий показатель характерен для 2018 года – 41,9%, а самый низкий для 2020 года – 33,2%. При этом наблюдается тенденция увеличения числа выписанных рецептов с ПЭП федеральным льготникам, где большая часть представлена инвалидами II группы (код категории граждан – «082»). Также наблюдается тенденция к увеличению числа инвалидов III группы (код категории граждан – «081»). Для инвалидов I группы (код категории граждан – «083») самый высокий показатель характерен в 2021 году – 25,8%, а самый низкий в 2019 году – 15,8%. Меньшую долю пациентов занимает категории «084» (дети-инвалиды), «030» (ветераны боевых действий) и «140» (несовершеннолетние узники концлагерей, признанные инвалидами). Категория «010» (инвалиды войны) составляет всего лишь 0,7% только в 2018 году. Среди пациентов, получающих льготные ПЭП за счет средств регионального бюджета, самый большой процент на протяжении всех

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика пациентов, получающих противозипептические лекарственные препараты бесплатно или со скидкой по коду категории граждан за период 2017–2021 гг.

Comparative characteristics of patients receiving antiepileptic drugs free of charge or at a discount according to the category code of citizens for the period of 2017–2021

	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год	2021 год
Код категории граждан	Федеральный бюджет – 58,9% «081» – 7,10% «082» – 59,50% «083» – 17,10% «030» – 2,30% «140» – 4,40% «084» – 9,60% Региональный бюджет – 41,1% «533» – 92,20% «535» – 7,60% «522» – 0,20%	Федеральный бюджет – 58,10% «081» – 11,70% «082» – 53% «083» – 17,40% «030» – 2,10% «140» – 4,10% «084» – 11% «010» – 0,70% Региональный бюджет – 41,90% «533» – 88,50% «535» – 9,80% «522» – 1,30% «517» – 0,40%	Федеральный бюджет – 63,10% «081» – 15,40% «082» – 50,30% «083» – 15,80% «030» – 3,30% «140» – 3,60% «084» – 11,60% Региональный бюджет – 36,90% «533» – 90,80% «535» – 8,70% «522» – 0,30% «517» – 0,20%	Федеральный бюджет – 66,80% «081» – 15,00% «082» – 50,70% «083» – 22,10% «030» – 2,70% «140» – 0,60% «084» – 8,90% Региональный бюджет – 33,20% «533» – 91,20% «535» – 8,80%	Федеральный бюджет – 63,40% «081» – 14,20% «082» – 47,60% «083» – 25,80% «030» – 3,00% «084» – 8,40% Региональный бюджет – 36,60% «533» – 88,60% «535» – 11,40%

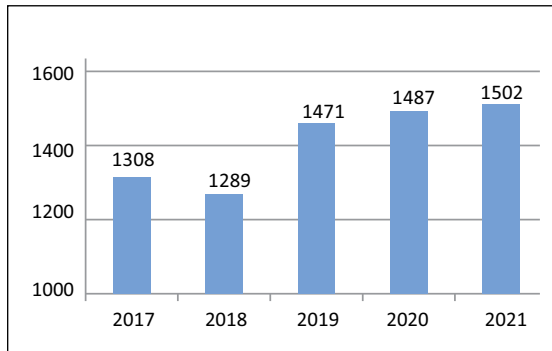


Рисунок 4. Общее количество бесплатных рецептов, выписанных за период 2017–2021 гг. на противоэпилептические лекарственные препараты.

Figure 4. Total number of free prescriptions issued for the period of 2017–2021 for antiepileptic drugs.

пяти лет составляет категория «533» (психические заболевания). Меньшую долю пациентов составляют категории «535» (шизофрения, эпилепсия), «522» (диабет) и «517» (бронхиальная астма). Данные представлены в таблице 1.

Согласно Федеральному закону РФ от 17.07.1999 №178, право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг имеют многие категории граждан, в том числе инвалиды. Все данные категории граждан имеют право на обеспечение в соответствии со стандартами медицинской помощи необходимыми лекарственными препаратами для медицинского применения в объеме не менее, чем это предусмотрено перечнем ЖНВЛП. Согласно Постановлению №890, инвалиды I, неработающие инвалиды II группы, дети-инвалиды в возрасте до 18 лет имеют право бесплатно получать все лекарственные препараты. Инвалиды III группы имеют право получать льготные ПЭП согласно своему диагнозу. Пациенты с диагнозом «шизофрения» и «эпилепсия», не являющиеся инвалидами, также имеют право на бесплатные лекарственные препараты.

Общее количество бесплатных рецептов, выписанных за период 2017–2021 гг. на противоэпилептические ЛП, представлено на рисунке 4.

Больше всего было выписано рецептов на ПЭП в 2021 году, а меньше всего – в 2018 году. Наблюдается тенденция к увеличению числа бесплатных рецептов с 2018 года по 2021 год.

Нами бы проведен анализ количества выписанных рецептов для каждого МНН ПЭП, отпускаемых бесплатно или со скидкой за период 2017–2021 гг. (таблица 2).

Из таблицы 2 видно, что большее число выписанных рецептов за период 2017–2021 гг. характерно для таких МНН, как карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, бензобарбитал и топирамат. Препараты этих пяти МНН назначались и выписывались врачами пациентам чаще по сравнению с другими представленными в таблице противоэпилептическими ЛП.

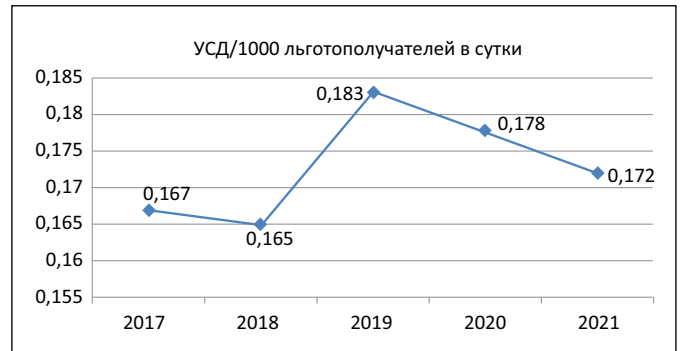


Рисунок 5. Потребление топ-5 МНН противоэпилептических лекарственных препаратов федеральными и региональными льготниками (УСД/1000 льготополучателей в сутки).

Figure 5. Consumption of the top 5 INN of antiepileptic drugs by federal and regional beneficiaries (DDD/1000 beneficiaries per day).

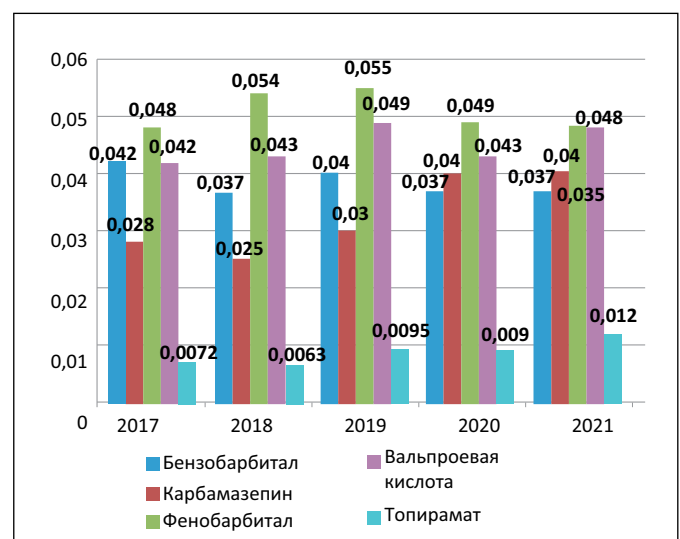


Рисунок 6. Структура потребления топ-5 противоэпилептических лекарственных препаратов льготополучателями в Орловской области за период 2017–2021 гг. (УСД/1000 льготополучателей в сутки).

Figure 6. Structure of consumption of the top 5 antiepileptic drugs by beneficiaries in the Orel region for the period 2017–2021 (DDD/1000 beneficiaries per day).

Таблица 2 / Table 2

Число выписанных рецептов для каждого МНН противоэпилептических лекарственных препаратов, отпускаемых бесплатно или со скидкой за период 2017–2021 гг. Number of prescriptions written for each INN of free or discounted antiepileptic drugs for the period of 2017–2021

Год	Бензобарбитал	Карбамазепин	Фенобарбитал	Вальпроевая кислота	Топирамат	Леветирцегам	Клоназепам	Ламотриджин	Оскарбамазепин	Перампанел	Зонисамид	Лакосамид
2017	136	400	169	350	92	53	24	60	15	9	0	0
2018	106	359	189	341	81	94	35	60	16	3	5	0
2019	128	426	189	368	116	95	51	80	16	0	0	2
2020	103	514	172	315	117	90	40	96	28	0	0	3
2021	102	510	127	358	132	107	39	95	35	0	0	4

Мы произвели расчет количества использованных установленных суточных доз (УСД) на 1000 льготополучателей в сутки (УСД/1000 льготополучателей в сутки) для пяти МНН, наиболее часто выписываемых врачами за исследуемый период (рисунок 5).

Установлено, что самое большое значение потребления характерно для 2019 года – 0,183 УСД/1000 льготополучателей в сутки. Потребление в 2021 году составило 94%, а в 2018 году – 90% от такового в 2019 году, в 2020 году эта величина составила 97% от такового в 2019 году (0,178 УСД/1000 льготополучателей в сутки). Величина потребления топ-5 МНН противоэпилептических ЛП федеральными и региональными льготниками за 2017 и 2018 годы практически одинаковая. Структура потребления каждого МНН из топ-5 ПЭП представлена на рисунке 6.

Согласно полученным данным, в 2017 году наиболее повышенный спрос характерен для фенobarбитала (0,048 УСД/1000 льготополучателей в сутки), а самый низкий показатель потребления у топирамата – 0,0072 УСД/1000 льготополучателей в сутки. В 2018 году для фенobarбитала характерно увеличение потребления на 11,1% (0,054 УСД/1000 льготополучателей в сутки), топирамат характеризуется небольшим снижением потребления – 0,0063 УСД/1000 льготополучателей в сутки. Количество вальпроевой кислоты практически не изменилось и составило 0,043 УСД/1000 льготополучателей в сутки. Потребление бензобарбитала и карбамазепина в 2018 году снизилось до значения 0,037 УСД/1000 льготополучателей и 0,025 УСД/1000 льготополучателей в сутки соответственно.

В 2019 году потребление фенobarбитала по-прежнему было самым высоким и составило 0,055 УСД/1000 льготополучателей в сутки, при этом оно значительно увеличилось по сравнению с 2017 годом – на 12,7%, а показатель топирамата вырос на 33,7% (0,0095 УСД/1000 льготополучателей в сутки) по сравнению с 2018 годом. Для бензобарбитала показатель потребления в 2019 году был больше на 7,5% по сравнению с предыдущим годом, но меньше на 4,8% по сравнению с 2017 годом. Для карбамазепина в 2019 году характерно увеличение потребления по сравнению с двумя предыдущими годами – 0,03 УСД/1000 льготополучателей в сутки. Вальпроевая кислота характеризуется самой высокой популярностью в 2019 году – 0,049 УСД/1000 льготополучателей в сутки, что больше на 14,3% и на 12,2% по сравнению с 2017 годом и 2018 годом соответственно.

В 2020 году практически все показатели потребления топ-5 ПЭП снизились по сравнению с 2019 годом, лишь для карбамазепина характерно увеличение на 25% (0,03 УСД/1000 льготополучателей в сутки). В 2021 году уровень потребления фенobarбитала был самым низким по сравнению с предыдущими годами и составил 0,035%, что меньше на 36,4% по сравнению с 2019 годом. При этом уровень потребления топирамата в 2021 году был самый высокий и составил 0,012 УСД/1000 льготополучателей в сутки. Значения потребления бензобарбитала и карбамазепина в 2021 году такие же, как и в 2020 году (0,037 УСД/1000 льготополучателей в сутки и 0,04 УСД/1000 льготополучателей в сутки соответственно). Уровень потребления вальпроевой кислоты за 2021 год по сравнению с 2020 годом вырос на 10,4%.

Таким образом, первые четыре года исследуемого периода лидирующую позицию по потреблению занимал фенobarбитал (от 28% до 33%). Бензобарбитал характеризуется стабильностью потребления за данный период времени (колебания его потребления составили от 22 до 25%). Динамикой увеличения потребления на протяжении 5 лет отличается топирамат: процент потребления его препаратов вырос с 4% до 7%. Потребление препаратов карбамазепина и вальпроевой кислоты также характеризуется ростом и варьируется от 15% до 23% и от 24% до 28% соответственно.

Согласно полученным данным, самым большим значением потребления противоэпилептических средств за 2017–2021 гг. характеризуются препараты фенobarбитала, а для бензобарбитала характерна картина стабильности потребления. На этот факт следует обратить внимание, так как для препаратов фенobarбитала характерна плохая переносимость и низкая безопасность, впрочем, как и для всех барбитуратов. Карбамазепин за исследуемый период отличается стабильным увеличением потребления, при этом характерно увеличение потребления препаратов как короткого, так и пролонгированного действия. Пролонгированные лекарственные формы позволяют поддерживать постоянную концентрацию действующего вещества в организме пациента, что снижает вероятность появления ночных приступов, а также уменьшает проявление побочных эффектов.

Уровень потребления препаратов вальпроевой кислоты за пять лет увеличился, что является положительной динамикой. Эти препараты являются препаратами выбора для лечения эпилепсии в том числе у детей. Назначают эти ЛП как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии для лечения эпилептических расстройств. Лекарственные препараты топирамата относятся к препаратам широкого спектра действия и могут назначаться при любых формах фокальной эпилепсии, но в то же время для них характерны побочные действия, ухудшающие память и психоэмоциональный статус пациента. При этом препараты топирамата входят в перечень часто выписываемых врачами МНН противоэпилептических лекарственных препаратов, потребляемых большими за последние пять лет, и потребление их характеризуется динамикой увеличения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ структуры потребления противоэпилептических ЛП в рамках программы льготного лекарственного обеспечения населения с применением методологии УСД/АТХ позволяет выявить объективные данные о доле противоэпилептических ЛП различных поколений. Для того чтобы сократить потребление препаратов с неблагоприятным профилем безопасности, необходимо проводить обучающие семинары для врачей соответствующего профиля.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Epilepsy: a public health imperative*. WHO. World Health Organization. 2019:171.
2. Avakyan GN. Issues of modern epileptology. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015;4:16-21. (In Russ.). [Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015;4:16-21]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021>

3. Gromov SA, Sivakova NA. Modern aspects of resolution of epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019;11(1):21-26. (In Russ.). [Громов С.А., Сивакова Н.А. Современные аспекты разрешения эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(1):21-26]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.21-26>
4. Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18 (9):925-936. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1328499>
5. Brodie MJ. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(9):82. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0678-x>
6. Chowdhury A, Martin J Brodie. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res*. 2016;119 (1):62-65. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2015.11.012>
7. Johannesen K, Marini C, Pfeffer S, et al. Phenotypic spectrum of GABRA1: from generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. *Neurol*. 2016;87(11):1140-1151. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003087>
8. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure*. 2017;44:48-52. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.005>
9. Lagae L, Villanueva V, Meador KJ, et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia*. 2016;57(7):1120-1129. <https://doi.org/10.1111/epi.13417>
10. Putilo NV, Volkova NS, Tsomartova FV, et al. *The right of citizens to drug provision*. М., 2017. (In Russ.). [Путило Н.В., Волкова Н.С., Цомартова Ф.В., и др. *Право граждан на лекарственное обеспечение*. М., 2017].
11. Gertsen AP, Rummyantsev VV, Iskanderova AA, Bakitova AA. Provision of patients with epilepsy with free drugs. *Russian Journal of Child Neurology*. 2019;14(4):43-56. (In Russ.). [Герцен А.П., Румянцев В.В., Искандерова А.А., Бакитова А.А. Обеспечение пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами. *Русский журнал детской неврологии*. 2019;14(4):43-56]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-14-4-43-56>
12. Feoktistova YuV, Poddubny EA, Maneeva ES, Eliseeva EV. Normative-legal and organizational bases of preferential drug provision for certain categories of citizens. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2018;21(4):120-127. (In Russ.). [Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Манеева Е.С., Елисеева Е.В. Нормативно-правовые и организационные основы льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(4):120-127].
13. Komarov IA, Aleksandrova OYu, Nagibin OA. Modern organization of drug provision of preferential categories of citizens. Federal and regional features. *Health manager*. 2019;5:53-60. (In Russ.). [Комаров И.А., Александрова О.Ю., Нагибин О.А. Современная организация лекарственного обеспечения льготных категорий граждан. Федеральные и региональные особенности. *Менеджер здравоохранения*. 2019;5:53-60].
14. Sura MV. Drug provision of the population on an outpatient basis at the expense of regional budgets within the framework of the implementation of territorial programs of state guarantees of free provision of medical care to citizens. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2017;3(29):41-52. (In Russ.). [Сура М.В. Лекарственное обеспечение населения в амбулаторных условиях за счет средств региональных бюджетов в рамках реализации территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017;3(29):41-52].
15. Malek N, Heath CA, Greene J. Review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:507-515. <https://doi.org/10.1111/ane.12703>
16. Sura MV. Restrictive drug lists. Legal regulation, functions performed, sources of funding, rules of formation. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2017;1(10):46-56. (In Russ.). [Сура М.В. Ограничительные перечни лекарственных препаратов. Нормативно-правовое регулирование, выполняемые функции, источники финансирования, правила формирования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2017;1(10):46-56]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2017.10.1.046-056>
17. Bochanova EN, Schneider NA, Zyryanov SK, et al. Evaluation of the consumption of antiepileptic drugs in outpatient practice. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016;25(3):90-92. (In Russ.). [Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., и др. Оценка потребления противосудорожных препаратов в амбулаторной практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(3):90-92].
18. *Methods for analyzing drug use and drug policy promotion expenditures*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2021:20-23.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Л.П. Устинова – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. И.А. Филина – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. I.P. Ustinova – scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. I.A. Filina – was responsible for development of the study concept, provided detailed manuscript editing and critical revision, approved its final version. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Устинова Людмила Петровна Адрес: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015. E-mail: luda.ust-19@yandex.ru	Corresponding Author Lyudmila P. Ustinova Address: Belgorod State National Research University, 85 Victory st., Belgorod, Russia, 308015. E-mail: luda.ust-19@yandex.ru

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

И.А. Харина, И.А. Джупарова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

Для цитирования: Харина И.А., Джупарова И.А. Фармакоэкономические аспекты лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Новосибирской области. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):59-65. <https://doi.org/10.35693/AVP112150>

■ Сведения об авторах

Харина И.А. – аспирант кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения. <https://orcid.org/0000-0002-8535-7724> E-mail: uefmft@yandex.ru

Джупарова И.А. – д-р фарм. наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения. <https://orcid.org/0000-0002-8249-0220> E-mail: uefarm@mail.ru

Получено: 28.10.2022

Одобрено: 03.12.2023

Опубликовано: 15.04.2024

■ Аннотация

Цель – провести фармакоэкономическую оценку лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Новосибирской области в разрезе федерального и регионального сегментов за период 2019–2021 гг.

Материал и методы. Анализу подвергался массив данных за период 2019–2021 гг. В процессе исследования использовался системный подход, методы: логического анализа, контент-анализ, ABC-анализ, XYZ-анализ.

Результаты. В период 2019–2021 гг. стабильно возрастала нагрузка на региональный сегмент системы лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом. При этом доля затрат в федеральном сегменте продолжает возрастать, несмотря на снижение количества обеспеченных рецептов, что следует объяснить постоянным ростом средней стоимости рецепта. Результаты оценки потребления лекарственных препаратов и медицинских изделий с помощью матричной модели на основе интегрированного ABC/XYZ анализа показала возрастающую потребность больных сахарным диабетом в дополнительных (не относящихся к гипогликемическим) лекарственных препаратах для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний. При этом больший прирост назначений дополнительных лекарственных препаратов и расходов на них в период 2019–2021 гг. наблюдается в региональном сегменте.

Ключевые слова: сахарный диабет, ABC-анализ, XYZ-анализ, лекарственное обеспечение, фармакоэкономический анализ, фармакоэкономическое исследование.

Конфликт интересов: не заявлен.

■ Список сокращений

СД – сахарный диабет; МНН – международное непатентованное наименование.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF DRUG PROVISION FOR DIABETIC PATIENTS IN THE NOVOSIBIRSK REGION

Inna A. Kharina, Irina A. Dzhuparova

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Citation: Kharina IA, Dzhuparova IA. *Pharmacoeconomic aspects of drug provision for diabetic patients in the Novosibirsk region. Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2024;24(1):59-65. <https://doi.org/10.35693/AVP112150>

■ Information about authors

Inna A. Kharina – a postgraduate student of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science. <https://orcid.org/0000-0002-8535-7724> E-mail: uefmft@yandex.ru

Irina A. Dzhuparova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science. <https://orcid.org/0000-0002-8249-0220> E-mail: uefarm@mail.ru

Received: 28.10.2022

Accepted: 03.12.2023

Published: 15.04.2024

■ Abstract

Aim – to assess pharmacological and economic aspects of drug provision for patients with diabetes mellitus in the Novosibirsk region at federal and regional levels for the period of 2019–2021.

Material and methods. An array of data on drug provision for diabetic patients in the Novosibirsk region for the period of 2019–2021 was collected and subjected to analysis. The research process used a systematic approach with the following methods: logical analysis, content analysis, ABC analysis, XYZ analysis.

Results. For the period of 2019–2021, the burden on the regional drug provision system for diabetic patients had been steadily increasing. At the same time, the share of costs for drug provision for diabetic patients at the federal level continued to grow, despite

the reducing number of covered prescriptions. Potentially, it could be explained by the constant increase in the average cost of a prescription. The ABC/XYZ inventory analysis of the consumed drugs and medical devices showed an increasing need for additional (non-hypoglycemic) medicines for the treatment of complications and concomitant diseases in diabetic patients. A greater increase in prescriptions of additional medicines and their funding was observed at the regional level in the period of 2019–2021.

- **Keywords:** diabetes mellitus, ABC analysis, XYZ analysis, drug supply, pharmacoeconomic analysis, pharmacoeconomic study.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день для системы здравоохранения РФ особенно актуален вопрос эффективного расходования финансовых средств, выделенных на лекарственное обеспечение больных сахарным диабетом (СД) [1]. Во-первых, это обусловлено эпидемическими темпами роста заболеваемости. Так, опубликованные результаты анализа федерального регистра показывают, что общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2021 г. составила 3,23% населения РФ [2], между тем к 2025 году ожидается увеличение количества больных СД вдвое¹. Новосибирская область в рейтинге регионов по состоянию на 10.01.2022 г. находится на 15 месте по распространенности СД, при этом она сохраняет свою позицию в рейтинге по сравнению с 2021 годом².

Во-вторых, экономическое бремя СД связано с фармацевтическим аспектом: лекарственные препараты для лечения СД (инсулины и пероральные гипогликемические лекарственные препараты) принимаются пациентами пожизненно [3]. Кроме того, уязвимость больных СД во многом обусловлена необходимостью принимать лекарственные препараты различных фармакологических групп (гипотензивных, анальгетиков и др.) для лечения осложнений СД [4, 5].

Социальная значимость заболевания, разнообразие подходов к фармакотерапии, большое количество лекарственных препаратов, применяемых в процессе лечения и обладающих различными качественными и стоимостными характеристиками [6], делает лекарственное обеспечение больных СД одной из наиболее перспективных сфер проведения фармакоэкономических исследований [4–7].

В соответствии с постановлением Правительства РФ № 890 от 30.07.1994 г. СД внесен в перечень категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно. Это относит пациентов с СД к региональному сегменту льготополучателей и дает им право на получение бесплатно за счет средств регионального бюджета всех лекарственных средств и этилового спирта (100,0 в месяц), а также медицинских изделий: инсулиновых шприцов, шприцов типа «Новопен», «Пливапен» 1 и 2, игл к ним и средств диагностики.

Кроме того, на основании Федерального закона от 17 июля 1999 г. №178-ФЗ «О государственной социальной помощи», определенные категории лиц, в том числе инвалиды, имеют право на получение лекарственных препаратов бесплатно в рамках государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг. Таким образом пациенты с СД, получившие инвалидность, имеют право на меры социальной

поддержки при обеспечении ЛП, включенными в перечень ЖНВЛП, утвержденный распоряжением Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р, за счет федерального бюджета (федеральный сегмент льготополучателей).

Перекрестное финансирование ЛО больных СД за счет средств как регионального, так и федерального бюджетов дает основание проводить фармакоэкономическое исследование в разрезе различных способов финансирования [7–9].

ЦЕЛЬ

Провести фармакоэкономическую оценку ЛО больных СД в Новосибирской области в разрезе федерального и регионального сегментов за период 2019–2021 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализу подвергался массив данных по ЛО больных СД в НСО за период 2019–2021 гг., предоставленный ГКУ НСО «Новосибоблфарм». В процессе исследования использовался системный подход и следующие методы: формализация, абстрагирование, индукция, контент-анализ, ABC-анализ, XYZ-анализ. Обработка данных производилась посредством программного продукта Microsoft Excel [10].

На основании предоставленного ГКУ НСО «Новосибоблфарм» массива данных по льготному ЛО за период 2019–2021 гг. был произведен ретроспективный обзор назначений лекарственных препаратов и медицинских изделий больным СД в Новосибирской области.

Первый этап исследования включал расчет доли обеспеченных рецептов, оформленных больным СД (код МКБ E10-E14) среди общего числа льготных рецептов (по всем нозологиям и категориям граждан) и доли затрат на лекарственное обеспечение больных СД от суммарных затрат на лекарственное обеспечение в федеральном и региональном сегментах ОНЛП. Расчет производился на основании данных, предоставленных ГКУ НСО «Новосибоблфарм» за период 2019–2021 гг. с определением темпов прироста.

На втором этапе был проведен анализ организационно-фармацевтических показателей лекарственного обеспечения больных СД за период 2019–2021 гг. в федеральном и региональном сегментах: количество обеспеченных рецептов (шт.), средняя стоимость одного рецепта (руб.), количество отпущенных упаковок (шт.), сумма обеспеченных рецептов (затраты, руб.). Для демонстрации динамики рассматриваемых показателей в трехлетнем периоде были рассчитаны темпы прироста.

На третьем этапе исследования был проведен интегрированный ABC/XYZ анализ. В исследование включались все обеспеченные льготные рецепты, оформленные

¹Сахарный диабет в цифрах: действительность и прогнозы. <http://68.rospotrebnadzor.ru/content/545/21700/>

²Федеральный регистр сахарного диабета в РФ. <http://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html>

большим СД (коды МКБ E10-E14) за период 2019–2021 гг. Необходимые для проведения анализа данные по рецептуре извлекались из массива данных, предоставленного ГКУ НСО «Новосибоблфарм», и включали МНН отпущенного ЛП или наименование МИ, стоимость рецепта, количество отпущенных по рецепту упаковок лекарственных препаратов или медицинских изделий.

При проведении ABC-анализа [10, 11] критерием отнесения лекарственного препарата или медицинского изделия к классу А, В и С выступал удельный вес затрат (руб.) относительно общего объема затрат на лекарственное обеспечение больных СД в Новосибирской области в 2019, 2020 и 2021 гг.

XYZ-анализ [10, 11] проводился с целью выявления лекарственных препаратов и медицинских изделий стабильного потребления (класс X), со средней степенью прогнозирования (класс Y) и с непредсказуемым потреблением (класс Z). XYZ-анализ проводился по количеству отпущенных в период 2019–2021 гг. упаковок лекарственных препаратов федеральным и региональным льготополучателям.

Ранжирование МНН лекарственных препаратов проводилось по коэффициенту вариации. К группе X относились МНН лекарственных препаратов с коэффициентом вариации менее 10%. Данные ЛП отпускались пациентам постоянно или со случайными незначительными колебаниями.

К группе Y были отнесены МНН лекарственных препаратов с коэффициентом вариации 10–25%. Потребление лекарственных препаратов данной группы осуществлялось периодически либо имело характер падающей или восходящей тенденции. Их прогнозирование возможно со средней степенью точности.

К группе Z относились лекарственные препараты с коэффициентом вариации более 25%, для которых нельзя выявить какой-либо закономерности потребления. По этой причине прогнозирование их расхода невозможно.

Интегрированный ABC/XYZ анализ предполагал построение матриц 9 классов (AX, AY, AZ, BX, BY, BZ, CX, CY, CZ) с разделением их на 3 приоритетные группы. Результаты были представлены для федерального и регионального сегмента льготополучателей по данным за 2019, 2020 и 2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В состав Новосибирской области входят 5 городских округов и 30 муниципальных районов (всего 35 муниципальных образований). При всех муниципальных образованиях функционируют аптечные организации, обслуживающие по рецептам льготные категории граждан, больных СД. По состоянию на 01.01.2022 г. всего в Новосибирской области действуют 78 пунктов отпуска, принадлежащих ГКУ НСО «Новосибоблфарм», и 2 пункта отпуска, работающих по договору в Новосибирском районе Новосибирской области (всего 43 аптеки, 37 аптечных пунктов). Назначение лекарственных препаратов и оформление рецептов осуществляется в 59 медицинских организациях.

Результаты первого этапа исследования показали, что процент обеспеченных рецептов, оформленных больным СД, среди общего числа льготных рецептов (по всем

нозологием и категориям граждан) в период 2019–2021 гг. возрастал как в федеральном, так и в региональном сегменте (таблица 1). Темпы прироста (Т2019–2021) составили 7,94% и 18,64% соответственно.

В таблице 1 в строке «Разница ФС/РС» показано, на сколько процентов значение показателя в федеральном сегменте превышало или на сколько процентов уступало значению данного показателя в региональном сегменте. Так, результаты расчета демонстрируют, что в региональном сегменте в течение трех лет доля рецептов больным СД превышала аналогичный показатель в ФС в среднем в 2 раза.

Доля затрат на лекарственное обеспечение больных СД в региональном сегменте имеет тенденцию к снижению и за трехлетний период снизилась на 6,38%, тогда как в федеральном сегменте она увеличилась на 5,56%.

Доля затрат на лекарственное обеспечение больных СД в региональном сегменте в 2019 году превышала аналогичный показатель в федеральном сегменте на 12,83%, а к 2021 году эта разница сократилась до 0,07%. Таким образом, к 2021 году наблюдалось выравнивание долей затрат на лекарственное обеспечение больных СД в федеральном и региональном сегментах при одновременном превышении количества обеспеченных рецептов в региональном сегменте относительно федерального в 2,16 раза.

Результаты второго этапа исследования, включающего сравнительный анализ организационно-фармацевтических показателей лекарственного обеспечения больных СД в Новосибирской области за период 2019–2021 гг., представлены в таблице 2.

В федеральном сегменте количество обеспеченных рецептов в течение трех лет снизилось на 4,91%, при этом в региональном сегменте оно возросло на 4,29%. Средняя стоимость одного рецепта и затраты на лекарственное обеспечение возросли на 13,75% и 8,17% в федеральном сегменте и на 9,30% и 14,00% в региональном сегменте соответственно. Объем потребления в натуральном выражении (количество отпущенных упаковок) возрос

Таблица 1 / Table 1

Доля обеспеченных рецептов и доля затрат на лекарственное обеспечение больных СД от общего количества обслуженных льготных рецептов и затрат на льготное лекарственное обеспечение по всем нозологиям и категориям граждан

The share of covered prescriptions and costs of drug provision for diabetic patients from the total number of covered preferential drug receipts and costs of preferential medicines for all nosologies and categories of citizens

Сегмент	2019	2020	2021	T ₂₀₁₉₋₂₀₂₁
Доля количества обеспеченных рецептов больным СД, %				
Федеральный	28,72	29,07	31,00	+7,94%
Региональный	56,49	56,47	67,02	+18,64%
Разница ФС/РС, %	-96,69	-94,26	-116,19	-
Доля затрат на ЛО больных СД, %				
Федеральный	28,05	27,67	29,61	+5,56%
Региональный	31,65	29,16	29,63	-6,38%
Разница ФС/РС, %	-12,83	-5,38	-0,07	-

Примечания: ФС – федеральный сегмент; РС – региональный сегмент.

Таблица 2 / Table 2

Результаты сравнительного анализа организационно-фармацевтических показателей ЛО больных СД в Новосибирской области за период 2019–2021 гг.**A comparative analysis of organizational and pharmaceutical indices of drug provision for DM patients in the Novosibirsk region for the period of 2019–2021**

Сегмент	2019	2020	2021	T ₂₀₁₉₋₂₀₂₁
Количество обеспеченных рецептов, шт.				
Федеральный	277 471	275 752	263 856	-4,91%
Региональный	532 266	514 136	555 124	+4,29%
Разница ФС/РС, %	-91,83	-86,45	-110,39	-
Средняя стоимость одного рецепта, руб.				
Федеральный	883,21	969,15	1 004,68	+13,75%
Региональный	473,59	542,24	517,65	+9,30%
Разница ФС/РС, %	46,38	44,05	48,48	-
Количество отпущенных упаковок, шт.				
Федеральный	314 286,21	336 961,95	323 894,49	+3,06%
Региональный	732 805,47	765 389,26	781 381,78	+6,63%
Разница ФС/РС, %	-133,17	-127,14	-141,25	-
Затраты, руб.				
Федеральный	245 066 015,19	267 245 031,51	265 091 229,15	+8,17%
Региональный	252 077 966,09	278 785 884,59	287 362 045,25	+14,00%
Разница ФС/РС, %	-2,86	-4,32	-8,40	-

Примечания: ФС – федеральный сегмент; РС – региональный сегмент; T₂₀₁₉₋₂₀₂₁ – темп прироста показателя за период 2019–2021 гг.

как в федеральном, так и в региональном сегментах на 3,06% и 6,63% соответственно.

Средняя стоимость одного рецепта в федеральном сегменте превышала аналогичный показатель в региональном сегменте в среднем на 46,30%. При этом количество отпущенных упаковок в федеральном сегменте в среднем было меньше, чем в региональном, на 133,85%.

На третьем этапе исследования проводилась оценка потребления лекарственных средств с помощью матричной модели на основе интегрированного ABC/XYZ анализа, в результате чего все исследуемые МНН лекарственных препаратов и наименования медицинских изделий были

Таблица 3 / Table 3

Сравнительная характеристика результатов ABC/XYZ анализа в 2021 году в федеральном и региональном сегментах**The ABC/XYZ inventory analysis results for the federal and regional segments for year 2021**

Приоритетные группы	Количество позиций 2021	Доля, %	T _{к2019-2021}	Затраты 2021	Доля, %	T _{з2019-2021}
Федеральный сегмент						
I (AX, AY, BX)	11	4,37	-8,96%	177 041 113,84	66,78	-18,86%
II (AZ, BY, CX)	56	22,22	+413,16%	54 735 108,42	20,65	+194,58%
III (BZ, CY, CZ)	185	73,41	-19,21%	33 315 006,88	12,57	+17,59%
Всего в федеральном сегменте	252	100	-	265 091 229,15	100	-
Региональный сегмент						
I (AX, AY, BX)	11	4,98	-19,02%	185 826 419,24	64,67	-22,54%
II (AZ, BY, CX)	62	28,05	-5,27%	52 609 781,84	18,31	+168,08%
III (BZ, CY, CZ)	148	66,97	+4,25%	48 925 844,21	17,03	+75,93%
Всего в региональном сегменте	221	100	-	287 362 045,25	100	-

Примечания: T_{к2019-2021} – темп прироста количества позиций в приоритетных группах за период 2019–2021 гг.; T_{з2019-2021} – темп прироста затрат на ЛП и МИ в приоритетных группах за период 2019–2021 гг.

распределены по трем приоритетным группам. Сравнительная характеристика результатов ABC/XYZ анализа в федеральном и региональном сегментах по ситуации, сложившейся в 2021 году, представлена в таблице 3. Темпы прироста количества позиций, а также темпы прироста долей затрат на лекарственные препараты и медицинские изделия в каждой из трех приоритетных групп также продемонстрированы в таблице 3 (колонки T_{к2019-2021} и T_{з2019-2021} соответственно).

В федеральном и региональном сегментах в трехлетний период наблюдается динамика стабильного уменьшения затрат на лекарственные препараты, включенные в первую приоритетную группу, и существенное увеличение затрат на лекарственные препараты, включенные во вторую приоритетную группу.

В течение рассматриваемого периода количество МНН лекарственных препаратов и наименований медицинских изделий, назначаемых больным СД, увеличилось, причем за счет второй приоритетной группы федерального сегмента (темпы прироста за 2019–2021 гг. составил 413,16%).

Затраты на лекарственные препараты, включенные в третью приоритетную группу, к 2021 году в федеральном сегменте увеличились на 17,59%, в региональном сегменте – на 75,93%.

Интегрированная матрица ABC/XYZ анализа за 2021 год, включающая МНН лекарственных препаратов и наименования медицинских изделий, представлена в таблице 4.

Первая приоритетная группа (классы AX, AY, BX) включала лекарственные средства или медицинские изделия, которые либо назначались часто, либо отличались высокой ценой за единицу упаковки. Кроме того, данные лекарственные препараты отпускались пациентам постоянно или со случайными незначительными колебаниями. В течение трех лет в первую приоритетную группу неизменно попадали инсулины и их аналоги (инсулин детемир, инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] и др.), из пероральных гипогликемических лекарственных средств – метформин. В 2021 году в данной группе было выявлено медицинское изделие – устройство д/инфузий.

Вторая приоритетная группа (классы AZ, BY, CX) занимает промежуточное положение по объему и стабильности потребления. Преимущественно данная группа

Таблица 4 / Table 4

Матричная проекция интегрированного ABC/XYZ анализа за 2021 год в федеральном и региональном сегментах
The ABC/XYZ inventory analysis matrix for the federal and regional segments for year 2021

Федеральный сегмент			
	X	Y	Z
A	инсулин детемир инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]	инсулин гларгин инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] инсулин деглудек устройство д/инфузий инсулин лизпро инсулин аспарт двухфазный инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] инсулин глулизин метформин	инсулин аспарт инсулин аспарт фиасп
B	-	вилдаглиптин инсулин деглудек+инсулин аспарт резервуар для инсулиновых помп картридж-система Акку-Чек Спирит тест-полоски Уан Тач Селект Плюс и др.	дапаглифлозин набор инфузионный Акку-чек Флекс Линк 8/60 эмпаглифлозин инсулин гларгин+ликсисенатид набор инфузионный Акку-Чек Флекс Линк 1, 8/60 и др.
C	ниволумаб дазатиниб винорелбин набор для введения инсулина к инсулиновой инфузионной помпе на пластыре устройство для инфузии MiniMed Sure-T ММТ-864 цинакальцет и др.	игла для шприц-ручки будесонид + формотерол лозартан тест-полоски сателлит экспресс тест-полоски Акку-Чек Актив и др.	линаглиптин тиоктовая кислота тест-полоски Контур ТС гозоглиптин ипраглифлозин и др.
Региональный сегмент			
	X	Y	Z
A	инсулин детемир инсулин-изофан [челове- ский генно-инженерный] инсулин лизпро инсулин двухфазный [челове- ческий генно-инженерный]	инсулин гларгин метформин вилдаглиптин инсулин аспарт двухфазный инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] инсулин деглудек	инсулин аспарт дапаглифлозин тест-полоски Уан Тач Селект Плюс инсулин аспарт фиасп
B	инсулин лизпро двухфазный 25	инсулин глулизин инсулин лизпро двухфазный 50	гликлазид тест-полоски Акку-Чек перформа эмпаглифлозин ситаглиптин лозартан и др.
C	ведолизумаб инфликсимаб ланреотид руксолитиниб дазатиниб и др.	глибенкламид лизиноприл десмопрессин игла для шприц-ручки тест-полоски Акку-Чек Актив и др.	октреотид алоглиптин будесонид + формотерол линаглиптин индапамид и др.

включала пероральные гипогликемические лекарственные средства, инсулины и их аналоги, не вошедшие в первую приоритетную группу, в федеральном сегменте – иглы для шприц-ручки, картридж-системы, тест-полоски, в региональном сегменте – наборы инфузионные.

Также было установлено, что лидирующие позиции (класс А) по объему затрат неизменно в течение трех лет занимали лекарственные препараты из группы «Инсулины и их аналоги». При этом наибольшее число рецептов (50% и более) содержали назначения гипогликемических препаратов, кроме инсулинов.

Так, в период 2019–2021 гг. в федеральном сегменте к классу А по объему затрат (до 80% в сумме) неизменно относились 7 МНН: инсулин гларгин, инсулин аспарт, инсулин детемир, инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный], инсулин-лизпро, инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный], метформин. В региональном сегменте в рассматриваемом периоде к классу А по объему затрат относились те же МНН и инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] (всего 8 наименований).

К третьей приоритетной группе (классам ВZ, СY, CZ) относились редко используемые или очень дешевые лекарственные препараты и медицинские изделия, в связи с чем расходы на них не превышали 5–10% (ЛП «спонтанного спроса»). В период 2019–2021 гг. в третью приоритетную группу попадали преимущественно лекарственные средства, не относящиеся к инсулинам и их аналогам или пероральным гипогликемическим ЛС, предназначенные для лечения осложнений СД или сопутствующих заболеваний: гипополипидемические, гипотензивные, НПВС и др.

Тест-полоски, а также медицинские изделия для введения лекарственных средств (инфузионные наборы, шприцы и пр.) относились ко второй или третьей приоритетной группе в федеральном сегменте и преимущественно к третьей приоритетной группе в региональном сегменте.

В период 2019–2021 гг. наблюдалась тенденция к увеличению количества МНН лекарственных препаратов и наименований медицинских изделий, назначаемых больным СД, как в федеральном, так и в региональном сегментах. Это могло быть связано как с увеличением количества

больных СД, так и с ростом числа осложнений СД, требующих назначения дополнительных ЛП.

Увеличились также затраты на товарные позиции, вошедшие в третью приоритетную группу, преимущественно включающую лекарственные препараты, не относящиеся к гипогликемическим и имеющие плохо прогнозируемую величину потребности. При этом доля МНН лекарственных препаратов и медицинских изделий из третьей приоритетной группы в течение трех лет стабильно возрастала в региональном сегменте, тогда как в федеральном за трехлетний период она снизилась на 19,21%.

К сожалению, на сегодняшний день опубликовано ограниченное количество исследований, посвященных точной оценке экономических потерь субъектов РФ на лекарственное обеспечение больных СД. Имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что в Новосибирской области, согласно результатам настоящего исследования, так же, как и в других регионах РФ [1, 2], затраты на лекарственное обеспечение больных СД занимают все большую долю среди других нозологий, при этом наиболее затратной является терапия инсулинами и их аналогами.

ВЫВОДЫ

Результаты фармакоэкономической оценки лекарственного обеспечения больных СД в Новосибирской области позволяют заключить, что в период 2019–2021 гг. стабильно возрастала нагрузка на региональный сегмент. Это выразилось в большем приросте количества назначаемых рецептов, количества отпущенных упаковок и затрат по сравнению с федеральным сегментом. Тем не менее доля затрат на лекарственное обеспечение больных СД в федеральном сегменте продолжает возрастать, несмотря на снижение количества обеспеченных рецептов, что следует объяснить постоянным ростом средней стоимости рецепта.

Кроме того, возрастала потребность больных СД в дополнительных лекарственных препаратах для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний. При этом больший прирост назначений дополнительных лекарственных препаратов и расходов на них наблюдался в региональном сегменте. Таким образом, в условиях ограниченного бюджета требуется дальнейшее проведение фармакоэкономических исследований [12, 13].

Результаты данного исследования могут быть использованы для принятия управленческих решений в области оптимизации организации лекарственного обеспечения больных СД в Новосибирской области, в том числе для составления оптимального перечня лекарственных препаратов для закупок в сегментах ОНЛС с целью максимального обеспечения потребности в лекарственных препаратах больных СД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kosyakova NV. Organizational and economic assessment of preferential drug provision for patients suffering from diabetes mellitus: regional features. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2022;10(2):13-16. (In Russ.). [Косякова Н.В. Организационно-экономическая оценка льготного лекарственного обеспечения пациентов, страдающих сахарным диабетом: региональные особенности. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2022;10(2):13-16]. <https://doi.org/10.30809/phe.2.2022.3>
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
3. Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: The results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2). *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):443-456. (In Russ.). [Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):443-456]. <https://doi.org/10.14341/dm8146>
4. Inamdar SZ, Kulkarni RV, Akhila V. Pharmacist led assessment of drug related problems in type 2 diabetes mellitus patients. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*. 2020;24(04):862-872. <https://doi.org/10.37200/ijpr/v24i4/pr201059>
5. Sachek MM, Kozhanova IN, Romanova IS, Chak TA. Type II diabetes mellitus: opportunities and availability of pharmacotherapy. *Prescription*. 2022;25(3):291-298. (In Russ.). [Сачек М.М., Кожанова И.Н., Романова И.С., Чак Т.А. Сахарный диабет II типа: возможности и доступность фармакотерапии. *Рецепт*. 2022;25(3):291-298]. <https://doi.org/10.34883/pi.2022.25.3.005>
6. Asche C, Eurich DT, Hippler S. Review of models used in economic analyses of new oral treatments for type 2 diabetes mellitus. *Value in Health*. 2014;17(3):15-27. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.1121>
7. Bredneva ND, Putintseva AS, Firsenko NP, et al. Study of regional indicators of preferential medication provision for persons who have had acute cardiovascular diseases (cvds), on the example of the Tyumen region. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2022;10(2):5-8. (In Russ.). [Бреднева Н.Д., Путинцева А.С., Фирсенко Н.П., и др. Изучение региональных показателей льготного лекарственного обеспечения лиц, перенесших острые сердечно-сосудистые заболевания, на примере Тюменской области. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2022;10(2):5-8]. <https://doi.org/10.30809/phe.2.2022.1>
8. Petrukhnina IK, Loginova LV, Egorova AV, Ryzanova TK. Indicators of preferential medicine provision of regional benefit recipients with asthma in the constituent entities of the Russian Federation. *Modern organization of drug supply*. 2020;7(4):69-71. (In Russ.). [Петрухина И.К., Логинова Л.В., Егорова А.В., Рязанова Т.К. Показатели льготного лекарственного обеспечения региональных льготополучателей с бронхиальной астмой в субъектах РФ. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2020;7(4):69-71]. <https://doi.org/10.30809/solo.4.2020.14>
9. Petrukhnina IK, Loginova LV, Egorova AV, et al. Characteristics of the preferential provision of medicines to the federal benefit recipients of the Samara Oblast. *Modern organization of drug supply*. 2019;6(2):65-66. (In Russ.). [Петрухина И.К., Логинова Л.В., Егорова А.В., и др. Характеристика обеспечения необходимыми лекарственными препаратами федеральных льготополучателей Самарской области. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2019;6(2):65-66]. <https://doi.org/10.30809/solo.2.2019.28>

10. Zenkova Z, Andrievskaya A, Tarima S. Accounting for deficit and a known demand quantile in ABC-XYZ analysis. *2022 IEEE 6th International Conference on Logistics Operations Management (GOL)*. 2022;1-7. <https://doi.org/10.1109/gol53975.2022.9820013>
11. Ismailov USh. ABC/XYZ analysis of oral hypoglycemic agents used for diabetes mellitus 2 types represented in the pharmacy assortment of the Kyrgyz Republic. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2020;4:28-32. (In Russ.). [Исмаилов У.Ш. ABC/XYZ-анализ пероральных гипогликемических средств, применяемых при сахарном диабете 2 типа, представленных в аптечном ассортименте Киргизской Республики. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020;4:28-32]. <https://doi.org/10.17513/srms.1124>
12. Ponomarenko SV. Availability and pharmacoconomics of insulin therapy in countries with the largest number of diabetics. *Farmakoekonomika. Modern Pharmaco-economic and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(3):178-190. (In Russ.). [Пономаренко С.В. Доступность и фармакоэкономика инсулиновой терапии в странах с наибольшим количеством больных диабетом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(3):178-190]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.3.178-190>
13. Telnova EA, Belova AV, Zagoruichenko AA. Results of the study of public satisfaction about the availability and quality of the drug supply system in Russia. *Modern organization of drug supply*. 2021;8(4):5-12. (In Russ.). [Тельнова Е.А., Белова А.В., Загоруйченко А.А. Результаты исследования удовлетворенности населения о доступности и качестве системы лекарственного обеспечения в России. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;8(4):5-12]. <https://doi.org/10.30809/solo.4.2021.1>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. И.А. Харина – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. И.А. Джупарова – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. I.A. Kharina – scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. I.A. Dzhuparova – was responsible for development of the study concept, provided detailed manuscript editing and critical revision, approved its final version. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Харина Инна Андреевна Адрес: Новосибирский государственный медицинский университет, ул. Красный проспект, 52, г. Новосибирск, Россия, 630091. E-mail: uefmft@yandex.ru	Corresponding Author Inna A. Kharina Address: Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny prospekt st., Novosibirsk, Russia, 630091. E-mail: uefmft@yandex.ru

УДК 615.074
<https://doi.org/10.35693/AVP112454>

© This work is licensed under CC BY 4.0
 © Authors, 2024

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРТРАЛИНА В КРОВИ

А.С. Журавлева¹, Е.А. Грицюк¹, П.С. Викман¹, О.Ю. Стрелова¹, Н.А. Чувина²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

²СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница №1» (Санкт-Петербург, Россия)

Для цитирования: Журавлева А.С., Грицюк Е.А., Викман П.С., Стрелова О.Ю., Чувина Н.А. Разработка методики определения сертралина в крови. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):66-72. <https://doi.org/10.35693/AVP112454>

■ Сведения об авторах

Журавлева А.С. – ординатор кафедры фармацевтической химии. <https://orcid.org/0000-0003-4672-3477>

E-mail: zhuravleva.anastasiya@pharminnotech.com

Грицюк Е.А. – магистрант, направление «Биотехнология». <https://orcid.org/0000-0002-5533-6885> E-mail: evgeniya.gricyuk@spcru.ru

Викман П.С. – аспирант, ассистент кафедры фармацевтической химии. <https://orcid.org/0000-0002-5446-8464>

E-mail: vikman.polina@pharminnotech.com

Стрелова О.Ю. – канд. хим. наук., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии. <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023>

E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

Чувина Н.А. – канд. фарм. наук, химик-эксперт. <https://orcid.org/0000-0001-5512-7648> E-mail: chuvina82@mail.ru

■ Аннотация

Цель – разработка методик изолирования и определения сертралина в биологических жидкостях.

Материал и методы. Исследование проводили с таблетками «Золофт» (Pfizer, США) с использованием следующего оборудования: жидкостный хроматограф Shimadzu LC-20 Prominence (Япония) с детектором SPD-M20A, газовый хроматограф Agilent Technologies (США) 7890 A/5977 MSD, (программа MassHunter GC/MS), вакуумная установка Waters и патроны для твердофазной экстракции Oasis HLB; ферменты папаин («МедФлорина», Россия); трипсин, химотрипсин, гиалуронидаза («Лидаза») (ООО «Самсон-Мед», Россия); тест-полоски разных производителей под торговыми названиями: «Будьте уверены», NarcoCHES, «ФАКТОР-МЕД». Образцы мочи получали после введения препарата лабораторным животным – морским свинкам. Изолирование основания сертралина из раствора его соли проводили ЖЖЭ органическими растворителями и их смесями при pH=10, 11 и 12 (рКа сертралина 9,48). Получение данных об эффективности методики пробоподготовки крови (ЖЖЭ, ТФЭ и ФГ) для сертралина проводили на обогащенных модельных образцах допорской крови по методике, предложенной Чегером.

Результаты. Получены перекрестные положительные результаты исследования мочи с иммунохроматографическими тест-полосками на производные 1,4-бензодиазепина и синтетических каннабимиметиков («спайсы»). Исследование с 1 мг/мл раствором сертралина дали отрицательный результат. В моче был определен десметилсертралин, мажорный метаболит, пик со временем удерживания около 12,75 мин, пик исходного вещества при синтезе сертралина – сертралинимин и пик нативного сертралина со временем удерживания около 12,65 мин. Разработана методика обнаружения сертралина методом ВЭЖХ.

Выводы. Применение методики ферментативного гидролиза крови трипсином позволяет увеличить степень экстракции в 1,5 раза по сравнению с жидкость-жидкостной экстракцией хлороформом и в 2 раза по сравнению с твердофазной экстракцией.

■ **Ключевые слова:** сертралин, иммунохроматографический анализ, ферментативный гидролиз, перекрестные реакции, метаболизм.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ЖЖЭ – жидкость-жидкостная экстракция; ТФЭ – твердофазная экстракция;

ФГ – ферментативный гидролиз.

Получено: 08.11.2022

Одобрено: 25.02.2023

Опубликовано: 18.05.2024

A METHOD DEVELOPMENT FOR SERTRALINE DETECTION IN THE BLOOD

Anastasiya S. Zhuravleva¹, Evgeniya A. Gritsyuk¹, Polina S. Vikman¹, Olga Yu. Strelova¹, Nataliya A. Chuvina²

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia)

²City Narcological Hospital No. 1 (Saint Petersburg, Russia)

Citation: Zhuravleva AS, Gritsyuk EA, Vikman PS, Strelova OYu, Chuvina NA. A method development for sertraline detection in the blood. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2024;24(1):66-72. <https://doi.org/10.35693/AVP112454>

■ Information about authors

Anastasiya S. Zhuravleva – a resident of the Department of Pharmaceutical Chemistry. <https://orcid.org/0000-0003-4672-3477>

E-mail: zhuravleva.anastasiya@pharminnotech.com

Evgeniya A. Gricyuk – a master's student in Biotechnology. <https://orcid.org/0000-0002-5533-6885> E-mail: evgeniya.gricyuk@spcpu.ru
 Polina S. Vikman – a postgraduate student, assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry. <https://orcid.org/0000-0002-5446-8464>
 E-mail: vikman.polina@pharminnotech.com
 Olga Yu. Strelova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry. <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023>
 E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com
 Nataliya A. Chuvina – PhD, chemist-expert. <https://orcid.org/0000-0001-5512-7648> E-mail: chuvina82@mail.ru

Abstract

Aim – to develop a method for isolation and determination of sertraline in biological fluids.

Material and methods. For the study we used "Zoloft" drug ("Pfizer", USA). The study equipment and substances: liquid chromatograph Shimadzu LC-20 Prominence (Japan) with detector SPD-M20A, gas chromatograph Agilent Technologies (USA) 7890 A / 5977 MSD, (program MassHunter GC-MS), waters vacuum unit and cartridges for solid-phase extraction Oasis HLB; papain enzymes (MedFloran, Russia); trypsin, chymotrypsin, hyaluronidase (Lidaza) (Samson-Med LLC, Russia); test strips from different manufacturers under trade names: "Be sure", "NarcoCHEC", "FACTOR-MED". Urine samples were obtained after administration of the drug to laboratory animals – guinea pigs. The base of sertraline from a solution of its salt was isolated by liquid-liquid extraction (LLE) with organic solvents and their mixtures at pH = 10, 11 and 12 (pKa sertraline 9.48). Obtaining data on the effectiveness of blood sample preparation methods (liquid-liquid extraction, solid-phase extraction and enzymatic hydrolysis) for sertraline was carried out on enriched model samples of donor blood according to the method proposed by Cheger.

Results. Cross-positive urine test results were obtained with immunochromatographic test strips for derivatives of 1,4-benzodiazepine and synthetic cannabimimetics ("spice"). The study with 1 mg/ml solution of sertraline gave a negative result. Desmethylsertraline, a major metabolite, was detected in the urine, a peak with a retention time of about 12.75 min, the peak of the original substance during the synthesis of sertraline – sertralinine and the peak of the native sertraline with a retention time of about 12.65 min. A method for detecting sertraline by HPLC has been developed.

Conclusion. The use of the enzymatic blood hydrolysis with trypsin allows for increasing the degree of extraction by 1.5 times when compared with liquid-liquid extraction with chloroform, and by 2 times when compared with solid-phase extraction.

■ **Keywords:** sertraline, immunochromatographic analysis, enzymatic hydrolysis, cross reactions, metabolism.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

Received: 08.11.2022

Accepted: 25.02.2023

Published: 18.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Сертралин (торговое название «Золофт») разработан компаниями Pfizer более 30 лет назад. Он относится к антидепрессантам, является производным нафтиламина ((1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин). Препарат ингибирует обратный захват серотонина (5-HT) в нейронах центральной нервной системы и превосходит в этом отношении амитриптилин в 100–200 раз, флувоксамин в 9 раз, флуоксетин в 5 раз и кломипрамин в 2 раза. В результате увеличивается содержание серотонина в синапсах, с чем связывают антидепрессивный и антитревожный эффект сертралина. При этом сертралин оказывает очень слабое действие на обратный захват норадреналина и дофамина [1].

Сертралин используется для лечения депрессии, панических атак, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, социального тревожного расстройства (социальной фобии) и тяжелой формы предменструального синдрома (предменструальное дисфорическое расстройство). Золофт может улучшить настроение пациентов, сон, аппетит и уровень энергии, а также способствует восстановлению интереса к повседневной жизни, уменьшает страх, беспокойство, нежелательные мысли и количество приступов паники и желание выполнять повторяющиеся действия (навязчивые действия, такие как мытье рук, счет и проверка), которые мешают повседневной жизни [1, 2].

Несмотря на широкое применение в медицинской практике, возможны серьезные осложнения и летальный исход при совместном приеме препарата с ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами,

различными психоактивными веществами, в том числе алкоголем. Сертралин способен нарушать психические и физические реакции, необходимые для решения таких задач, как управление транспортными средствами и обслуживание механического оборудования. Также не исключены случаи острых и хронических отравлений данным препаратом. Случаи смертельного исхода при передозировке сертралина были зарегистрированы и при монотерапии [3, 4]. Симптомы передозировки: сонливость, желудочно-кишечные нарушения (рвота, тошнота), тахикардия, тремор, возбуждение, головокружение, кома. Специфических антидотов сертралина нет. Концентрация сертралина в сыворотке крови пропорциональна принятой дозе препарата. Максимальная концентрация сертралина в крови наблюдается через 4,5–8,4 ч после приема в зависимости от дозы препарата [2–4].

Сертралин подвергается экстенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. Основным начальным путем метаболизма сертралина является N-деметилирование. Период полувыведения N-десметилсертралина из плазмы составляет от 62 до 104 ч. Как биохимические, так и фармакологические испытания показали, что N-десметилсертралин значительно менее активен, чем сертралин. Оба вещества подвергаются окислительному дезаминированию и последующему восстановлению, гидроксилации и конъюгации с глюкурономидом [2].

ЦЕЛЬ

Разработка методик изолирования и определения сертралина в биологических жидкостях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с таблетками «Золофт» (Pfizer, США). Использовалось следующее оборудование: жидкостный хроматограф Shimadzu LC-20 Prominence (Япония) с диодно-матричным детектором SPD-M20A, колонка Shim-pack VP-ODS (5 мкм, 150мм * 4,6мм), вакуумная установка для твердофазной экстракции Waters; патроны для твердофазной экстракции Oasis и патроны HLB. Разработку методики изолирования из крови проводили с помощью следующих ферментов: папаин («МедФлорина», Россия); трипсин (ООО «Самсон-Мед», Россия); химотрипсин (ООО «Самсон-Мед», Россия); гиалуронидаза («Лидаза», ООО «Самсон-Мед», Россия). Для иммунохроматографического исследования использовались тест-полоски разных производителей под следующими торговыми названиями: «Будьте уверены», NarcoСHEC, «ФАКТОР МЕД».

Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на приборе Shimadzu L02157 в следующих условиях: температура колонки 35°C; объем пробы 20 мкл. Регистрация при длине волны 215 нм. Управление прибором и обработку хроматограмм осуществляли с использованием программы LabSolution. Скорость потока элюента для аналитической колонки 1,4 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 1% раствора фосфорной кислоты с pH среды 3,46 (25:75).

Готовили испытуемые растворы сертралина по следующей методике: порошок растертых таблеток около 0,050 мг (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в подвижной фазе, доводя объем раствора тем же растворителем до метки, с последующим перемешиванием. 1,0 мл полученного раствора (0,5 мг/мл) помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводя объем раствора подвижной фазой до метки, и снова перемешивали.

На хроматограмме отмечали пик со временем удерживания около 1,95 мин (рисунок 1). Определена пригодность хроматографической системы и установлено, что эффективность (N) составляет 4636, фактор асимметрии (T) 1,218. Хроматографическая система является пригодной. Градуировочный график для количественного определения имеет линейную зависимость в диапазоне исследуемых концентраций (10–200 мкг/мл), $0,99 \leq R \leq 1,0$. Определялось значение валидационных параметров сходимости (относительное стандартное отклонение RSD%), не превышающее 2%, по показателю прецизионность не превышает 2%, откряваемость (Recovery, %) находится в диапазоне 99,5–100,5%, что соответствует критерию приемлемости [2, 5, 6].

Изолирование основания сертралина из раствора его соли проводили жидкость-жидкостной экстракцией органическим растворителем по следующей методике: порошок растертых таблеток растворяли в 10 мл воды очищенной, добавляли раствор серной кислоты до pH=3-4 до полного растворения соли сертралина в воде. К раствору прибавляли 0,1М раствором аммиака до pH=10, 11 и 12 (pKa сертралина 9,48) [2, 4], перемешивали, затем помещали в делительную воронку и проводили экстракцию 10 мл растворителя 2 раза. Для экстракции использовали следующие растворители и их смеси: хлороформ,

хлороформ и метанол (1:1); хлороформ и этанол (9:1, 7:3); хлороформ и изопропанол (9:1; 7:3, 3:7, 1:1) и 2-дихлорэтан, гептан, дихлорметан и пропанол-2 в соотношении 1:1:1:0,5. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр с безводным натрия сульфатом, выпаривали досуха при комнатной температуре.

Получение данных об эффективности методик пробоподготовки крови (прямо жидкость-жидкостной экстракции (ЖЖЭ), твердофазной экстракции (ТФЭ) и ферментативного гидролиза (ФГ)) для сертралина проводили на обогащенных модельных образцах донорской крови [7, 8]: к 2,5 мл крови добавляли 2,5 мл раствора сертралина с концентрацией 1 мг/мл в фосфатном буфере с pH=7,4 среды, тщательно перемешивали с использованием роторной мешалки (в течение 5 мин возвратно-поступательными движениями со скоростью 44 об./мин). Модельный комплекс инкубировали в течение 1 ч в термостате при 37°C [8–11]. Затем сертралин извлекали с использованием следующих методик.

ЖЖЭ хлороформом: к 2,5 мл образца биожидкости добавляли 25% водный раствор аммиака до значений pH=11 и 2,5 мл хлороформа, перемешивали на мультиротаторе MultiBioRS-24, центрифугировали в течение 10 мин, отбирали нижний хлороформный слой, экстракцию повторяли еще один раз. Хлороформные извлечения объединяли и выпаривали до сухого остатка. Элюат выпаривали досуха, сухой остаток исследователи методом ВЭЖХ.

ТФЭ на патроне марки Oasis HBL: патроны промывали 1 мл 96% метанола и 1 мл воды очищенной со скоростью 1 мл/мин. Через колонку пропускали 1 мл центрифугата мочи или центрифугата крови со скоростью 0,5 мл/мин и проводили элюирование 1 мл раствора аммония гидроксида 5%, второе элюирование – 1 мл метанола. Следующее элюирование проводили 1 мл 2% раствора кислоты уксусной в метаноле [9].

Образцы крови также гидролизвали протеазами по методике для химотрипсина, химопсина и трипсина: к 5,0 мл крови добавляли 5 мл 0,2% раствора фермента в 0,1 моль/л растворе аммония гидрокарбоната. Смесь аккуратно перемешивали и инкубировали при температуре 37°C в течение 1 ч [10–13]. Далее поступали, как описано выше для проведения ЖЖЭ.

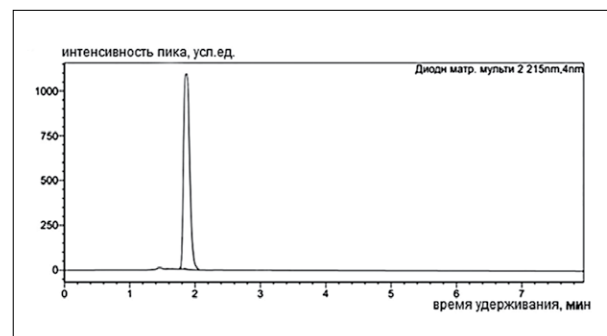


Рисунок 1. Хроматографическое исследование раствора сертралина с концентрацией 0,1 мг/мл методом ВЭЖХ.

Figure 1. Chromatographic analysis of sertraline solution with a concentration of 0.1 mg/ml by HPLC.



Рисунок 2. Результаты иммунохроматографического исследования биологической жидкости (мочи) морских свинок после приема суточной дозы сертралина.

Figure 2. Results of immunochromatographic examination of the biological fluid (urine) of guinea pigs after taking daily dose of sertraline.

ФГ папаином: к 5 мл модельного комплекса добавляли 5 мл раствора папаина (содержание папаина – 0,1 г) в смеси, состоящей из 3 мл раствора ацетатного буфера с рН=4,7, 1 мл 0,002 моль/л раствора трилона Б (для связывания ионов тяжелых металлов, инактивирующих фермент) и 1 мл 0,1% раствора цистеина. Полученные пробы термостатировали при 37°C в течение 1 ч [11–14]. Далее поступали, как описано выше для проведения ЖЖЭ.

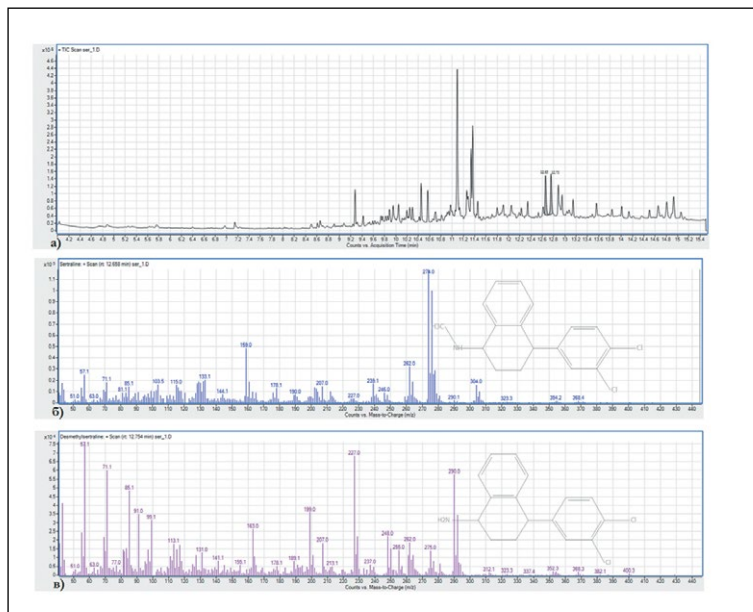


Рисунок 3. Хроматографическое исследование извлечения из мочи лабораторных животных методом ГХ-МС: а) хроматограмма полученного извлечения; б) масс-спектр сертралина; в) масс-спектр десметилсертралина.

Figure 3. Chromatographic study of extractions from the urine of laboratory animals by the GC-MS: a) the chromatogram of the resulting extraction; b) mass spectrum of sertraline; c) mass spectrum of desmethylsertraline.

ФГ гиалуронидазой: к 5 мл биожидкости добавляли 5 мл 0,2% раствора гиалуронидазы, предварительно растворенной в ацетатном буфере с рН=4,7. Пробы термостатировали при 37°C 1–2 ч. Инкубировали полученный раствор при 37°C в течение 1 ч. Охлажденные пробы центрифугировали, центрифугат отбирали. Коррекция до рН=9–10 с помощью водного раствора аммиака и экстракция хлороформом, как описано выше [12].

С помощью иммунохроматографических тест-полосок различных производителей проводили исследования мочи лабораторных животных и 1 мг/мл водного раствора сертралина.

Проводили эксперимент на лабораторных животных (морских свинок) для получения образцов биологической жидкости (мочи), содержащей метаболиты сертралина. Пересчитывали минимальную суточную дозу препарата на массу тела животного. Расчетная доза для морских свинок составила 1,7 мг/кг или 1,2 мг в сутки. Из таблетки готовили раствор с концентрацией 1 мг/мл, который в течение 3 суток вводили животному перорально с помощью шприца. На четвертые сутки морских свинок помещали в метаболическую камеру без ограничения воды и пищи на 6 ч с целью сбора мочи. Содержание лабораторных животных в экспериментально-биологической клинике (виварии) центра клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета осуществлялось в соответствии с современной системой правил и требований к лабораториям¹, которые занимают изучением воздействия новых химических соединений на окружающую среду и здоровье человека (Good Laboratory Practice, GLP) [15].

Определение состава метаболитов в моче животных проводили на образцах мочи лабораторных животных методом газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием. Для этого было приготовлено 3 образца: в три пробирки помещали по 2 мл мочи, с помощью 25% раствора аммиака рН доводили до 11 по универсальному индикатору, затем добавляли по 2 мл хлороформа в каждую из пробирок, плотно закрывали и перемешивали на мультитратора со скоростью 50 об./мин в течение 5 мин. Затем образцы центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 3000 об./мин. После этого отделяли органический слой и помещали его в чистые сухие флаконы и оставляли упариваться при комнатной температуре. Флаконы с сухим остатком отправляли на исследование методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) на приборе Agilent Technologies (США) 7890 A/5977 MSD, управление осуществлялось с помощью программы MassHunter GC/MS,

¹Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: постановление главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51. Российская газета (специальный выпуск). 06.02.2015; 24. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420219460> (дата обращения: 13.09.2022).

Таблица 1 / Table 1

Результаты статистической обработки данных степени экстракции сертралина из обогащенных образцов крови
Results of statistical processing of sertraline extraction degree data from enriched blood samples

Методика изолирования	Метрологические характеристики степени экстракции, %			
	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	S	ϵ , %	RSD, %
ЖЖЭ (хлороформ, рН=11)	15,44 ± 0,5	0,07	2,93	0,46
ТФЭ	12,48 ± 0,3	0,1	1,25	0,51
ФГ (гиалуронидаза)	20,69 ± 0,11	0,16	3,48	0,76
ФГ (папаин)	17,12 ± 0,03	0,05	0,70	0,26
ФГ (трипсин)	23,80 ± 0,03	0,05	3,46	0,19
ФГ (химотрипсин)	18,27 ± 0,5	0,48	1,53	2,62

обработку полученных данных выполняли в программах Chemstation Data Analysis, AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System), MassHunter Quantitative Analysis (США). Идентификацию пиков проводили в библиотеках NIST MS Search 2.2, Pmw_TOX3.1

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Случаи отравления препаратами сертралина не являются редкостью, летальная концентрация препарата в печени считается примерно 17 мг/кг. Исследование на сертралин проводят в случаях, когда есть подозрение на нарушение режима приема препарата пациентом, а также для диагностики передозировки [2].

Согласно Приказу Минздрава России №933н¹, медицинское освидетельствование включает в себя следующие этапы: предварительный осмотр врачом-специалистом; определение в выдыхаемом воздухе наличия алкоголя; определение наличия психоактивных веществ в моче; выявление уровня психоактивных веществ в моче; определение уровня психоактивных веществ в крови [16]. В качестве предварительных испытаний чаще всего применяют иммунохроматографический анализ. Несмотря на явные преимущества данного метода, его экономичность, простоту и экспрессность применения, у него есть и недостатки. В 10–15% случаев существует вероятность появления ложноположительных результатов анализа, которые могут являться результатом кросс-реакций между аналитами, возникающими при наличии в моче освидетельствуемого лекарственных препаратов или их метаболитов, которые не относятся к наркотическим и психотропным, но имеют в своей структуре характерный фрагмент, который и вступает во взаимодействие с антителом тест-полоски [16–18].

При выполнении исследования образцов мочи с иммунохроматографическими тест-полосками, которые предназначены для диагностики употребления производных 1,4-бензодиазепина и синтетических каннабимиметиков («спайсы»), видны отчетливые положительные результаты (рисунк 2). Параллельно проводили исследование с 1 мг/мл

водным раствором сертралина. С водным раствором перекрестных реакций не наблюдалось. Таким образом, становится очевидно, что перекрестные реакции дают именно метаболиты антидепрессанта.

Метаболический состав сертралина устанавливали при исследовании мочи животных методом газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием. Результаты этого исследования представлены на рисунке 3. В моче был определен десметилсертралин – мажорный метаболит, который образуется в первую очередь в результате реакции N-деметилирования сертралина, на хроматограмме наблюдается пик со временем удерживания около 12,75 мин и масс-спектром, идентифицированным по библиотеке прибора с совпадением не менее 85%. На хроматограмме отмечается также пик исходного вещества при синтезе сертралина – сертралинимин. В моче также обнаружен нативный сертралин (пик со временем удерживания около 12,65 мин и масс-спектром, идентифицированным по библиотеке прибора с совпадением не менее 85%). Данный факт противоречит данным литературы. Так, Д.С. Данилов с соавт. утверждают, что сертралин в неизменном виде в моче не обнаруживается [2]. Возможно, это связано с особенностями метаболизма морских свинок, однако это требует более детальной проработки.

Следовательно, из полученных результатов видно, что разработка частных методик изолирования и обнаружения сертралина в биологических объектах позволит исключить получение недостоверных результатов клинической лабораторной диагностики.

Разработка методики жидкость-жидкостной экстракции из водного раствора показала, что оптимальными условиями являются рН=11 и использование в качестве растворителя хлороформа.

Из данных литературы известно, что степень связывания сертралина с транспортным белком крови, альбумином, может составлять до 98% [2], следовательно, полученные нами результаты прямой ЖЖЭ с учетом индивидуальных особенностей образцов крови сопоставимы с данными литературы. В результате проведения ферментативного гидролиза установлено, что данная методика пробоподготовки способствует увеличению степени экстракции сертралина из крови в 1,5 раза, при этом наилучший результат демонстрирует фермент трипсин. Эти результаты согласуются с данными проведенных нами ранее исследований: трипсин показал высокую эффективность при изолировании производных барбитуровой кислоты из крови [7]. Следовательно, его можно отнести к селективным ферментам для проведения пробоподготовки крови на сертралин.

Методика ТФЭ на патронах HLB показала крайне низкую эффективность даже при экстракции из водного раствора по стандартной методике [9]. Степень экстракции составила не более 25%. Полученные результаты свидетельствуют, что указанный метод нельзя отнести к универсальным и не следует применять при выполнении скрининговых исследований.

¹Приказ Минздрава России от 18.12.2015 № 933н (ред. от 25.03.2019) «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274 (дата обращения: 05.09.2022).

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования было установлено, что антидепрессант Сертралин (торговое название «Золофт») способен в моче освидетельствуемых лиц давать перекрестные реакции при проведении исследования с иммунохроматографическими тест-полосками на производные 1,4-бензодиазепина и синтетические каннабимиметики («спайсы»).

2. Применение методики ферментативного гидролиза крови трипсином позволяет увеличить степень экстракции в 1,5 раза по сравнению с жидкость-жидкостной экстракцией хлороформом и в 2 раза по сравнению с твердофазной экстракцией.

3. Разработана методика определения сертралина методом ВЭЖХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Register of medicines of Russia. Directory of medicines and their manufacturers* [Electronic resource]. (In Russ.). [Регистр лекарственных средств России. Справочник по лекарственным препаратам и их производителям] [Электронный ресурс]. <http://www.rlsnet.ru>
2. Danilov DS. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;1:66-74. (In Russ.). [Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;1:66-74]. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-66-74>
3. Sertraline HCL – Uses, Side Effects, And More / Web MD. URL: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-1/sertraline-oral/details>
4. Zhalilov FS, Zokirova GR, Mustafaev UG, et al. Determination of sertraline from blood by thin layer chromatography. *Bulletin of science and education*. 2019;23(77):108-110. (In Russ.). [Жалилов Ф.С., Зокирова Г.Р., Мустафаев У.Г., и др. Определение сертралина из крови методом тонкослойной хроматографии. *Вестник науки и образования*. 2019;23(77):108-110]. <https://doi.org/10.24411/2312-8089-2019-12304>
5. OFS.1.1.0013.15 Statistical processing of chemical experiment results. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV. Vol. 1. (In Russ.). [ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея РФ. XIV. Т. 1]. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/289/index.html
6. Uvarov NE, Eremenko NN, Ramenskaya GV, et al. The FDA requirements for bioanalytical method validation. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;8(53):45-52. (In Russ.). [Уваров Н.Е., Ерёменко Н.Н., Раменская Г.В., и др. Современные регуляторные требования FDA к валидации биоаналитических методик в сравнении с требованиями ЕАЭС. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;8(53):45-52]. <https://doi.org/10.30906/0023-11354-2019-53-8-45-52>
7. Chuvina NA, Strelova OYu. Evaluation of the effectiveness of methods for isolating toxic substances from the blood. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2008;3:22-24. (In Russ.). [Чувина Н.А., Стрелова О.Ю. Оценка эффективности методов изолирования токсических веществ из крови. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2008;3:22-24].
8. Cheger SI. *Transport function of serum albumin*. Translation from Romanian. Bukharest, 1975:85. (In Russ.). [Чегер С.И. *Транспортная функция сывороточного альбумина*. Пер. с румын. Бухарест, 1975:85].
9. Chuvina NA, Strelova OYu, Kuklin VN. Isolation of medicinal substances from blood plasma by solid-phase extraction. *Butlerov Communications*. 2013;33(1):35-42. (In Russ.). [Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Изолирование лекарственных веществ из плазмы крови методом твердофазной экстракции. *Бутлеровские сообщения*. 2013;33(1):35-42].
10. Strelova OYu, Slustovskaya YuV, Grebenyuk AN. Laboratory diagnosis of the Tropicamide non-drug consumption. *Drug development & registration*. 2021;10(4):188-196. (In Russ.). [Стрелова О.Ю., Слустовкая Ю.В., Гребенюк А.Н. Лабораторная диагностика немедикаментозного применения тропикамида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):188-196]. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-188-196](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-188-196)
11. Chuvina NA, Strelova OYu, Kuklin VN. Enzymatic hydrolysis of blood plasma as a method of chemical-toxicological analysis used to isolate toxic substances. *Toxicological Review*. 2013;1:31-35. (In Russ.). [Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Ферментативный гидролиз плазмы крови как метод химико-токсикологического анализа, используемый для изолирования токсических веществ. *Токсикологический вестник*. 2013;1:31-35].
12. Starovoitova MK, Minachenkova AS, Krys'ko MV, et al. Comparative characteristics of enzymatic hydrolysis methods for isolating toxic substances from blood and hair. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2020;63(3):23-29. (In Russ.). [Старовойтова М.К., Миначенкова А.С., Крысько М.В., и др. Сравнительная характеристика методик ферментативного гидролиза для изолирования токсичных веществ из цельной крови и волос. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2020;63(3):23-29]. <https://doi.org/10.17116/sudmed20206303123>
13. Strelova OYu, Slustovskaya YuV, Grebenyuk AN. Laboratory diagnosis of the Tropicamide non-drug consumption. *Drug development & registration*. 2021;10(4):188-196. (In Russ.). [Стрелова О.Ю., Слустовкая Ю.В., Гребенюк А.Н. Лабораторная диагностика немедикаментозного применения тропикамида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):188-196]. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-188-196](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-188-196)
14. Slustovskaya YuV, Krysko MV, Strelova OYu, Kuklin VN. Examination of hair for the purpose of diagnosing substance use. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;1(65):120-126. (In Russ.). [Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Исследование волос с целью диагностики употребления психоактивных веществ. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;1(65):120-126].
15. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, D.C: The National Academies press, 2010.
16. Nazarenko GG. *Immune chromatography as a preliminary method for chemical-toxicological analysis. Analysis of false positives*. In: Selected Forensic Issues. 2017;16:56-60. (In Russ.). [Назаренко Г.Г. *Иммунная хроматография как предварительный метод химико-токсикологического анализа. Анализ ложноположительных результатов*. В сб.: Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. 2017;16:56-60]. <https://repository.rudn.ru/ru/recordsources/recordsource/14957/>
17. Sorokina YuA, Soldatova AN, Zanozin AV, Lovtsova LV. The influence of drugs on the results of laboratory tests for narcotic and psychotropic substances. *International Research Journal*. 2019;12(90):2:210-214. (In Russ.). [Сорокина Ю.А., Солдатова А.Н., Занозин А.В., Ловцова Л.В. Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных исследований на наркотические и психотропные вещества. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;12(90):2:210-214]. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2019.90.12.045>
18. Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. *J Anal Toxicol*. 2014;38:7:387-396. <https://doi.org/10.1093/jat/bku075>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. А.С. Журавлева, Е.А. Грицюк, П.С. Викман, Н.А. Чувина разработали эксперимент, П.С. Викман, О.Ю. Стрелова, Н.А. Чувина участвовали в обработке данных, написании текста статьи и в обсуждении результатов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. A.S. Zhuravleva, E.A. Gritsyuk, P.S. Vikman, N.A. Chuvina designed the experiment. P.S. Vikman, O.Y. Strelova, N.A. Chuvina were responsible for data processing, results analysis, wrote the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Викман Полина Сергеевна Адрес: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, ул. проф. Попова, 14, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: vikman.polina@pharminnotech.com	Corresponding Author Polina S. Vikman Address: St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14 Prof. Popova st., St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: vikman.polina@pharminnotech.com

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ ЦЕФАЛЯРИИ ГИГАНТСКОЙ – *CEPHALARIA GIGANTEA* (LEDEB.) BOBROV

О.А. Калашникова¹, В.М. Рыжов¹, В.А. Куркин¹, Л.В. Тарасенко¹, И.В. Рузаева², А.А. Ушкова¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ФГАО УВП «Самарский университет» (Самара, Россия)

Для цитирования: Калашникова О.А., Рыжов В.М., Куркин В.А., Тарасенко Л.В., Рузаева И.В., Ушкова А.А. Микроскопическое исследование травы цефаларии гигантской – *Cephalaria Gigantea* (Ledeb.) Bobrov. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):73-78. <https://doi.org/10.35693/AVP121342>

■ Сведения об авторах

Калашникова О.А. – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. <https://orcid.org/0000-0002-6779-0217>

E-mail: olenka_kalashnikova_00@mail.ru

Рыжов В.М. – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.

<https://orcid.org/0000-0002-8399-9328> E-mail: v.m.ryzhov@samsmu.ru

Куркин В.А. – д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.

<https://orcid.org/0000-0002-7513-9352> E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Тарасенко Л.В. – ассистент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. E-mail: lub_vl@mail.ru

Рузаева И.В. – канд. биол. наук, начальник отдела флоры ботанического сада. <https://orcid.org/0000-0001-7710-6098>

E-mail: sambg@ssu.samara.ru

Ушкова А.А. – студентка Института фармации. <https://orcid.org/0000-0003-4183-3837> E-mail: ushkova_01@mail.ru

Получено: 10.01.2023

Одобрено: 13.10.2023

Опубликовано: 22.03.2024

■ Аннотация

Цель – изучение анатомического строения надземной части цефаларии гигантской (*Cephalaria gigantea*).

Материал и методы. Исследование осуществлялось с использованием метода световой микроскопии в проходящем и отраженном свете на микроскопах марки Motic DM-39C-N9GO-A и DM-1802-Digital Microscopy с кратностью увеличения: x40, x100, x400, x1000.

Результаты. Проведенный анатомический анализ стеблей и листьев цефаларии гигантской позволил изучить особенности строения основных вегетативных органов надземной части. Наиболее значимые особенности строения: железистые трихомы с двухрядной головкой; кроющие простые одноклеточные волоски с возвышением и розеткой клеток в основании, а также их бородавчатой кутикулой; погруженность аномотичных устьичных аппаратов на стеблях относительно эпидермы; амфистоматический тип дорзовентрального листа; волнистая извилистость клеточных стенок эпидермы с нижней стороны листовой пластинки.

Заключение. Полученные данные позволяют разработать раздел «Микроскопические признаки» в проект фармакопейной статьи на новый вид лекарственного растительного сырья «Цефаларии гигантской трава».

■ **Ключевые слова:** цефалария гигантская, *Cephalaria gigantea*, надземная часть, морфолого-анатомический анализ, стандартизация.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

MICROSCOPIC EXAMINATION OF THE *CEPHALARIA GIGANTEA* (LEDEB.) BOBROV

Olga A. Kalashnikova¹, Vitalii M. Ryzhov¹, Vladimir A. Kurkin¹, Lyubov V. Tarasenko¹, Irina V. Ruzaeva², Anastasiya A. Ushkova¹

¹Samara State Medical University (Samara Russia)

²Samara University (Samara, Russia)

Citation: Kalashnikova OA, Ryzhov VM, Kurkin VA, Tarasenko LV, Ruzaeva IV, Ushkova AA. **Microscopic examination of the *Cephalaria Gigantea* (Ledeb.) Bobrov.** *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2024;24(1):73-78. <https://doi.org/10.35693/AVP121342>

■ Information about authors

Olga A. Kalashnikova – a postgraduate student of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Basics of Phytotherapy.

<https://orcid.org/0000-0002-6779-0217> E-mail: olenka_kalashnikova_00@mail.ru

Vitalii M. Ryzhov – PhD, Associate professor, Department of Pharmacognosy with Botany and the Basics of Phytotherapy.

<https://orcid.org/0000-0002-8399-9328> E-mail: v.m.ryzhov@samsmu.ru

Vladimir A. Kurkin – PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Basics of Phytotherapy.

<https://orcid.org/0000-0002-7513-9352> E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Lyubov V. Tarasenko – assistant of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Basics of Phytotherapy. E-mail: lub_vl@mail.ru

Irina V. Ruzaeva – PhD, Head of the Flora Department of the Botanical Garden. <https://orcid.org/0000-0001-7710-6098>

E-mail: sambg@ssu.samara.ru

Anastasiya A. Ushkova – a student of the Faculty of Pharmacy. <https://orcid.org/0000-0003-4183-3837> E-mail: ushkova_01@mail.ru

Received: 10.01.2023

Accepted: 13.10.2023

Published: 22.03.2024

Abstract

Aim – to study the anatomical structure of the aerial part of the herb *Cephalaria gigantea*.

Material and methods. The study method was the light microscopy in transmitted and reflected light on Motic DM-39C-N9GO-A and DM-1802-Digital Microscopy with magnification ratios: x40, x100, x400, x1000.

Results. The anatomical analysis of the stems and leaves of the *Cephalaria gigantea* revealed the structural features of its main aerial vegetative organs. The most significant findings were: glandular trichomes with a two-row head; covering simple unicellular hairs with a raised rosette of cells at the base, as well as their warty cuticle; submersion of anomocytic stomatal apparatus on stems relative to the epidermis; amphistomatic type of dorsoventral leaf; wavy tortuosity of the cell walls of the epidermis on the underside of the leaf blade.

Conclusion. The data obtained will allow us to develop the section “Microscopic characteristics” in the draft pharmacopoeial monograph for a new type of medicinal plant *Cephalaria gigantea*.

Keywords: *Cephalaria gigantea*, aerial part, morphological and anatomical analysis, standardization.

Conflict of interest: nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

Цефалария гигантская [*Cephalaria gigantea* (Ledeb.) Bobrov] – вид рода *Cephalaria* (L.) Schrad., представляющий собой крупный многолетник до двух метров в высоту. Встречается в Южной Европе, Западной и Центральной Азии, а также в Северной и Южной Африке [1, 2]. По литературным данным, цефалария гигантская оказывает антимикробное, противогрибковое, антиоксидантное и цитотоксическое действие [3]. Однако растение не является фармакопейным [4].

Анализ научной литературы позволяет говорить о перспективности цефаларии гигантской как источника биологически активных соединений. Так, рядом авторов были выделены из цветков данного растения флавоноидные соединения: лютеолин, кверцетин, цинарозид, кверцимеритрин и гигантозид А; из корней выделены и идентифицированы β-ситостерин, олеаноловая кислота, в гидролизате – олеаноловая кислота и хедрагенин. Изучен также аминокислотный состав цветков данного растения. Установлено, что цветки цефаларии гигантской содержат 4,21% аминокислот, причем восемь из них являются незаменимыми [5]. Однако в настоящий момент надземные органы цефаларии гигантской остаются малоизученными с точки зрения морфологического и анатомо-гистологического строения. Кроме того, отсутствие нормативной документации на траву цефаларии гигантской тормозит процесс разработки и внедрения лекарственных препаратов на основе данного сырья. Необходимо провести комплекс фармакогностических исследований для разработки фармакопейной статьи. Одним из основных методов подтверждения подлинности является морфолого-анатомический анализ. Однако в современной научной литературе описания результатов исследований анатомо-гистологического строения надземной части цефаларии гигантской не найдено.

ЦЕЛЬ

Изучение анатомического строения надземной части цефаларии гигантской (*Cephalaria gigantea*).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась трава цефаларии гигантской, собранная на территории Ботанического сада Самарского университета в июле – августе 2020 и 2021 гг. в период цветения. Сушка сырья проводилась естественным способом под навесами без доступа прямых солнечных лучей. Непосредственно в анализе сырье было разделено на морфологические группы: стебли и листья. Соцветия,

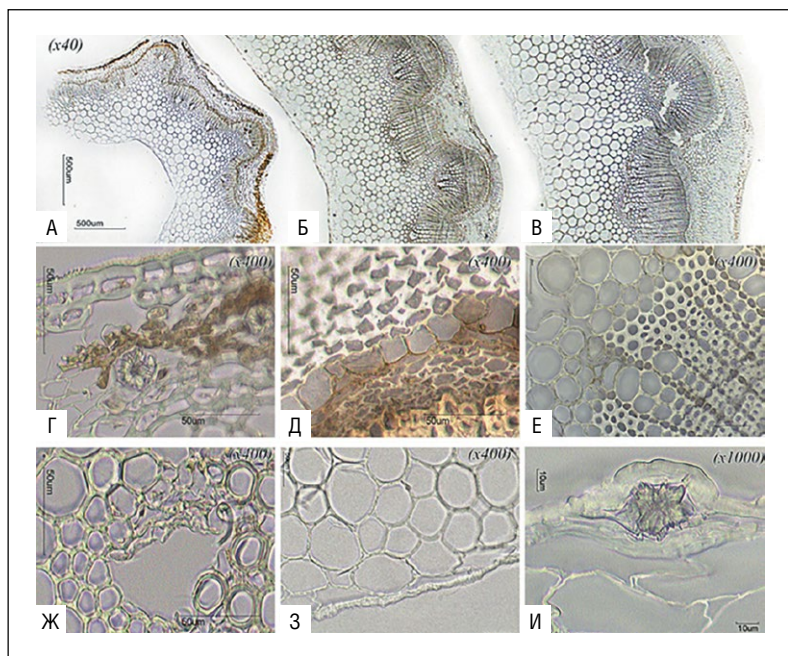


Рисунок 1. Анатомия и гистология поперечных сечений стебля цефаларии гигантской: А – стебель $\varnothing=5-6$ мм (x40), Б – стебель $\varnothing=9$ мм (x40), В – стебель $\varnothing=17,5$ мм (x40), Г – уголкового колленхима и эндодерма (x400), Д – эндодерма (x400), Е – ксилема проводящего пучка (x400), Ж – рексигенное вместилище ксилемы (x400), З – выстилающий слой внутренней полости (x400), И – друза в выстилающем слое (x1000).

Figure 1. Anatomy and histology of the cross sections of the *Cephalaria gigantea* stems: А – stem $\varnothing=5-6$ mm (x40), Б – stem $\varnothing=9$ mm (x40), В – stem $\varnothing=17,5$ mm (x40), Г – angular collenchyma and endodermis (x400), Д – endodermis (x400), Е – the xylem of the conductive beam (x400), Ж – the xylem's rexigenic receptacle (x400), З – the lining layer of the inner cavity (x400), И – the druse in the lining layer (x1000).

плоды и цветки в настоящем исследовании не изучались. Исследование осуществлялось с использованием метода световой микроскопии в проходящем и отраженном свете на микроскопах марки Motic DM-39C-N9GO-A и DM-1802-Digital Microscopy с кратностью увеличения: x40, x100, x400, x1000. Микротомирование стеблевых частей растения проводили на микротоме марки Thermo Scientific HM 325 Manual microtome. Толщина срезов микропрепарата составила 35 мкм. Приготовление и окраска микропрепаратов осуществлялась в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0002.15 ГФ РФ XIV издания [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку цефалария гигантская – достаточно крупное растение, ее стебли морфологически были разделены по диаметру на группы: «крупные» (10–25 мм), «средние» (6–9 мм) и «мелкие» (до 5 мм). В анализе использовались все три группы стеблей отдельно.

Морфологически стебли ребристые с крупной воздушной полостью в центре, что в дальнейшем нашло отражение в анатомических особенностях их строения.

Анатомически стебель цефаларии гигантской переходного типа строения с крупной воздушной полостью в центре (рисунки 1А, 1Б, 1В). По ребрам стебель армирован угловой колленхимой, которая может насчитывать до 10 слоев клеток в толщину (рисунки 1Д). Непосредственно под слоем колленхимы в ребрах хорошо диагностируется эндодерма первичной коры. Она представлена крупными, на поперечном сечении почти прямоугольными, тонкостенными клетками, в которых изредка виден структурированный протопласт. Клеточные стенки эндодермы пигментированы в желто-бурый цвет, что делает ее заметной относительно мало окрашенных тканей (рисунки 1Д).

По граням стебля, между ребер, колленхима не выраженная и насчитывает один слой клеток с однородно утолщенной целлюлозной клеточной стенкой. В области граней стебля локализованы ассимиляционная паренхима первичной коры, выделяющаяся на фоне остальных зеленой пигментацией за счет большого количества хлоропластов в протопластах клеток (рисунки 1Г). В паренхиме часто встречаются клетки идиобласты с крупными звездчатыми друзами (рисунки 1Г). Ближе к эндодерме стенки клеток первичной коры сильно извилистые и значительно утолщены.

По ребрам стебля локализованы крупные открытые коллатеральные проводящие пучки (рисунки 1А, 1Б, 1В).

Флоэмная часть коллатеральных пучков представлена мелкими клетками с сильно извилистыми, иногда смятыми клеточными стенками (рисунки 1Д). Флоэмные клетки пигментированы зелено-желтым цветом за счет содержащего протопласта, окрашивающегося в розовый цвет при обработке раствором Судана III, что говорит о его липофильной природе.

Ксилема пучков сложена из радиально расположенных сосудистых элементов, перемежающихся с тонкостенными живыми клетками сердцевинных лучей, протопласт которых, как правило, заполнен темно-бурым или зелено-бурым содержимым (рисунки 1Е). В области перимедулярной зоны пучка отмечается наличие полостей респираторного

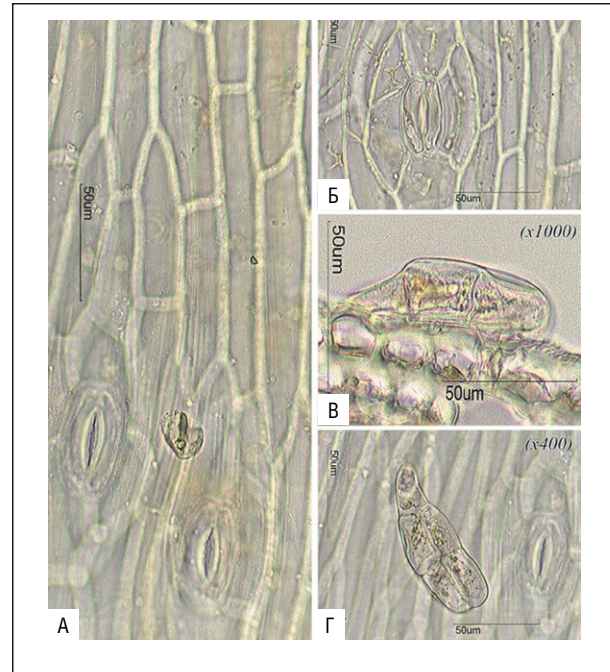


Рисунок 2. Гистология эпидермиса и железистых трихом у стебля цефаларии гигантской: А – клетки эпидермиса с продольной морщинистостью кутикулы (x400), Б – поверхностный аппарат эпидермиса стебля (x400), В – железистая трихома на поперечном срезе стебля (x1000), Г – железистая трихома с поверхности эпидермиса стебля (x400).

Figure 2. Histology of the epidermis and glandular trichomes in the stem of *Cephalaria gigantea*: А – epidermal cells with longitudinal wrinkling of the cuticle (x400), Б – the surface apparatus of the epidermis of the stem (x400), В – glandular trichome on the cross-section of the stem (x1000), Г – glandular trichome from the surface of the epidermis of the stem (x400).

происхождения (рисунки 1Ж). При анатомировании стеблей с малым диаметром аналогичные полости либо отсутствуют, либо значительно мельче. Данный факт свидетельствует о том, что полости появляются в процессе роста стебля в толщину.

В центре стебля локализована область сердцевинки. Она сложена из округлых на поперечном сечении тонкостенных клеток с мелкими межклетниками. Протопласт клеток сердцевинной паренхимы не диагностируется (рисунки 13). Непосредственно в центре стебля локализована крупная полость, занимающая до 85% от общего объема стебля в случае крупных стеблей с диаметром от 10 до 25 мм. У мелких стеблей полость небольшая и уступает по размеру проводящему блоку центрального цилиндра. По периферии полости видны группы смятых клеток, «выстилающих» полость изнутри. В структуре выстилающего полость слоя часто встречаются крупные друзы звездчатой формы, плотно замкнутые между толстостенных клеточных стенок спавшихся клеток (рисунки 1И).

При рассмотрении с поверхности стебель цефаларии гигантской покрыт эпидермой, сложенной из вытянутых клеток угловатой и веретеновидной формы. Клеточные стенки их заметно утолщены. При фокусировке поверхности хорошо заметна продольно-морщинистая кутикула (рисунки 2А).

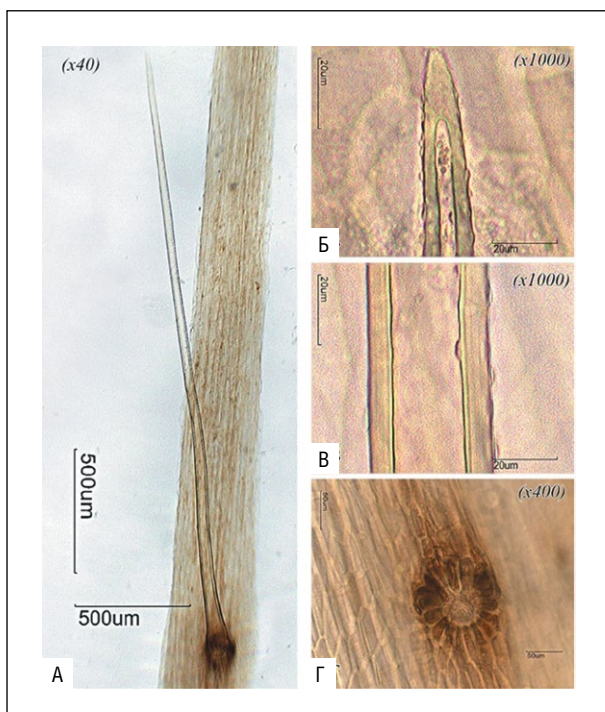


Рисунок 3. Кроющие трихомы эпидермиса стебля цефаларии гигантской: А – одноклеточный кроющий волосок (x40), Б – кончик кроющей трихомы (x1000), В – клеточная стенка трихомы с бородавчатой кутикулой (x1000), Г – розетка клеток эпидермы в основании трихомы (x400).

Figure 3. Covering trichomes of the epidermis of the stem of *Cephalaria gigantea*: А – a single-celled covering hair (x40), Б – the tip of the covering trichome (x1000), В – the cell wall of the trichome with a warty cuticle (x1000), Г – the funnel of epidermal cells at the base of the trichome (x400).

По эпидерме стебля изредка встречаются железистые волоски с многоклеточной двурядной головкой, насчитывающей, как правило, четыре клетки (**рисунок 2Г**). Железистые волоски слабо пигментированы в светло-коричневый цвет за счет содержимого протопласта головки (**рисунки 2В, 2Г**).

Устьичные аппараты аномоцитного типа встречаются по эпидерме стебля достаточно часто (**рисунок 2Б**). Околоустьичных клеток, как правило, пять, реже четыре. Они расположены вокруг замыкающих клеток кольцом и при рассмотрении на поперечных и продольных сечениях заметно погружены в глубину стебля (**рисунок 2Б**). Протопласты эпидермальных клеток слабо структурированы и, как правило, окрашены в желто-зеленый цвет.

Помимо железистых трихом на поверхности стеблей, особенно малого диаметра, и вблизи узлов локализованы крупные кроющие трихомы. Они простые, одноклеточные. Клетка трихомы крупная до 3-4 мм в длину. У основания клетка трихомы расширена. Клеточные стенки трихомы слабо окрашены в желтый цвет (**рисунок 3А**). Клеточные стенки кроющих трихом равномерные и заметно утолщены. По всей длине покрыты бородавчатой кутикулой (**рисунки 3Б, 3В**).

Место прикрепления хорошо заметно при фокусировке на основание трихомы. Оно представлено воронкообразным

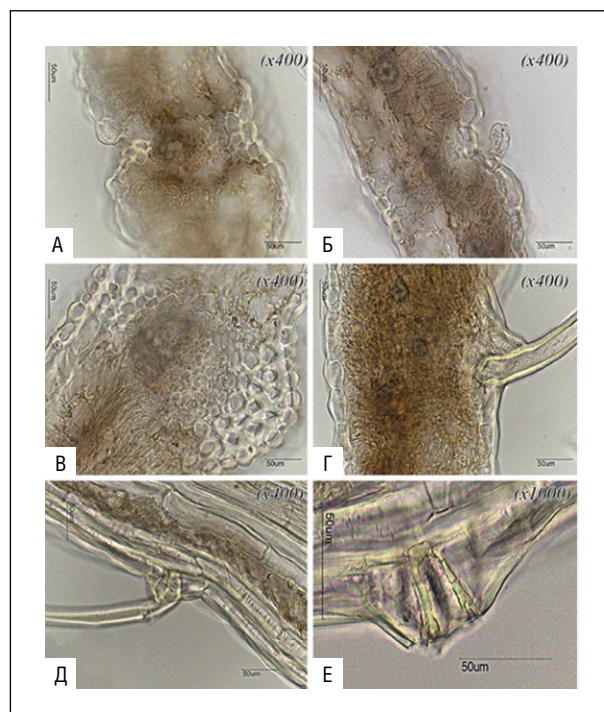


Рисунок 4. Анатомия листа цефаларии гигантской на поперечном сечении: А – коллатеральный пучок периферической жилки, Б – железистая трихома в углублении эпидермы, В – коллатеральный пучок центральной жилки, Г – друзы мезофилла листа, Д – простая кроющая трихома (продольное сечение), Е – клетка основания кроющей трихомы (продольное сечение).

Figure 4. Anatomy of a leaf of *Cephalaria gigantea* in cross-section: А – collateral bundle of peripheral vein, Б – glandular trichome in the recess of the epidermis, В – collateral bundle of the central vein, Г – the mesophyll druse of the leaf, Д – simple covering trichome (longitudinal section), Е – cell of the base of the covering trichome (longitudinal section).

расположением толстостенных, сильно пигментированных клеток. Пигментация темно-бурая за счет аморфного содержимого их протопластов (**рисунок 3Г**).

Листовая пластинка цефаларии гигантской анатомически дорзовентральная. Столбчатый и губчатый мезофиллы примерно в равной доле заполняют среднюю часть листа (**рисунки 4А, 4Б**).

В мезофилле листа, особенно с нижней стороны, в губчатой паренхиме часто встречаются клетки идиобласты с крупными звездчатыми друзами (**рисунки 4В, 4Г**). На листовых пластинках, особенно по жилкам листа, как с верхней, так и с нижней стороны, часто встречаются железистые трихомы, аналогичные по строению описанным ранее для стеблей. При этом трихомы, как правило, расположены в углублениях эпидермы листовой пластинки (**рисунок 4Б**) либо по жилкам (**рисунок 5Б**).

При рассмотрении с поверхности на малых увеличениях хорошо заметна сетчатая иннервация листовой пластинки (**рисунок 5Д**). Пучки жилок листовой пластинки закрытые коллатеральные, мелкие, сильно пигментированы за счет вторичных метаболитов протопласта флоэмных клеток (**рисунки 4А, 4В**). Лист, аналогично стеблю, покрыт крупными кроющими одноклеточными волосками (**рисунки 4Г, 4Д**).

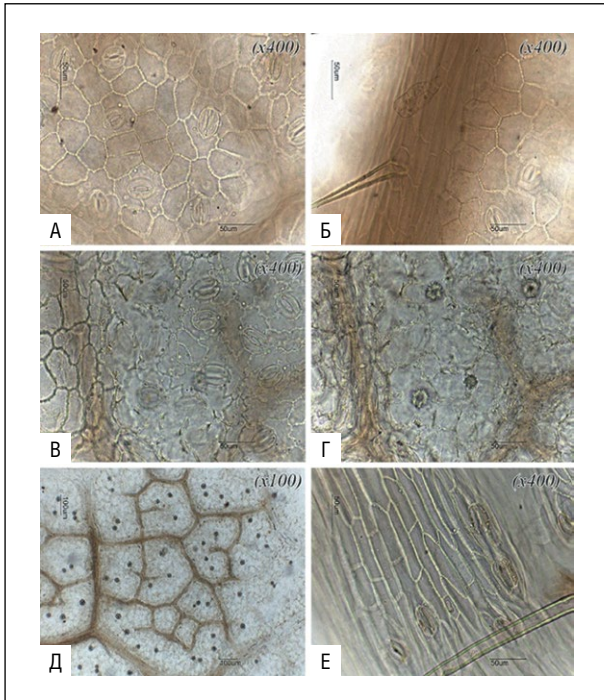


Рисунок 5. Гистология эпидермальных поверхностей листа цефаларии гигантской: А – эпидермальные клетки верхней эпидермы листовой пластинки, Б – верхний эпидермис с трихомами над жилкой листовой пластинки, В – эпидермальные клетки нижней эпидермы листовой пластинки, Г – нижний эпидермис, фокус на мезофилл с друзами, Д – рисунок сетчатого жилкования листовой пластинки и друз в мезофилле (x100), Е – клетки эпидермы нижней части листа над жилкой.

Figure 5. Histology of the epidermal surfaces of the leaf of *Cephalaria gigantea*: А – epidermal cells of the upper epidermis of the leaf blade, Б – epidermis with trichomes above the leaf blade vein, В – epidermal cells of the lower epidermis of the leaf blade, Г – lower epidermis, focus on mesophyll with druses, Д – the mesh venation of the leaf blade and druses in the mesophyll (x100), Е – cells of the epidermis of the lower part of the leaf above the vein.

При рассмотрении на поперечном и продольном сечениях видно, что основание клетки трихомы локализуется в сформированном из группы эпидермальных клеток возвышении. Основание трихомы трапециевидное с сильно утолщенными клеточными стенками и заметными простыми порами подобно склереидам. Описанные трихомы зачастую ломаются в области примыкания к эпидерме (рисунки 4Д, 4Е).

При рассмотрении листа с нижней стороны виден эпидермис, который по жилкам представлен узкими, вытянутыми, часто веретеновидными клетками. Клеточные стенки тонкие со слабо заметными простыми порами. При фокусировке на поверхности эпидермы видна продольно-морщинистая кутикула (рисунки 5Г, 5Е). Клетки основной верхней эпидермы паренхимные с волнисто-извилистыми клеточными стенками. В протопластах эпидермальных клеток заметны капли липофильных метаболитов (рисунки 5А, 5В).

Устьичные аппараты с нижней стороны листа встречаются часто, они аномоцитного типа. Количество околоустьичных клеток варьирует от трех до пяти.

Околоустьичные клетки не отличаются от основной эпидермы (рисунки 5А, 5Б, 5В). С верхней стороны листа строение эпидермы над жилками аналогично таковому с нижней стороны листовой пластинки (рисунок 5Б).

Основной же эпидермис отличается отсутствием волнистой извилистости. Клеточные стенки эпидермальных клеток имеют четковидные утолщения. Форма клеток неправильная угловатая (рисунки 5А, 5В). Устьичные аппараты с верхней стороны встречаются реже. Тип устьиц аналогичен.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенный анатомический анализ стеблей и листьев цефаларии гигантской позволил изучить особенности строения основных вегетативных органов надземной части. Наиболее значимые особенности строения: железистые трихомы с двухрядной головкой; кроющие простые одноклеточные волоски с возвышением и розеткой клеток в основании, а также их бородавчатой кутикулой; погруженность аномоцитных устьичных аппаратов на стеблях относительно эпидермы; амфистоматический тип дорзовентрального листа; волнистая извилистость клеточных стенок эпидермы с нижней стороны листовой пластинки.

Полученные данные позволят разработать раздел «Микроскопические признаки» в проект фармакопейной статьи на новый вид лекарственного растительного сырья «Цефаларии гигантской трава».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mayevsky PF. *Flora of the middle zone of the European part of Russia*. 11th ed. M., 2014. (In Russ.). [Маевский П.Ф. *Флора средней полосы европейской части России*. 11-е изд. М., 2014].
2. Gubanov IA, Kiseleva KV, Novikov VS, Tikhomirov VN. *Illustrated determinant of plants of Central Russia*. Vol. Angiosperms (dicotyledons: deciduous). M., 2003. (In Russ.). [Губанов И.А., Киселева К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. *Иллюстрированный определитель растений Средней России*. Т. 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). М., 2003].
3. Shumovskaya T. *Cephalaria – a tall perennial for landscape compositions*. (In Russ.). [Шумовская Т. *Цефалария – высокий многолетник для пейзажных композиций*]. URL: <https://www.botanichka.ru/article/tsefalyariya-vyisokiy-mnogoletnik-dlya-peyzazhnyih-kompozitsiy/>
4. Kiseleva TL, Smirnova YuA. *Medicinal plants in world medical practice: state regulation of nomenclature and quality*. M., 2009. (In Russ.). [Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. *Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества*. М., 2009].
5. Movsumov IS, Garaev EA. Study of chemical components of some plants from the flora of Azerbaijan in order to obtain biologically active substances. *Rastitelnye resursy*. 2019;55(2):279-283. (In Russ.). [Мовсумов И.С., Гараев Э.А. Изучение химических компонентов некоторых растений из флоры Азербайджана с целью получения биологически активных веществ. *Растительные ресурсы*. 2019;55(2):279-283]. <https://doi.org/10.1134/S0033994619020079>
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Vol. I–IV. (In Russ.). [Государственная фармакопея РФ XIV изд. Т. I–IV. [Электронное издание]. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Калашникова О.А. – проведение основных этапов исследования, подготовка оборудования, приборов, написание статьи по результатам исследования. Рыжов В.М. – проведение основных этапов исследования, подготовка оборудования, приборов, проверка статьи. Куркин В.А. – проведение основных этапов исследования, проверка статьи. Тарасенко Л.В. – проведение основных этапов исследования, подготовка оборудования, приборов, проверка статьи. Рузаева И.В. – проведение основных этапов исследования. Ушкова А.А. – проведение основных этапов исследования, подготовка оборудования, приборов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Kalashnikova O.A. – was engaged in the study, prepared the equipment and instruments, wrote the first draft of the manuscript. Ryzhov V.M., Tarasenko L.V. – were engaged in the study, prepared the equipment and instruments, provided the detailed editing of the manuscript. Kurkin V.A. – was engaged in the study, provided the detailed editing of the manuscript. Ruzaeva I.V. – was engaged in the study. Ushkova A.A. – was engaged in the study, prepared the equipment and instruments. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Калашникова Ольга Александровна Адрес: ул. Стара Загора, 141, кв. 167, г. Самара, Россия, 443087. E-mail: o.a.kalashnikova@samsmu.ru	Corresponding Author Olga A. Kalashnikova Address: 141 Stara Zagora st., apt. 167, Samara, Russia, E-mail: o.a.kalashnikova@samsmu.ru

ПРИМЕНЕНИЕ СОРБЕНТА ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ НА ОСНОВЕ ГИПРОМЕЛЛОЗЫ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАИНА В КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

М.Н. Качалкин, А.В. Воронин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (Самара, Россия)

Для цитирования: Качалкин М.Н., Воронин А.В. Применение сорбента для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы для количественного определения прокаина в комбинированных лекарственных препаратах. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):79-83. <https://doi.org/10.35693/AVP619759>

■ Сведения об авторах

Качалкин М.Н. – аспирант кафедры химии Института фармации. <https://orcid.org/0000-0003-4356-9435> E-mail: m.n.kachalkin@samsmu.ru
 Воронин А.В. – д-р фарм. наук, доцент, директор Института фармации. <https://orcid.org/0000-0002-8472-3796>
 E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru

Получено: 25.10.2023

Одобрено: 01.04.2024

Опубликовано: 18.04.2024

■ Аннотация

Цель – оценка селективности и метрологических характеристик методики спектрофотометрического определения прокаина в некоторых комбинированных лекарственных препаратах с использованием сорбента для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы.

Материал и методы. Для получения сорбента для твердофазной экстракции были использованы: гипромеллоза, этилцианакрилат; для формирования активных центров был использован прокаина гидрохлорид, натрия гидроксид. Сорбент получали по известной методике. Сорбционная емкость полученных образцов сорбентов по прокаину составила $10,2 \pm 1,0$ мкг/г. Для исследования были выбраны комбинированные лекарственные препараты, содержащие прокаин и его соли: «Меновазин», «Сульфокамфокаин», «Отолорин». Регистрацию оптической плотности элюатов проводили на спектрофотометре СФ-56 (ООО «ОКБ СПЕКТР») при аналитической длине волны 292 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см, раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л. Для расчета содержания прокаина в элюатах строили градуировочный график (зависимости оптической плотности элюата от концентрации прокаина) в диапазоне концентраций 1–20 мкг/мл. Для оценки селективности (специфичности) пробоподготовки при хроматографическом разделении комбинированных лекарственных препаратов регистрировали спектр поглощения в диапазоне длин волн 200–400 нм для элюатов, полученных с использованием воды очищенной и раствора кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л. Идентификацию прокаина и бензокаина в элюате проводили по наличию максимумов поглощения при длинах волн 222 и 286 нм для бензокаина и 228 и 292 нм для прокаина соответственно. Статистическая обработка результатов эксперимента и определение метрологических характеристик методики анализа проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний».

Результаты. Показана селективность методики спектрофотометрического определения прокаина в некоторых комбинированных лекарственных препаратах с использованием сорбента для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы. Селективное связывание анализируемого вещества с активными центрами в сорбенте и ступенчатое элюирование последовательно водой очищенной и раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л в ходе твердофазной экстракции устраняет мешающий эффект компонентов лекарственных препаратов при УФ-спектрофотометрии прокаина. Применение сорбента на основе гипромеллозы приводит к улучшению метрологических характеристик и снижению систематической погрешности методики количественного определения в среднем на 14,4%. Предложенный методический подход с использованием селективного сорбента можно рекомендовать к применению для контроля качества комбинированных лекарственных препаратов, содержащих прокаин и его соли.

■ **Ключевые слова:** прокаин; гипромеллоза; твердофазная экстракция; сорбент.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ТФЭ – твердофазная экстракция.

THE USE OF A HYPROMELLOSE BASED SORBENT FOR A SOLID-PHASE EXTRACTION IN THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF PROCAINE IN COMBINATION DRUGS

Maksim N. Kachalkin, Aleksandr V. Voronin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Kachalkin MN, Voronin AV. The use of a hypromellose based sorbent for a solid-phase extraction in the quantitative determination of procaine in combination drugs. *Aspirantskiy vestnik Povolzhia*. 2024;24(1):79-83. <https://doi.org/10.35693/AVP619759>

Information about authors

Maksim N. Kachalkin – a postgraduate student of the Department of Chemistry of the Institute of Pharmacy. ORCID: 0000-0003-4356-9435

E-mail: m.n.kachalkin@samsmu.ru

Aleksandr V. Voronin – PhD, Associate professor, Director of the Institute of Pharmacy. <https://orcid.org/0000-0002-8472-3796> E-mail:

a.v.voronin@samsmu.ru

Received: 25.10.2023

Accepted: 01.04.2024

Published: 18.04.2024

Abstract

Aim – to assess the selectivity and metrological characteristics of the spectrophotometric method for procaine determination in combination drugs using a solid-phase extraction sorbent based on hypromellose.

Material and methods. The solid-phase extraction sorbent was obtained with hypromellose and ethyl cyanoacrylate; the procaine hydrochloride and sodium hydroxide formed the active centers. The sorbent was prepared using a standard method. The sorption capacity of the obtained sorbent samples for procaine was $10.2 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$. For the study, we selected the combination drugs containing procaine and its salts, such as "Menovazin", "Sulfocamphocaine", and "Otolorin". The eluate optical density was registered using a SF-56 spectrophotometer (OKB SPECTR LLC) at an analytical wavelength of 292 nm in a cuvette with an optical layer thickness of 1 cm. The reference solution was a 0.1 M hydrochloric acid solution. To calculate the procaine content in the eluates, a calibration graph (dependence of eluate optical density on procaine concentration) was plotted in the concentration range of 1–20 mcg/ml. To evaluate the selectivity (specificity) of sample preparation in chromatographic separation of the combination drugs, the absorption spectra were registered in the wavelength range of 200–400 nm for eluates obtained using purified water and a 0.1 M hydrochloric acid solution. The procaine and benzocaine were identified in the eluate by the presence of absorption maxima at wavelengths of 222 and 286 nm for benzocaine, and 228 and 292 nm for procaine. For statistical processing of the experimental results and determination of metrological characteristics of the analysis method, we followed the GPM.1.1.0013 "Statistical processing of results of physical, physicochemical, and chemical tests".

Results. We have demonstrated the selectivity of the spectrophotometric determination of procaine in certain combination drugs using a solid-phase extraction sorbent based on hypromellose. The selective binding of the analyzed substance with active centers in the sorbent and stepwise elution with purified water and a 0.1 M hydrochloric acid solution during solid-phase extraction eliminated the interfering effect of drug components during the UV-spectrophotometry of procaine. The use of a hypromellose based sorbent improved the metrological characteristics and reduced the systematic error of the quantitative determination method by an average of 14.4%. The proposed methodological approach using a selective sorbent might be recommended as the quality control for combination drugs containing procaine and its salts.

• **Keywords:** procaine; hypromellose; solid-phase extraction; sorbent.

• **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

В контроле качества комбинированных лекарственных средств существуют методические подходы, основанные на предварительном разделении компонентов пробы, и подходы без предварительного разделения. К первой группе относятся хроматографические методы анализа, капиллярный электрофорез, а ко второй – электрохимические методы анализа, спектрофотометрия многокомпонентных систем с последующим применением математического аппарата для расчета содержания каждого компонента [1]. Применение твердофазной экстракции (ТФЭ) позволяет разделять анализируемые компоненты на этапе пробоподготовки, при этом селективность разделения определяет селективность аналитической методики в целом. В настоящее время интерес представляют сорбенты, обеспечивающие избирательность взаимодействия с анализирующим веществом, в основе которых лежат различные типы взаимодействий «сорбент – сорбат»: гидрофобные, ионные, ван-дер-ваальсовы и др. Для получения селективных сорбентов используются различные производные целлюлозы: этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), карбоксиметилцеллюлоза и др. [2–4].

На фармацевтическом рынке РФ представлен ряд комбинированных лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества прокаин и его соли [5]. В связи с этим применение селективной ТФЭ для вышеуказанной группы препаратов является перспективным направлением исследований в фармацевтическом анализе.

ЦЕЛЬ

Оценка селективности и метрологических характеристик методики спектрофотометрического определения прокаина в некоторых комбинированных лекарственных препаратах с использованием сорбента для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для получения сорбента для ТФЭ были использованы: гипромеллоза (ФС.2.1.0085.18 «Гипромеллоза», тип замещения – 2208, вязкость 2% раствора в воде (20 °С) – 100 мПа·с, средняя молекулярная масса – 26000 Да, НРМС-Methocel K100-LV Premium USP/EP, Германия), этилцианакрилат (99%, Haihang Industry Co., Китай); для формирования активных центров был использован прокаин гидрохлорид (квалификация «чда», АО «Вектон», РФ), натрия гидроксид (квалификация «хч», АО «Вектон», РФ). Сорбент получали по известной методике [6]. Сорбционная емкость полученных образцов сорбентов по прокаину составила $10,2 \pm 1,0 \text{ мкг/г}$.

Для исследования были выбраны комбинированные лекарственные препараты, содержащие прокаин и его соли (таблица 1).

Подготовка проб для спектрофотометрического определения прокаина в комбинированных лекарственных препаратах

Пробоподготовку комбинированных лекарственных препаратов, содержащих прокаин, осуществляли в два этапа: приготовление раствора для нанесения

на микроколонку; твердофазная экстракция на сорбенте.

Меновазин. 1 мл препарата переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили спиртом этиловым 70% до метки и перемешивали (раствор А).

Сульфокамфокаин. 1 мл препарата переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили водой очищенной до метки и перемешивали (раствор А).

Отолорин. 1 мл препарата переносили в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводили водой очищенной до метки и перемешивали (раствор А).

5 мл полученного раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводили водой очищенной до метки и перемешивали (раствор Б).

Для оценки эффективности применения методики с этапом ТФЭ для комбинированных лекарственных препаратов, содержащих прокаин, был реализован вариант методики без применения этапа ТФЭ, заключающийся в разделении компонентов посредством предварительного осаждения прокаина в виде периодида¹.

В колонку высотой 10 см и диаметром 1 см помещали 1 г (точная навеска) сорбента, кондиционировали 5 мл воды очищенной в течение 5 мин, помещали 5 мл раствора Б, полученного для каждого анализируемого препарата, элюировали последовательно 20 мл воды очищенной и 20 мл раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л со скоростью 1 мл/мин (ступенчатое элюирование) или 40 мл раствора кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л со скоростью 1 мл/мин.

Спектрофотометрический анализ. Регистрацию оптической плотности элюатов проводили на спектрофотометре СФ-56 (ООО «ОКБ СПЕКТР») при аналитической длине волны 292 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см, раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л.

Для расчета содержания прокаина в элюатах строили градуировочный график (зависимости оптической плотности элюата от концентрации прокаина) в диапазоне концентраций 1–20 мкг/мл.

Для оценки селективности (специфичности) пробоподготовки при хроматографическом разделении комбинированных лекарственных препаратов регистрировали спектр поглощения в диапазоне длин волн 200–400 нм для элюатов, полученных с использованием воды очищенной и раствора кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л.

Таблица 1 / Table 1

Комбинированные лекарственные препараты, содержащие прокаин и его соли
Combination drugs containing procaine and its salts

Лекарственный препарат	Лекарственная форма	Состав	
		Действующие вещества	Вспомогательные вещества
«Меновазин» (ООО «Гиппократ», РФ)	раствор для наружного применения (100 мл)	левоментол – 2,5 г; прокаина гидрохлорид – 1,0 г; бензокаин – 1,0 г	спирт этиловый 70%
«Сульфокамфокаин» (ОАО Фармстандарт-УфаВИТА», РФ)	раствор для инъекций (2 мл)	прокаин – 108,2 мг; сульфокамфорная кислота (б/в) – 99,2 мг	вода очищенная, кислота хлористоводородная
«Отолорин» (ООО «Гротекс», РФ)	капли ушные (10 мл)	прокаина гидрохлорид – 0,2 г; борная кислота – 0,3 г	натрия гидроксид, спирт этиловый 70%

Таблица 2 / Table 2

Селективность процедуры твердофазной экстракции комбинированных лекарственных препаратов, содержащих прокаин и его соли

The selectivity of the solid-phase extraction procedure for combination drugs containing procaine and its salts

Лекарственный препарат	Максимумы поглощения в элюате, нм		
	Ступенчатое элюирование		Элюирование раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л
	Вода очищенная	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1 моль/л	
Меновазин	222, 286 (бензокаин)	228, 292 (прокаин)	226, 290
Сульфокамфокаин	-	228, 292 (прокаин)	228, 292
Отолорин	-	228, 292 (прокаин)	228, 292

Идентификацию прокаина и бензокаина в элюате проводили по наличию максимумов поглощения при длинах волн 222 и 286 нм для бензокаина и 228 и 292 нм для прокаина соответственно [7].

Статистическая обработка результатов эксперимента и определение метрологических характеристик методики анализа проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка селективности полученного сорбента для целей анализа выбранных комбинированных лекарственных препаратов, содержащих прокаин и его соли, является одним из ключевых этапов исследования.

Основным фактором выбора элюента были физико-химические свойства сорбента и стабильность сорбента в его присутствии: применение органических растворителей недопустимо по причине частичной растворимости полиэтилицианакрилатной матрицы в алифатических спиртах, ацетоне, эфире, хлороформе. Прокаин является двухкислотным слабым основанием, в щелочной среде (pH>8) присутствует в молекулярной форме, в кислой среде (pH<3) третичная алифатическая аминогруппа и первичная ароматическая аминогруппа способны к ионизации. Это является определяющим условием удерживания прокаина на поверхности сорбента в щелочной и нейтральных средах; в сильнокислой среде происходит дезактивация активных центров в порах сорбента.

¹Патент РФ на изобретение RU 2765188 C1/ 26.01.2022. Бюллетень №3. Качалкин М.Н. Способ получения селективного сорбента для твердофазной экстракции. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_47796037_29577309.PDF Ссылка активна на 20.09.2023.

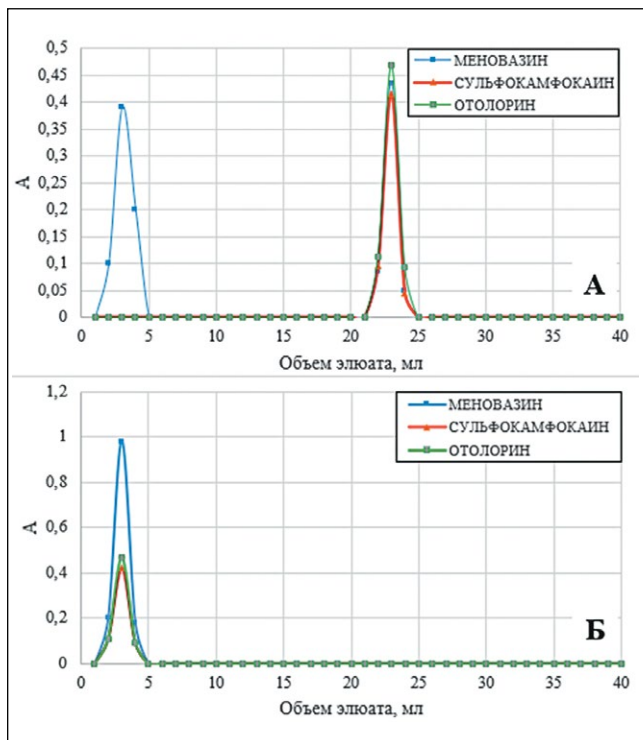


Рисунок 1. Хроматограммы лекарственных препаратов «Меновазин», «Сульфокамфокаин», «Отолорин» (ТФЭ с применением сорбента на основе гипромеллозы): ступенчатое элюирование последовательно водой очищенной и раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л (А); элюирование только раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л (Б).

Figure 1. Chromatograms of the pharmaceuticals "Menovasin", "Sulfocamphocaine", "Otolorin" (SPE using a hypromellose based sorbent): stepwise elution with purified water and a 0.1 M hydrochloric acid solution (A); elution with a 0.1 M hydrochloric acid solution alone (B).

Таблица 3 / Table 3

Метрологические характеристики методики спектрофотометрического определения прокаина в комбинированных лекарственных препаратах
Metrological characteristics of the spectrophotometric determination of procaine in the combination drugs

Лекарственный препарат	f	\bar{X} , %	S ²	S	P, %	t(P,f)	$\Delta\bar{X}$, %	$\bar{\varepsilon}$, %
<i>с применением ТФЭ (сорбент на основе гипромеллозы)</i>								
Меновазин	10	99,3	15,6	3,95	95	2,23	4,69	4,68
Сульфокамфокаин	10	98,8	13,6	3,68	95	2,23	4,51	4,51
Отолорин	10	99,0	19,8	4,45	95	2,23	4,62	4,62
<i>без этапа ТФЭ (с предварительным осаждением прокаина в виде периодида)</i>								
Меновазин	10	105,1	41,1	5,58	95	2,23	5,65	5,67
Сульфокамфокаин	10	101,1	24,4	4,94	95	2,23	4,29	4,29
Отолорин	10	100,2	26,4	5,13	95	2,23	4,45	4,45

Примечания: f – число степеней свободы; \bar{X} – среднее относительное содержание прокаина в препарате (от регламентируемого содержания), %; S² – дисперсия; S – стандартное отклонение; P – доверительная вероятность, %; t(P, f) – критерий Стьюдента; $\Delta\bar{X}$ – полуширина доверительного интервала среднего результата, %; $\bar{\varepsilon}$ – относительная ошибка среднего результата, %.

В таблице 2 представлены результаты исследования селективности процедуры ТФЭ анализируемых препаратов. На рисунке 1 приведены хроматограммы разделения на гипромеллозном сорбенте лекарственных препаратов «Меновазин», «Сульфокамфокаин» и «Отолорин». При анализе препарата «Меновазин» без предварительного разделения бензокаин оказывает мешающий эффект при количественном спектрофотометрическом определении прокаина за счет наложения максимумов поглощения.

Наличие активных центров связывания в сорбенте и ступенчатое элюирование последовательно водой очищенной и раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л в ходе ТФЭ позволяет устранить мешающий эффект большинства компонентов лекарственных препаратов при УФ-спектрофотометрии прокаина. На примере разделения препарата «Меновазин» при использовании в качестве элюента только раствора кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л, прокаин не удерживается на сорбенте (рисунок 1Б), однако процедура ступенчатого элюирования последовательно водой очищенной и раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л (рисунок 1А) позволяет добиться разделения компонентов (бензокаин и прокаин).

Результаты оценки метрологических характеристик методики анализа с применением сорбента для ТФЭ на основе гипромеллозы при анализе 11 проб каждого лекарственного препарата свидетельствуют об удовлетворительной воспроизводимости результатов анализа (таблица 3). При использовании этапа ТФЭ с гипромеллозным сорбентом относительная ошибка определения среднего содержания прокаина в препаратах с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне значений от $\pm 4,51\%$ до $\pm 4,68\%$. Для варианта методики без этапа ТФЭ в случае препарата «Меновазин» наблюдается завышение содержания прокаина (за счет неконтролируемого вклада в оптическую плотность других компонентов лекарственных препаратов, главным образом бензокаина) и увеличение относительной ошибки определения с $\pm 4,68\%$ до $\pm 5,67\%$.

Правильность методики спектрофотометрического определения прокаина в лекарственных препаратах определялась методом «введено – найдено», стандартный образец прокаина в виде гидрохлорида в анализируемые препараты добавляли в количестве 20,0% от регламентируемого содержания в пересчете на основание прокаина. В варианте спектрофотометрии с предварительным осаждением прокаина в виде периодида систематическая погрешность для исследуемого ряда препаратов была на 14,4% больше по сравнению с аналогичными характеристиками методики с использованием гипромеллозного сорбента (таблица 4).

Показана селективность методики спектрофотометрического определения прокаина в некоторых комбинированных лекарственных препаратах с использованием сорбента для ТФЭ на основе гипромеллозы.

Селективное связывание анализируемого вещества с активными центрами в сорбенте и ступенчатое элюирование последовательно водой очищенной и раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л в ходе ТФЭ устраняет мешающий эффект компонентов лекарственных препаратов при УФ-спектрофотометрии прокаина. Применение сорбента на основе гипромеллозы приводит к улучшению метрологических характеристик и снижению систематической погрешности методики количественного определения в среднем на 14,4%.

Таким образом, предложенный методический подход с использованием селективного сорбента можно рекомендовать к применению для контроля качества комбинированных лекарственных препаратов, содержащих прокаин и его соли.

Таблица 4 / Table 4

Систематическая погрешность методики спектрофотометрического определения прокаина в комбинированных лекарственных препаратах (в пересчете на основе прокаина)

Systematic error of the spectrophotometric determination of procaine in the combination drugs (in terms of procaine)

Лекарственные препараты	Регламентируемое содержание, г	Добавлено прокаина, г	Содержание прокаина, г		δ, %
			расчетное	найденное	
<i>с применением ТФЭ (сорбент на основе гипромеллозы)</i>					
Меновазин	0,8663	0,1730	1,039	1,010	2,79
Сульфокамфокаин	0,1080	0,0220	0,1300	0,1260	3,08
Отолорин	0,1733	0,0347	0,2080	0,2010	3,37
<i>без этапа ТФЭ (с предварительным осаждением прокаина в виде периодида)</i>					
Меновазин	0,8663	0,1730	1,039	0,9960	4,13
Сульфокамфокаин	0,1080	0,0220	0,1300	0,1260	3,08
Отолорин	0,1733	0,0347	0,2080	0,2008	3,46

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4th ed. London, 2011.
- Wu JH, He CY. Advances in Cellulose-Based Sorbents for Extraction of Pollutants in Environmental Samples. *Chromatographia*. 2019;82:1151-1169. <https://doi.org/10.1007/s10337-019-03708-x>
- Kachalkin MN, Voronin AV. Preparation of sorbents for solid-phase extraction of benzoic acid from aqueous solutions. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(1):36-40. (In Russ.). [Качалкин М.Н., Воронин А.В. Получение сорбентов для твердофазной экстракции бензойной кислоты из водных растворов. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):36-40]. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.1.36-40>
- Kachalkin MN, Voronin AV. Preparation of sorbents for solid-phase extraction of salicylic acid from aqueous solutions. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2021;5-6:16-22. (In Russ.). [Качалкин М.Н., Воронин А.В. Получение сорбентов для твердофазной экстракции салициловой кислоты из водных растворов. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2021;5-6:16-22]. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.5-6.16-22>
- RMR – Register of Medicines of Russia. (In Russ.). [РЛС® – Регистр лекарственных средств России®]. Available et: <https://www.rlsnet.ru> (September 20, 2023)
- Kachalkin MN, Voronin AV. *Synthesis and studying the spectral characteristics of the procaine periodide*. In: Pharmaceutical Education of SamGMU. History, Present, Perspectives. Samara, 2021:301-305. [Качалкин М.Н., Воронин А.В. Получение и исследование спектральных характеристик периодида прокаина. В сб.: Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы. Самара, 2021:301-305]. Available et: https://elibrary.ru/download/elibrary_47649155_72698647.pdf EDN: ZKWWFI.
- General Pharmacopeial Article ОФС.1.1.1.0013 "Statistical processing of results of physical, physicochemical, and chemical tests". State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. Vol. 1. M., 2023. (In Russ.). [ОФС.1.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея РФ. XV изд. Т. 1. М., 2023].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. М.Н. Качалкин – проведение основных этапов исследования, подготовка оборудования, приборов, написание статьи по результатам исследования. А.В. Воронин – идея исследования, редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. M.N. Kachalkin – was engaged in the study, prepared the equipment and instruments, wrote the first draft of the manuscript. A.V. Voronin – generated the research idea, provided detailed editing of the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Воронин Александр Владимирович Адрес: Самарский государственный университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru	Corresponding Author Aleksandr V. Voronin Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099. E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА В ТРАВЕ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРЫ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю.А. Селиванова, Н.А. Дьякова, И.М. Коренская, А.И. Сливкин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (Воронеж, Россия)

Для цитирования: Селиванова Ю.А., Дьякова Н.А., Коренская И.М., Сливкин А.И. Изучение особенностей накопления эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного синантропной флоры Ростовской области. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):84-88. <https://doi.org/10.35693/AVP120176>

▪ Сведения об авторах

Селиванова Ю.А. – аспирант, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии. <https://orcid.org/0000-0002-1204-927X> E-mail: u.a.selivanova@yandex.ru

Дьякова Н.А. – канд. биол. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии. <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881> E-mail: ninochka_v89@mail.ru

Коренская И.М. – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии. <https://orcid.org/0000-0001-5444-8108> E-mail: irmich65@yandex.ru

Сливкин А.И. – д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии. <https://orcid.org/0000-0001-6934-0837> E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Получено: 04.01.2023

Одобрено: 20.09.2023

Опубликовано: 30.03.2024

▪ Аннотация

Цель – изучение особенностей накопления эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного, заготовленного в урбоденнозах Ростовской области.

Материал и методы. Сбор сырья осуществляли вдоль проселочной дороги с неживленным движением (IV категории), Северо-Кавказской железной дороги и вдоль трассы М-21 с оживленным движением автотранспорта (категории IA). При отдалении от исследуемых автомагистралей был выбран шаг в 100 метров (от 1 до 300 метров). Дополнительно проводили заготовку сырья на территории, лишенной антропогенного воздействия (контроль), и вблизи сельскохозяйственного предприятия АО «Астон».

Результаты. Изучение образцов растительного сырья, заготовленных на контрольных территориях и агробиоденнозах, показало более высокое содержание эфирного масла, чем в образцах урбобиоденнозов. Максимальный показатель содержания эфирного масла отмечен для образца, заготовленного на контрольной территории, лишенной антропогенного воздействия, минимальное содержание – для образца, собранного вдоль автотрассы М-21. При этом прослеживается тенденция увеличения содержания эфирного масла при снижении силы антропогенной нагрузки.

Выводы. По проведенным исследованиям можно сделать вывод об отрицательном влиянии антропогенного воздействия, а также особенностей территории произрастания на накопление эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного.

▪ **Ключевые слова:** эфирное масло, тысячелистник обыкновенный, Ростовская область, урбоденнозы.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

STUDY OF PECULIARITIES OF ESSENTIAL OIL ACCUMULATION BY COMMON YARROW HERB OF SYNANTHROPIC FLORA OF THE ROSTOV REGION

Yuliya A. Selivanova, Nina A. Dyakova, Irina M. Korenskaya, Aleksei I. Slivkin

Voronezh State University (Voronezh, Russia)

Citation: Selivanova YuA, Dyakova NA, Korenskaya IM, Slivkin AI. Study of peculiarities of essential oil accumulation by common yarrow herb of synanthropic flora of the Rostov region. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2024;24(1):84-88. <https://doi.org/10.35693/AVP120176>

▪ Information about authors

Yuliya A. Selivanova – a postgraduate student, assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology. <https://orcid.org/0000-0002-1204-927X> E-mail: u.a.selivanova@yandex.ru

Nina A. Dyakova – PhD, Associate professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology. <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881> E-mail: ninochka_v89@mail.ru

Irina M. Korenskaya – PhD, Associate professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology. <https://orcid.org/0000-0001-5444-8108> E-mail: irmich65@yandex.ru

Aleksei I. Slivkin – PhD, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology. <https://orcid.org/0000-0001-6934-0837> E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Received: 04.01.2023

Accepted: 20.09.2023

Published: 30.03.2024

Abstract

Aim – to study the peculiarities of essential oil accumulation in common yarrow herb harvested in urban areas of the Rostov region.

Material and methods. The raw materials were collected along a country road with non-vibrant traffic, the North Caucasus railroad and along the M-21 highway with heavy vehicular traffic belonging to IA category. A step of 100 meters (from 1 to 300 meters) was chosen away from the studied highways. In addition, the raw materials were harvested in the area devoid of anthropogenic impact (control) and near the agricultural enterprise JSC "Aston".

Results. For samples of control areas and agrobiocenoses, we noted a higher content of essential oil than in samples of urban biocenoses. The maximum value of the essential oil content was registered for the sample harvested in the control area, devoid of anthropogenic impact, the minimum content – for the sample collected along the highway M-21. There was a general tendency for increasing the essential oil content with declining anthropogenic impact.

Conclusion. According to the studies we can conclude about the negative effect of anthropogenic impact, as well as the peculiarities of the growing area on the accumulation of essential oil in the grass of common yarrow.

Keywords: essential oil, common yarrow, Rostov region, urban ecosystems.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день выявлено более трех тысяч эфирных масел, отличающихся по химической структуре, органолептическим признакам и фармакологическому действию. Однако широкое применение в медицине и косметологии, а также в пищевой и косметической промышленности нашлось только для трехсот видов. Эфирные масла неустойчивы к различным факторам, изменениям окружающей среды, что влияет на их качественный и количественный состав. К основным факторам, способным повлиять на накопление и состав эфирного масла, относятся фенологическая фаза растения; климатические условия произрастания; освещение; влажность; качество почвы, в том числе минеральный состав и загрязненность экотоксикантами. На примере хвойных деревьев было показано, что при антропогенном загрязнении хвоя сосны обыкновенной способна накапливать экотоксиканты в эфирном масле [1].

В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом наблюдается устойчивая тенденция роста использования лекарственных препаратов и биологически активных добавок растительного происхождения. Высокий интерес к препаратам на основе лекарственного растительного сырья связан прежде всего с относительной безвредностью, мягкостью и широтой терапевтического действия, возможностью минимизации побочных действий и аллергии

Таблица 1 / Table 1

Содержание эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного, %
Contents of essential oil in common yarrow herbs, %

Район сбора	Удаленность от дорог			
	0 м	100 м	200 м	300 м
Железнодорожная магистраль Северо-Кавказской железной дороги	0,24±0,02	0,24±0,03	0,27±0,04	0,27±0,04
Нескоростная автомобильная дорога (IV категории)	0,21±0,03	0,28±0,02	0,27±0,02	0,30±0,03
Автомагистраль М-21 (IA категории)	0,17±0,05	0,27±0,04	0,27±0,03	0,29±0,04
АО «Астон»	0,18±0,03			
Контроль 1	0,43±0,02			
Числовой показатель по ФС не менее 0,1%				

при длительном приеме лекарственных растительных препаратов [2, 3]. Однако большинство эксплуатируемых ресурсов дикорастущих лекарственных растений расположено в зоне активной хозяйственной деятельности человека, на доступных в транспортном отношении территориях. К ним относятся зоны, прилегающие к населенным пунктам, автомобильным и железным дорогам, сельскохозяйственным полям и фермам, промышленным предприятиям. Произрастая в неблагоприятных экологических условиях, растения накапливают не только несвойственные для них химические вещества, но и биологически активные вещества в несвойственных растениям концентрациях. В связи с этим комплексная региональная оценка экологического состояния сырьевой базы лекарственных растений является актуальной и значимой [4, 5].

Тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.) является видом лекарственного растения, сырье которого заготавливается от дикорастущих особей во многих регионах России, в том числе в Южном федеральном округе. Он представляет собой многолетнее травянистое растение с ползучим корневищем и прямостоячими стеблями высотой 20–60 см. Произрастает предпочтительно на сухих лугах, степных склонах, опушках леса, часто встречается как сорняк по краям полей и дорог. Установлено, что тысячелистник обыкновенный обладает кровоостанавливающим, ранозаживляющим, противовоспалительным, спазмолитическим, противоаллергическим, бактерицидным свойствами. Препараты тысячелистника, содержащие ароматические горечи, стимулируют секрецию пищеварительных желез. Столь широкое применение вызвано богатым химическим составом травы тысячелистника обыкновенного. Большую часть биологически активных веществ составляют эфирное масло, основным компонентом которого является хамазулен, флавоноиды, среди которых важное значение имеют лютеолин, алкалоиды, витамин К и С, макро- и микроэлементы [6–8].

Установлено, что в стрессовых условиях в растениях активируется синтез вторичных метаболитов [9]. Ранее проведенные исследования по изучению влияния различных факторов антропогенной нагрузки на накопление

флавоноидов в пересчете на лютеолин в траве тысячелистника обыкновенного, заготовленной в Воронежской области, показали наличие отрицательного влияния при повышенном антропогенном влиянии. Также результаты исследований, проведенных в Воронежской области, показали наличие зависимости по уменьшению содержания эфирного масла в сырье, заготовленном в урбобиоценозах, по сравнению с сырьем, заготовленным в экологически чистых местах и агробиоценозах [10, 11]. Данные по аналогичным исследованиям накопления эфирных масел в растениях в Ростовской области отсутствуют.

ЦЕЛЬ

Изучение особенностей накопления эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного, заготовленного в урбоценозах Ростовской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Территории для заготовки травы тысячелистника обыкновенного были выбраны исходя из различий в условиях произрастания и особенностей антропогенного воздействия. Сбор сырья осуществляли вдоль проселочной дороги с неоживленным движением, Северо-Кавказской железной дороги и вдоль трассы М-21 с оживленным движением автотранспорта, относящейся к категории IА. При отдалении от исследуемых автомагистралей был выбран шаг в 100 метров (от 1 до 300 метров). Дополнительно проводили заготовку сырья на территории, лишенной антропогенного воздействия (контроль), и вблизи сельскохозяйственного предприятия АО «Астон», которое является ведущим экспортером сельхозпродукции и растительных масел.

Заготовку травы тысячелистника обыкновенного проводили в соответствии с фармакопейными требованиями в фазу цветения растения, аккуратно срезая ножницами верхушки стеблей длиной 15–20 см. Сушку проводили теневым методом, раскладывая траву тонким слоем в хорошо проветриваемом помещении при температуре не более 40–45°C. Изучение содержания в образцах эфирного масла вели по методике ФС. 2.5.0101.18 «Тысячелистника обыкновенного трава». Взвешивание проводили на аналитических весах «A&D GH-202» (AND, Япония). Каждое определение проводили трижды, полученные результаты статистически обрабатывали при доверительной вероятности 0,95.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели содержания эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного представлены в **таблице 1**.

Все образцы травы тысячелистника обыкновенного соответствуют требованиям фармакопейной статьи по содержанию эфирного масла [12]. Содержание данного показателя в исследуемых образцах варьировало от 0,17% до 0,43%.

Самый высокий показатель содержания эфирного масла (0,43%) отмечен в сырье, заготовленном на контрольной территории, лишенной антропогенного воздействия (с минимальной проходимостью), что в 4 раза превышает нижний показатель, установленный ГФ XIV. В образцах, собранных в урбоценозе, который представляет собой территорию вблизи сельскохозяйственного промышленного

Таблица 2 / Table 2

Содержание эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного Воронежской области, %

Contents of essential oil in common yarrow herbs of the Voronezh region, %

Территория сбора	Содержание эфирного масла, %
Железная дорога	0,32±0,02
Автомобильная трасса М-4	0,21±0,02
Вблизи ОАО «Минудобрения»	0,39±0,02
Воронежский государственный заповедник (контроль)	0,65 ±0,03
Числовой показатель по ФС не менее 0,1%	

предприятия, содержание эфирного масла составило 0,18%, что является одним из низких полученных показателей.

Самое низкое содержание эфирного масла отмечено в образцах, собранных вблизи автотрассы М-21 и на удалении от нее от 1 до 300 метров, и находится в пределах 0,17–0,29% соответственно. При этом образцы, собранные вблизи других исследуемых придорожных зон, отличаются более высоким содержанием эфирного масла, которое составляет 0,21–0,30%. Однако полученные значения ниже показателей содержания эфирного масла в траве тысячелистника, заготовленной на контрольной территории, на 30–50%.

Эфирные масла, синтез которых происходит в эфиромасличных железках, выполняют ряд важнейших физиологических функций для растений, самая основная из этих функций – защита растения от перепадов температур и от поедания животными, а также препятствуют заражению патогенными грибами и бактериями [6]. При испарении эфирные масла окутывают растения своеобразной «оболочкой», улучшая теплопроницаемость воздуха, что способствует предохранению растения от чрезмерного нагревания днем и переохлаждения ночью. По полученным результатам можно сделать предположение, что содержание эфирных масел в урбоценозах, в особенности вблизи автотрассы с оживленным движением и вблизи сельскохозяйственного предприятия, снижается, так как данные территории отличаются небольшой плотностью произрастания растений, высокой уплотненностью почвы в результате вытаптывания и открытой территорией. На такой местности солнечная радиация оказывает довольно сильное влияние на растение, в результате чего оно интенсивно испаряет эфирные масла для защиты от перегрева, а их содержание в самом растении при дальнейшем исследовании оказывается резко снижено [1].

Нами были проанализированы аналогичные исследования, проведенные в различных урбоценозах Воронежской области [13]. Данные, полученные в Центральном Черноземье, представлены в **таблице 2**.

Все исследуемые образцы соответствуют требованиям ФС по содержанию эфирного масла, как и в Ростовской области. Аналогично Ростовской области максимальное содержание эфирного масла отмечено в образцах, заготовленных на контрольной территории, представленной Воронежским государственным заповедником, и минимальное – в сырье, заготовленном около автотрассы

с оживленным движением. При этом исследуемый показатель в целом по Воронежской области выше примерно в 1,5 раза. Сравнивая значения содержания эфирного масла в образцах травы тысячелистника обыкновенного, заготовленного вблизи промышленных предприятий, можно отметить, что в Воронежской области этот показатель в 2 раза выше, чем в Ростовской области. Однако следует отметить, что тенденция увеличения содержания эфирного масла при снижении силы антропогенной нагрузки прослеживается в обоих регионах, что говорит о вариабельности процесса накопления эфирного масла в сырье растений, произрастающих на урбанизированных территориях.

Полученные значения можно объяснить различием климатических условий произрастания тысячелистника обыкновенного в двух рассматриваемых регионах. Ростовской области присуща степная природная зона с высокой степенью солнечной радиации. Одной из основных физиологических функций эфирных масел, которые синтезируются в эфирномасличных железках, как известно, является защита растения от перегрева. Испаряясь, эфирные масла создают своеобразную «защитную оболочку», которая уменьшает теплопроницаемость растения. В исследуемых урбоценозах Ростовской области растения более подвержены солнечной радиации, а следовательно, испарение эфирных масел происходит интенсивнее, что приводит к снижению его количественного содержания в самом растении. Кроме того, на траву тысячелистника обыкновенного оказывают влияние выраженное вытаптывание и уминание на территориях с высокой степенью антропогенного воздействия, что тоже приводит к снижению содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было проанализировано 14 образцов травы тысячелистника обыкновенного, собранного в различных урбоценозах Ростовской области, по содержанию эфирного масла. Все исследуемое лекарственное растительное сырье является доброкачественным по данному показателю. Максимальный показатель содержания эфирного масла (0,43%) отмечен для образца, заготовленного на контрольной территории, лишенной антропогенного воздействия, минимальное содержание – для образца, собранного вдоль автотрассы М-21 (0,17%). В среднем в образцах синантропной флоры отмечается меньшее содержание эфирных масел, чем в образце, заготовленном на экологически чистой территории. Полученные результаты позволяют сделать вывод об отрицательном влиянии антропогенного воздействия, а также особенностей территории произрастания на накопление эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lamotkin SA, Vladykina DS, Skakovskij ED. Dependence of the essential oil composition of Canadian spruce *Picea glauca* (Moench) Voss. Dependence of the ecological conditions of the growing region. *Chemistry of plant raw materials*. 2012;2:111-117. (In Russ.). [Ламоткин С.А., Владыкина Д.С., Скаковский Е.Д. Зависимость состава эфирного масла ели канадской *Picea glauca* (Moench) Voss. от эко-

логической обстановки региона произрастания. *Химия растительного сырья*. 2012;2:111-117].

2. Samotrueva MA, Tsibizova AA, Yasenyavskaya AL, et al. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(1):12-29. (In Russ.). [Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., и др. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;10(1):12-29].
3. Dyakova NA, Slivkin AI, Gaponov SP, et al. Analysis of the relationship between the accumulation of pollutants and principal groups of biologically active substances in medicinal plant raw materials using knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and broadleaf plantain (*Plantago major* L.) leaves as examples. *Pharm Chem J*. 2015;49(6):384-387. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1289-6>
4. Dyakova NA, Samylina IA, Slivkin AI, et al. Estimated Heavy-Metal and Arsenic Contents in Medicinal Plant Raw Materials of the Voronezh Region. *Pharm Chem J*. 2018;52(3):220-223. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1797-2>
5. Kurkin VA. *Pharmacognosy*. Samara, 2004. (In Russ.). [Куркин В.А. *Фармакогнозия*. Самара, 2004]. ISBN 5-473-00062-2
6. Chusovitina KA, Karpukhin MYu. Pharmacological features of common yarrow (*Achillea millefolium* L.) *Agrarian Education and Science*. 2019;4:31. (In Russ.). [Чусовитина К.А., Карпухин М.Ю. Фармакологические особенности тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.) *Аграрное образование и наука*. 2019;4:31].
7. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. Edition XIV. Vol. 4. M., 2018. (In Russ.). [Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. М., 2018].
8. Bayandina II, Zagurskaya YuV. The relationship of secondary metabolism and chemical elements in medicinal plants. *Siberian Medical Journal*. 2014;8:107-111. (In Russ.). [Баяндина И.И., Загурская Ю.В. Взаимосвязь вторичного метаболизма и химических элементов в лекарственных растениях. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;8:107-111].
9. Dyakova NA, Gaponov SP, Slivkin AI, et al. Flavonoid accumulation by common yarrow herb collected in different urban and agrobiocenoses of Voronezh region. *Vestnik Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2020;4:71-76. (In Russ.). [Дьякова Н.А., Гапонов С.П., Сливкин А.И., и др. Накопление флавоноидов травой тысячелистника обыкновенного, собранного в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2020;4:71-76].
10. Dyakova NA, Korenskaya IM, Slivkin AI, et al. Study of features of the quantitative and qualitative composition of the essential oil of common yarrow herb flora of the Voronezh region. *Chemical-Pharmaceutical Journal*. 2022;56(9):37-44. (In Russ.). [Дьякова Н.А., Коренская И.М., Сливкин А.И., и др. Изучение особенностей количественного и качественного состава эфирного масла травы тысячелистника обыкновенного флоры Воронежской области. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(9):37-44]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-9-37-44>
11. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. Edition XIV. Vol. 2. M., 2018. (In Russ.). [Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 2. М., 2018].
12. Dyakova NA, Korenskaya IM. Peculiarities of essential oil accumulation by common yarrow herb flora of Voronezh region. *Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(7):16-20. (In Russ.). [Дьякова Н.А., Коренская И.М. Особенности накопления эфирного масла травой тысячелистника обыкновенного флоры Воронежской области. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022;25(7):16-20]. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-07-07>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
<p>Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.</p>	<p>Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.</p>
<p>Участие авторов. Ю.А. Селиванова – провела эксперимент, обработала и описала полученные данные. Н.А. Дьякова – сформулировала цели и идеи исследования, проверяла результаты и утверждала окончательную версию статьи. И.М. Коренская – участвовала в проведении эксперимента, утверждала окончательную версию статьи. А.И. Сливкин – утверждал окончательную версию статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.</p>	<p>Contribution of individual authors. Yu.A. Selivanova – conducted the experiment, processed and described the data obtained. N.A. Dyakova – formulated the goals and ideas of the study, verified the results, and approved the final version of the article. I.M. Korenskaya – participated in the experiment, approved the final version of the article. A.I. Slivkin – approved the final version of the article. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.</p>
<p>Автор для переписки Селиванова Юлия Александровна Адрес: Воронежский государственный университет, ул. Студенческая, 3, г. Воронеж, Россия, 394036. E-mail: u.a.selivanova@yandex.ru</p>	<p>Corresponding Author Yuliya A. Selivanova Address: Voronezh State University, 3 Studencheskaya st., Voronezh, Russia, 394036. E-mail: u.a.selivanova@yandex.ru</p>